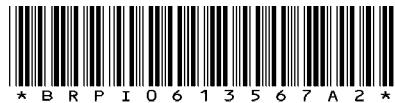




República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) PI0613567-6 A2



(22) Data de Depósito: 08/06/2006
(43) Data da Publicação: 18/01/2011
(RPI 2089)

(51) Int.CI.:
A61K 45/06
A61K 31/40
A61K 31/4439
A61K 9/20

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA,
COMPRIMIDO FARMACÉUTICO OU PRENSADO OU
PRENSADO DIRETO, FORMA DE DOSAGEM
SÓLIDA, PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE UM
COMPRIMIDO PRENSADO DIRETO

(30) Prioridade Unionista: 10/06/2005 US 60/689,739,
14/06/2005 US 60/690,527, 15/06/2005 US 60/690,814

(73) Titular(es): NOVARTIS AG

(72) Inventor(es): ARUN P. PATEL, JAMES KOWALSKI, JAY
PARTHIBAN LAKSHMAN

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006022336 de 08/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/135693de 21/12/2006

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA, COMPRIMIDO FARMACÉUTICO OU PRENSADO OU PRENSADO DIRETO, FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA, PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE UM COMPRIMIDO PRENSADO DIRETO. A presente invenção refere-se a um inibidor de dipeptidilpeptidase-IV (aqui referido como DPP-IV) que pode ser 98,5-100% puro o qual é um fármaco de dose alta capaz de ser diretamente prensado com uma glitazona e excipientes específicos em formas de dosagem em forma sólida, tais como comprimidos e cápsulas tendo dureza desejada, habilidade de desintegração e características de dissolução aceitáveis. DPP-IV não é inherentemente compressível e então apresenta problemas de formulação. Excipientes usados na formulação aumentam as propriedades de fluxo e compactação do fármaco e mistura de formação de comprimido. Fluxo ótimo contribui para enchimento do molde uniforme e controle de peso. O ligante usado assegura propriedades coesivas suficientes que permitem que o DPP-IV seja prensado usando o método de compressão direta. Os comprimidos produzidos provêm um perfil de dissolução in vitro aceitável.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA, COMPRIMIDO FARMACÉUTICO OU PRENSADO OU PRENSADO DIRETO, FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA, PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE UM COMPRIMIDO PRENSADO DIRETO".

5 A presente invenção refere-se a comprimidos, especialmente comprimidos formados através de compressão direta de um composto inibidor de dipeptidilpeptidase IV (DPP-IV) e uma glitazona, um processo para sua preparação, a novas formulações farmacêuticas e novos pós de formulação de comprimido compreendendo inibidor de DPP-IV e formulações de
10 glitazona capazes de ser diretamente prensados em comprimidos. A invenção refere-se ainda a um processo para a preparação dos comprimidos através de mistura do ingrediente ativo e excipientes específicos em novas formulações e então diretamente comprimindo as formulações em comprimidos de compressão direta.

15 Os compostos inibidores de DPP-IV preferidos aos quais a presente invenção é principalmente direcionada são descritos abaixo:

20 No presente contexto, um "inibidor de DPP-IV" pretende também compreender seus metabólitos ativos e pró-fármacos, tais como metabólitos ativos e pró-fármacos de inibidores de DPP-IV. Um "metabólito" é um derivado ativo de um inibidor de DPP-IV produzido quando o inibidor de DPP-IV é metabolizado. Um "pró-fármaco" é um composto que é ou metabolizado para um inibidor de DPP-IV ou é metabolizado para o(s) mesmo(s) metabólito(s) que um inibidor de DPP-IV.

25 Inibidores de DPP-IV são conhecidos na técnica. Por exemplo, inibidores de DPP-IV são, em cada caso, genérica e especificamente descritos, por exemplo, no WO 98/19998, DE19616 486 A1, WO 00/34241, WO 95/15309, WO 01/72290, WO 01/52825, WO 9310127, WO 9925719, WO 9938501, WO 9946272, WO 9967278 e WO9967279.

30 Inibidores de DPP-IV preferidos são descritos nos pedidos de patente que seguem: WO 02053548 especialmente compostos 1001 a 1293 e exemplos 1 a 24, WO 02067918 especialmente compostos 1000 a 1278 e 2001 a 2159, WO 02066627 especialmente os Exemplos descritos, WO

02/068420 especialmente todos os compostos especificamente listados nos Exemplos I a LXIII e os análogos correspondentes descritos, os compostos ainda mais preferidos são 2(28), 2(88), 2(119), 2(136) descritos na tabela informando a IC50, WO 02083128 especialmente exemplos 1 a 13, US 5 2003096846 especialmente os compostos especificamente descritos, WO 2004/037181 especialmente exemplos 1 a 33 e compostos das reivindicações 3 a 5, WO 0168603 especialmente compostos dos Exemplos 1 a 109, EP 1258480 especialmente compostos dos Exemplos 1 a 60, WO 0181337 especialmente exemplos 1 a 118, WO 02083109 especialmente exemplos 10 1A a 1D, WO 030003250 especialmente compostos dos Exemplos 1 a 166, com mais preferência 1 a 8, WO 03035067 especialmente os compostos descritos nos Exemplos, WO 03/035057 especialmente os compostos descritos nos Exemplos, US2003216450 especialmente exemplos 1 a 450, WO 99/46272 especialmente compostos das reivindicações 12, 14, 15 e 17, WO 15 0197808 especialmente compostos da reivindicação 2, WO 03002553 especialmente compostos dos Exemplos 1 a 33, WO 01/34594 especialmente os compostos descritos nos Exemplos 1 a 4, WO 02051836 especialmente exemplos 1 a 712, EP1245568 especialmente exemplos 1 a 7, EP1258476 especialmente exemplos 1 a 32, US 2003087950 especialmente os Exemplos 20 descritos, WO 02/076450 especialmente exemplos 1 a 128, WO 03000180 especialmente exemplos 1 a 162, WO 03000181 especialmente exemplos 1 a 66, WO 03004498 especialmente exemplos 1 a 33, WO 0302942 especialmente exemplos 1 a 68, US 6482844 especialmente os Exemplos descritos, WO 0155105 especialmente os compostos listados nos 25 Exemplos 1 e 2, WO 0202560 especialmente exemplos 1 a 166, WO 03004496 especialmente exemplos 1 a 103, WO 03/024965 especialmente exemplos 1 a 54, WO 0303727 especialmente exemplos 1 a 209, WO 0368757 especialmente exemplos 1 a 88, WO 03074500 especialmente exemplos 1 a 72, exemplos 4.1 a 4.23, exemplos 5.1 a 5.10, exemplos 6.1 a 30 6.30, exemplos 7.1 a 7.23, exemplos 8.1 a 8.10, exemplos 9.1 a 9.30, WO 02038541 especialmente exemplos 1 a 53, WO 02062764 especialmente exemplos 1 a 293, de preferência o composto do Exemplo 95 Cloridrato de

(2-{3-(aminometil)-4-butóxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-di-hidro-6-isoquinolinil}-óxi}acetamida), WO 02308090 especialmente exemplos 1-1 a 1-109, exemplos 2-1 a 2-9, exemplo 3, exemplos 4-1 a 4-19, exemplos 5-1 a 5-39, exemplos 6-1 a 6-4, exemplos 7-1 a 7-10, exemplos 8-1 a 8-8, exemplos 7-1 a 7-7 da página 90, exemplos 8-1 a 8-59 das páginas 91 a 95, exemplos 9-1 a 9-33, exemplos 10-1 a 10-20, US 2003225102 especialmente compostos 1 a 115, compostos dos Exemplos 1 a 121, de preferência compostos a) a z), aa) a az), ba) a bz), ca) a cz) e da) a dk), WO 0214271 especialmente exemplos 1 a 320 e US 2003096857, WO 2004/052850 especialmente os compostos especificamente descritos tais como Exemplos 1 a 42 e compostos da reivindicação 1, DE 102 56 264 A1 especialmente os compostos descritos tais como Exemplos 1 a 181 e os compostos da reivindicação 5, WO 04/076433 especialmente os compostos especificamente descritos, tais como listado na tabela A, de preferência os compostos listados na tabela B, de preferência compostos I a XXXXVII, ou compostos das reivindicações 6 a 49, WO 04/071454, especialmente os compostos especificamente descritos, por exemplo, compostos 1 a 53 ou compostos das tabelas Ia a If, ou compostos das reivindicações 2 a 55, WO 02/068420 especialmente os compostos especificamente descritos, tais como os compostos I a LXIII ou *Exemplo I* e análogos 1 a 140 ou *Exemplo 2* e análogos 1 a 174 ou *Exemplo 3* e análogos 1 ou *Exemplo 4* a 5 ou *Exemplo 6* e análogos 1 a 5 ou *Exemplo 7* e análogos 1-3 ou *Exemplo 8* e análogo 1 ou *Exemplo 9* ou *Exemplo 10* e análogos 1 a 531, ainda mais preferidos são compostos da reivindicação 13, WO 03/000250 especialmente os compostos especificamente descritos, tais como os compostos 1 a 166, de preferência compostos dos Exemplos 1 a 9, WO 03/024942 especialmente os compostos especificamente descritos, tais como compostos 1 a 59, compostos da tabela 1 (1 a 68), compostos das reivindicações 6,7, 8, 9, WO 03024965 especialmente os compostos especificamente descritos, tais como compostos 1 a 54, WO 03002593 especialmente os compostos especificamente descritos, tais como compostos da tabela 1 ou das reivindicações 2 a 15, WO 03037327 especialmente os compostos especificamente descritos, tais como compostos dos Exemplos 1 a

209, WO 03/000250 especialmente os compostos especificamente descritos, tais como os compostos 1 a 166, de preferência compostos dos Exemplos 1 a 9,

WO 03/024942 especialmente os compostos especificamente descritos, tais como compostos 1 a 59, compostos da tabela 1 (1 a 68), compostos das reivindicações 6, 7, 8, 9, WO 03024965 especialmente os compostos especificamente descritos, tais como compostos 1 a 54, WO 03002593 especialmente os compostos especificamente descritos, tais como compostos da tabela 1 ou das reivindicações 2 a 15, WO03037327 especialmente os compostos especificamente descritos, tais como compostos dos Exemplos 1 a 209, WO 0238541, WO 0230890, Pedido de Patente U.S. Nº de Série 09/788.173 depositado em 16 de fevereiro de 2001 ("attorney file" LA50) especialmente os Exemplos descritos, WO99/38501 especialmente os Exemplos descritos, WO99/46272 especialmente os Exemplos descritos e DE19616 486 A1 especialmente val-pyr, val-tiazolidida, isoleucil-tiazolidida, isoleucil-pirrolidida e sais "fumar" de isoleucil-tiazolidida e isoleucil-pirrolidida, WO 0238541 especialmente os compostos especificamente descritos, tais como compostos dos Exemplos 1 a 53, WO 03/002531 especialmente os compostos especificamente descritos, de preferência os compostos listados nas páginas 9 a 13, com mais preferência os compostos dos Exemplos 1 a 46 e com mais preferência ainda os compostos do Exemplo 9, Patente U.S. Nº 6.395.767, de preferência o composto dos Exemplos 1 a 109 com mais preferência o composto do Exemplo 60.

Inibidores de DPP-IV preferidos adicionais incluem os Exemplos específicos descritos nas Patentes U.S. Números 6124305 e US 6107317, Pedidos de Patente Internacionais, Número de Publicação WO 9819998, WO 95153 09 e WO 9818763; tal como 1-[2-[(5-cianopiridin-2-il)aminoethylamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina e (2S)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-2-pirrolidinacarbonitrila.

O WO 9819998 descreve N-(N'-glicil substituído)-2-ciano pirrolidinas, em particular 1-[2-[5-cianopiridin-2-il] amino]-etilamino] acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina. Compostos preferidos descritos no WO 03/002553 são lista-

dos nas páginas 9 a 11 e são incorporados ao presente pedido a título de referência. O pedido de patente publicado WO 0034241 e patente publicada US 6110949 descrevem N-adamantil-amino-acetil-2-ciano pirrolidinas substituídas e N-(glicil substituído)-4-ciano pirrolidinas respectivamente. Inibidores de DPP-IV de interesse são especialmente aqueles citados nas reivindicações 1 a 4. Em particular esses pedidos descrevem o composto 1-[[[(3-Hidróxi-1-adamantil) amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina (também conhecido como LAF237).

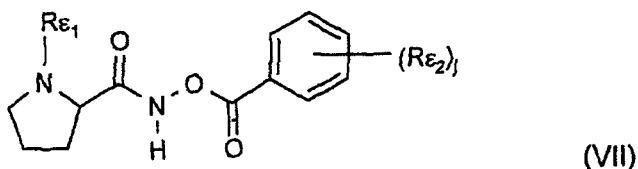
O WO 9515309 descreve aminoácido 2-cianopirrolidina amidas como inibidores de DPP-IV e o WO 9529691 descreve derivados de peptídila de diésteres de ácidos alfa-aminoalquilfosfônicos, particularmente aqueles com prolina ou estruturas relacionadas. Inibidores de DPP-IV de interesse são especialmente aqueles citados nas Tabelas 1 a 8. No WO 01/72290, inibidores de DPP-IV de interesse são especialmente aqueles citados no Exemplo 1 e reivindicações 1, 4 e 6. O WO 9310127 descreve ésteres borônicos de prolina úteis como inibidores de DPP-IV. Os inibidores de DPP-IV de interesse são especialmente aqueles citados nos Exemplos 1 a 19. O pedido de patente publicado WO 9925719 descreve sulfostin, um inibidor de DPP-IV preparado através de cultura de micro-organismo *Streptomyces*. O WO 9938501 descreve anéis heterocíclicos de 4 a 8 membros N-substituídos. Inibidores de DPP-IV de interesse são especialmente aqueles mencionados nas reivindicações 15 a 20.

O WO 9946272 descreve compostos fosfóricos como inibidores de DPP-IV. Inibidores de DPP-IV de interesse são especialmente aqueles citados nas reivindicações 1 a 23.

Outros inibidores de DPP-IV preferidos são os compostos da fórmula I, II ou III descritos no pedido de patente WO 03/057200 nas páginas 14 a 27. Os inibidores de DPP-IV mais preferidos são os compostos especificamente descritos nas páginas 28 e 29.

Os pedidos de patente publicados WO 9967278 e WO 9967279 descrevem pró-fármacos e inibidores de DPP-IV da forma A-B-C onde C é um inibidor estável ou instável de DPP-IV.

De preferência, a N-peptidil-O-aroil hidroxilamina é um composto da fórmula VII

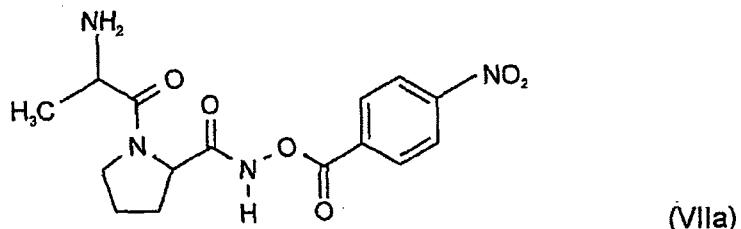


em que

j é 0, 1 ou 2;

R_ε₁ representa a cadeia lateral de um aminoácido natural; e
R_ε₂ representa alcóxi inferior, alquila inferior, halogênio ou nitro;
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

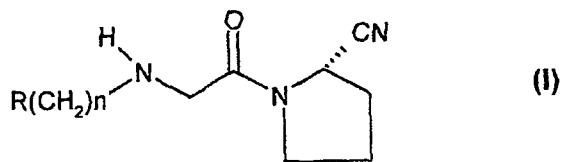
Em uma modalidade bastante preferida da invenção, a N-peptidil-O-aroil hidroxilamina é um composto da fórmula VIIa



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

N-Peptidil-O-aroil hidroxilaminas, por exemplo, da fórmula VII ou VIIa, e sua preparação são descritas por H.U. Demuth e outros em *J. Enzyme Inhibition*, 1988, Vol. 2, páginas 129-142, especialmente nas páginas 130-132.

Com mais preferência, os inibidores são N-(glicil substituído)-2-cianopirrolidinas da fórmula (I)



em que

R é adamantila substituída; e

n é 0 a 3; em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido.

O termo "adamantila substituída" refere-se à adamantila, isto é, 1- ou 2-adamantila, substituída por um ou mais, por exemplo, dois substituin-

tes selecionados de alquila, -OR₁ ou -NR₂R₃, onde R₁, R₂ e R₃ são independentemente hidrogênio, alquila, (C₁-C₈-alcanoíla), carbamila ou -CO-NR₄R₅, onde R₄ e R₅ são independentemente alquila, arila não-substituída ou substituída e onde um de R₄ e R₅ é adicionalmente hidrogênio ou R₄ e R₅ juntos representam C₂-C₇ alquíleno.

O termo "arila" representa de preferência fenila. Fenila substituída de preferência é fenila substituída por um ou mais, por exemplo, dois, substituintes selecionados de, por exemplo, alquila, alcóxi, halogênio e trifluormetila.

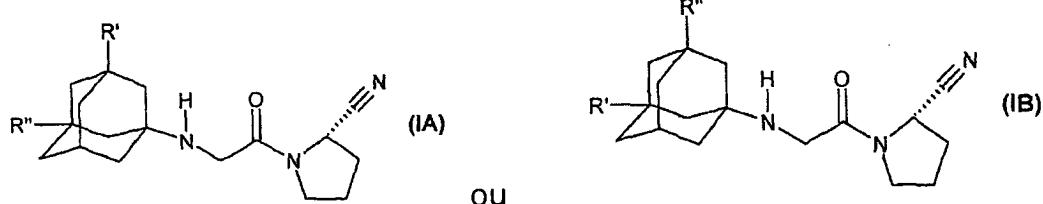
10 O termo "alcóxi" refere-se a alquil-O-.

O termo "halogênio" ou "halo" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "alquíleno" refere-se a uma ponte de cadeia reta de 2 a 7 átomos de carbono, de preferência de 3 a 6 átomos de carbono, com mais preferência 5 átomos de carbono.

Um grupo preferido de compostos da invenção são os compostos da fórmula (I), onde o substituinte na adamantila é ligado em uma cabeça de ponte ou um metileno adjacente a uma cabeça de ponte. Compostos da fórmula (I), onde a porção glicil-2-cianopirrolidina é ligada a uma cabeça de ponte, o substituinte R' na adamantila é de preferência 3-hidróxi. Compostos da fórmula (I), onde a porção glicil-2-cianopirrolidina é ligada em um metileno adjacente a uma cabeça de ponte, o substituinte R' na adamantila é de preferência 5-hidróxi.

20 A presente invenção refere-se especialmente a um composto da fórmula (IA) ou (IB)



em que

R' representa hidróxi, C₁-C₇ alcóxi, C₁-C₈ alcanoilóxi ou R₅R₄N-CO-O, onde R₄ e R₅ são independentemente C₁-C₇ alquila ou fenila que é

não-substituída ou substituída por um substituinte selecionado de C₁-C₇ alquila, C₁-C₇ alcóxi, halogênio e trifluormetila e onde R₄ é adicionalmente hidrogênio; ou R₄ e R₅ juntos representam C₃-C₆ alquíleno; e

R" representa hidrogênio; ou

- 5 R' e R" representam independentemente C₁-C₇ alquila;
 em forma livre ou na forma de um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável.

Esse compostos inibidores de DPP-IV da fórmula (I), (IA) ou (IB) são conhecidos e descritos na Patente U.S. Nº 6.166.063, publicado em 10 26 de dezembro de 2000 e WO 01/52825. Especialmente descrito é (S)-1-{2-[5-cianopiridin-2-il]amino}etyl-aminoacetil)-2-ciano-pirrolidina ou (S)-1-{(3-hidróxi-1-adamantil)amino}acetil-2-ciano-pirrolidina (LAF 237). Eles podem existir em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido. Sais farmaceuticamente aceitáveis, isto é, não-tóxicos e fisiologicamente aceitáveis, são 15 preferidos, embora outros sais sejam também úteis, por exemplo, no isolamento e purificação dos compostos da presente invenção. Embora os sais de adição ácido preferidos sejam cloridratos, sais de ácido metanossulfônico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, láctico e acético podem ser também utilizados.

Inibidores de DPP-IV preferidos são aqueles descritos por Mona 20 Patel e outros (*Expert Opinion Investig. Drugs*, abril de 2003;12(4):623-33) no parágrafo 5, especialmente p32/98, K-364, FE-999011, BDPX, NVP-DDP-728 e outros, cuja publicação é aqui incorporada a título de referência especialmente os inibidores de DPP-IV descritos.

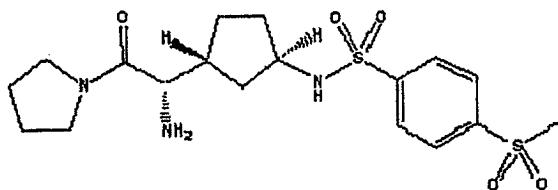
FE-999011 é descrito no pedido de patente WO 95/15309, página 25 na 14, como composto Nº 18.

Um outro inibidor preferido é o composto BMS-477118 descrito na Patente U.S. Nº 6.395.767 (composto do Exemplo 60) também conhecido como (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxíticiclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1-oxoetil]-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrila, benzoato (1:1) conforme mostrado na 30 Fórmula M do pedido de patente WO 2004/052850 na página 2 e a base livre correspondente (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxíticiclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1-oxoetil]-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrila (M') e seu mono-hidrato

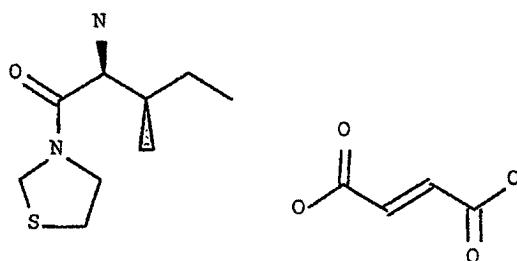
(M'') conforme mostrado na Fórmula M do pedido de patente WO 2004/052850 na página 3.

Um outro inibidor preferido é o composto GSK23A descrito no WO 03/002531 (exemplo 9) também conhecido como cloridrato de (2S,4S)-5 1-((2R)-2-Amino-3-[(4-metoxibenzil)sulfonil]-3-metilbutanoil)-4-fluorpirrolidina-2-carbonitrila.

Outros inibidores de DPP-IV muito preferidos da invenção são descritos no Pedido de Patente Internacional WO 02/076450 (especialmente os Exemplos 1 a 128) e por Wallace T. Ashton (*Bioorganics & Medicinal Chemistry Letters* 14 (2004) 859-863) especialmente o composto 1 e os compostos listados nas tabelas 1 e 2. O composto preferido é o composto 21e (tabela 1) da fórmula



15 P32/98 ou P3298 (número CAS: 251572-86-8) também conhecido como 3-[(2S,3S)-2-amino-3-metil-1-oxopentil]tiazolidina pode ser usado como mistura de 3-[(2S,3S)-2-amino-3-metil-1-oxopentil]tiazolidinona e (2E)-2-butanodioato (2:1) tal como mostrado abaixo



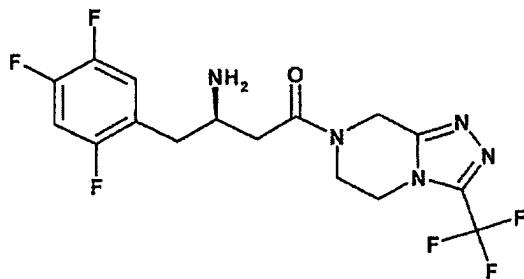
e é descrito no WO 99/61431 em nome de Probiot drug e também o composto P 93/01.

Outros inibidores de DPP-IV preferidos são os compostos mostrados no pedido de patente WO 02/083128 tal como nas reivindicações 1 a 20 5. Os inibidores de DPP-IV mais preferidos são os compostos especificamente descritos pelos Exemplos 1 a 3 e as reivindicações 6 a 10.

Outros inibidores de DPP-IV preferidos são descritos nos pedi-

dos de patente WO 2004/037169 especialmente aqueles descritos nos Exemplos 1 a 48 e WO 02/062764 especialmente os Exemplos descritos 1 a 293, ainda mais preferidos são os compostos 3-(3-aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-di-hidro-6-isoquinolinacarboxamida e 2-{[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-di-hidro-6-isoquinolil]óxi}acetamida descritos na página 7 e também no pedido de patente WO 2004/024184 especialmente nos Exemplos de referência 1 a 4.

Outros inibidores de DPP-IV preferidos são descritos no pedido de patente WO 03/004498 especialmente exemplos 1 a 33 e com mais preferência o composto da fórmula

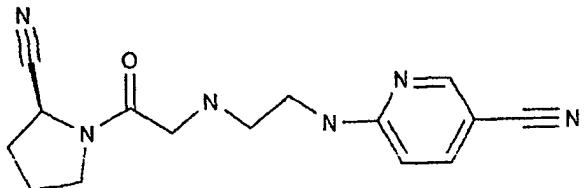


MK-0431

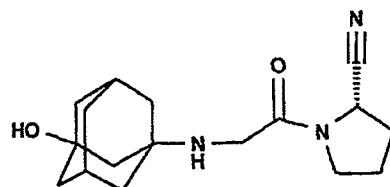
descrito pelo Exemplo 7 e também conhecido como MK-0431.

Inibidores de DPP-IV preferidos são também descritos no pedido de patente WO 2004/037181, especialmente exemplos 1 a 33, com mais preferência os compostos descritos nas reivindicações 3 a 5. Inibidores de DPP-IV preferidos são adamantil-amino-acetil-2-ciano pirrolidinas N-substituídas, N(glicil substituído)-4-ciano-pirrolidinas, N-(N'-glicil substituído)-2-cianopirrolidinas, N-aminoacil tiazolidinas, N-aminoacil pirrolidinas, L-aloisoleutil tiazolidina, L-treo-isoleucil pirrolidina e L-aloisoleucil-pirrolidina, 1-[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina e seu sais farmacêuticos.

Especialmente preferidos são dicloridrato de 1-{2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino}acetil-2(S)-ciano-pirrolidina (DPP728) da fórmula



especialmente seu dicloridrato,
e (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina
(LAF237) da fórmula



e L-treo-isoleucil tiazolidrina (código do composto de acordo com
5 o Probiot drug: P32/98 conforme acima descrito), MK-0431, BMS-
477118, 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-di-hidro-6-
isoquinolinacarboxamida e 2-{[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-di-
hidro-6-isoquinolil]óxi}acetamida e opcionalmente em qualquer caso seus
sais farmacêuticos.

10 DPP728 e LAF237 são os compostos mais preferidos e são es-
pecificamente descritos no Exemplo 3 do WO 98/19998 e Exemplo 1 do WO
00/34241, respectivamente. O inibidor de DPP-IV P32/98 (vide acima) é es-
pecificamente descrito em *Diabetes* 1998, 47, 1253-1258. DPP728 e LAF237
podem ser formulados conforme descrito na página 20 do WO 98/19998 ou
15 no WO 00/34241. As formulações preferidas para a administração de
LAF237 são descritas no pedido provisório US Nº 60/604274.

O termo "vildagliptin" cobre qualquer forma cristalina, de prefe-
rência a forma de cristal "A" de vildagliptin.

A forma cristalina de vildagliptin (cristal "Forma A") é caracteriza-
20 da por um padrão de difração de raios X com picos em cerca de 16,6°, 17,1°,
17,2° +/- 0,3 graus 2-teta ou caracterizados por um padrão de difração de
raios 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 em cristal é descrita no pedido de
patente internacional Nº PCT/US2006/001473.

25 Especialmente preferidos são inibidores de DPP-IV oralmente
ativos.

Uma glitazona apropriada é, por exemplo, (S)-((3,4-di-hidro-2-
(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona),

5-{{[4(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxopropil)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (darglitazona), 5-{{[4-(1-metil-ciclo-hexil)metóxi]-fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (ciglitazona), 5-{{[4-(2-(1-indolil)etóxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (DRF2189), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etóxi]}benzil}-tiazolidina-2,4-diona (BM-5-13.1246), 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637), bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil]fenil}metano (YM268), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietóxi]benzil}-tiazolidina-2,4-diona (AD-5075), 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-benzil]-tiazolidina-2,4-diona (DN-108), 5-{{[4-(2-(2,3-di-hidroindol-1-il)etóxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil)-2-propinil]-5-fenilsulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-(4-fluorfenil-sulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-{{[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etóxi)-fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona), 5-{{[4-(2-(5-etyl-2-piridil)etóxi)-fenil]-metil}tiazolidina-2,4-diona (pioglitazona), 5-{{[4-((3,4-di-hidro-6-hidróxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metóxi)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (troglitazona), 5-[6-(2-flúor-benzilóxi)naftalen-2-ilmetil]-tiazolidina-2,4-diona (MCC555), 5-{{[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil}tiazolidina-2,4-diona (T-174) e 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metóxi-N-(4-(trifluormetil-benzil)benzamida (KRP297). Preferidos são pioglitazona, rosiglitazona e troglitazona.

A dose de ACTOS® (pioglitazona) não deve exceder 45 mg uma vez por dia em monoterapia ou em combinação com sulfoniluréia, metformin ou insulina. ACTOS em combinação com metformin pode ser iniciado a 15 mg ou 30 mg uma vez por dia. ACTOS está disponível em comprimidos de 15 mg, 30 mg e 45 mg.

AVANDIA® (rosiglitazona) pode ser administrada ou em uma dose de partida de 4 mg como uma dose diária única ou dividida e administrada de manhã e à noite. Para pacientes que respondem inadequadamente seguindo 8 a 12 semanas de tratamento, conforme determinado através de redução em FPG, a dose pode ser aumentada para 8 mg diariamente como monoterapia ou em combinação com metformin. A dose de AVANDIA não deve exceder 8 mg diárias, como uma dose única ou dividida duas vezes por dia. AVANDIA está disponível em comprimidos de 2 mg, 4 mg e 8 mg.

Em cada caso em particular nas reivindicações de composto e

nos produtos finais dos Exemplos de trabalho, a matéria objeto dos produtos finais, as preparações farmacêuticas e as reivindicações são incorporadas ao presente pedido através de referência às publicações ou pedidos de patente aqui mencionados.

5 Os compostos inibidores de DPP-IV ou glitazonas, e seus sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis correspondentes, podem ser combinados com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis e, opcionalmente, um ou mais outros adjuvantes farmacêuticos convencionais e administrados enteralmente, por exemplo, oralmente, na forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos revestidos, etc, ou parenteralmente, por exemplo, intravenosamente, na forma de soluções ou suspensões injetáveis estéreis. As composições enteral e parenteral podem ser preparadas através de meios convencionais.

10

Os compostos inibidores de DPP-IV, por exemplo, aqueles da fórmula (I) ou glitazonas, e seus sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis correspondentes, podem ser formulados em composições farmacêuticas enteral e parenteral contendo uma quantidade da substância ativa que é eficaz para tratamento de condições mediadas pela inibição de DPP-IV, tais composições em forma de dosagem unitária e tais composições compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável.

15

Os compostos inibidores de DPP-IV, por exemplo, aqueles da fórmula (I), incluindo aqueles de cada um dos seus subescopos e cada um dos Exemplos, podem ser administrados em forma enantiometricamente pura, por exemplo, >98%, de preferência >99%; ou junto com o enantiômero R, por exemplo, em forma racêmica. As faixas de dosagem acima são baseadas nos compostos da fórmula (I), excluindo a quantidade do enantiômero R.

20

Em vista de sua habilidade em inibir DPP-IV, os compostos inibidores de DPP-IV, por exemplo, aqueles da fórmula (I), e seus sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis correspondentes, são úteis no tratamento de condições mediadas pela inibição de DPP-IV. Com base no acima e constatações na literatura, é esperado que os compostos descritos aqui sejam úteis no tratamento de condições, tais como diabetes mellitus não-

25

insulina dependente, artrite, obesidade, transplante de aloenxerto e calcitonina-osteoporose. Em adição, com base nos papéis de peptídeos do tipo glucagon, tais como GLP-1 e GLP-2, e sua associação com inibição de DPP-IV, é esperado que os compostos descritos aqui sejam úteis, por exemplo,

5 para produzirem um efeito sedativo ou ansiolítico ou para atenuar mudanças catabólicas pós-cirúrgicas e respostas hormonais a estresse ou para reduzir a mortalidade ou morbidez após infarto do miocárdio ou no tratamento de condições relacionadas aos efeitos acima que podem ser mediadas pelos níveis de GLP-1 e/ou GLP-2.

10 Mais especificamente, por exemplo, os compostos inibidores de DPP-IV, por exemplo, aqueles da fórmula (I), e seus sais de adição ácido farmaceuticamente aceitáveis correspondentes, melhoram a resposta à insulina inicial a um estímulo com glicose oral e, então, são úteis no tratamento de diabetes mellitus não-insulina dependente.

15 Os compostos inibidores de DPP-IV, especialmente compostos da fórmula I, IA ou IB (vildagliptin), úteis na presente invenção são higroscópicos, apresentam problemas de estabilidade e não são inherentemente compressíveis. Consequentemente, há uma necessidade em prover uma composição de fluxo livre e coesa capaz de ser diretamente comprimida em

20 comprimidos fortes com um perfil de dissolução *in vitro* aceitável. Comprimidos podem ser definidos como formas farmacêuticas de dosagem sólida contendo substâncias de fármaco com ou sem cargas adequadas. Eles são produzidos através de compressão ou compactação de uma formulação contendo o ingrediente ativo e certos excipientes selecionados para auxiliar no processamento e para melhorar as propriedades do produto. Comprimidos podem ser revestidos ou não-revestidos e são feitos de materiais cristalinos, em pó. Eles podem incluir vários diluentes, ligantes, desintegrantes, lubrificantes, agentes de deslizamento e, em muitos casos, corantes. Excipientes usados são classificados de acordo com a função que eles realizam. Por

25 exemplo, um agente de deslizamento pode ser usado para melhorar o fluxo de mistura em pó na tremonha e para o molde de comprimido.

30

Tem havido uso disseminado de comprimidos desde a última

parte do século 19 e a maioria das formas de dosagem farmacêutica é comercializada como comprimidos. As razões principais da popularidade do comprimido como uma forma de dosagem são simplicidade, custo baixo e a velocidade de produção. Outras razões incluem estabilidade do produto de

5 fármaco, conveniência em embalagem, transporte e distribuição. Para o paciente ou consumidor, comprimidos oferecem conveniência de administração, facilidade de dosagem precisa, capacidade de compactação, portabilidade, suavidade de gosto, facilidade de administração e aparência distintiva elegante.

10 Comprimidos podem ser planos, divididos ao meio revestidos com película ou açúcar, gravados, em camada, isto é, bicamada (por exemplo, a presente formulação representa apenas uma camada do comprimido) ou de liberação sustentada. A segunda camada pode estar, por exemplo, na forma de uma camada de revestimento circundando o comprimido núcleo.

15 Eles podem ser feitos em uma variedade de tamanhos, formatos e cores. Comprimidos podem ser engolidos, mastigados ou dissolvidos na cavidade bucal ou em baixo da língua. Eles podem ser dissolvidos em água para aplicação local ou tópica. Comprimidos estéreis são normalmente usados para soluções parenterais e para implante por baixo da pele.

20 Em adição aos ingredientes ativos ou terapêuticos, comprimidos podem conter vários materiais inertes conhecidos como excipientes. Eles podem ser classificados de acordo com o papel que eles desempenham no comprimido final. A composição principal inclui uma carga, ligante, lubrificante e agente de deslizamento. Um excipiente que dá características físicas ao comprimido acabado são agentes de coloração e aromatizantes no caso de comprimidos mastigáveis. Sem excipientes a maioria dos fármacos e ingredientes farmacêuticos não pode ser diretamente prensada em comprimidos. Isto é principalmente devido às propriedades de fluxo e coesas pobres da maioria dos fármacos. Tipicamente, excipientes são adicionados a uma formulação para dar características de fluxo e compressão boas ao material sendo comprimido. Tais propriedades são dadas a esses excipientes através de etapas de pré-tratamento, tal como granulação a úmido, "slugging", esfe-

25

30

ronização com secagem por pulverização ou cristalização.

Lubrificantes são tipicamente adicionados para prevenir que os materiais de formação de comprimido grudem nos perfuradores, minimizar a fricção durante a compressão do comprimido e permitir a remoção do comprimido preso no molde. Tais lubrificantes são geralmente incluídos na mistura de comprimido final em quantidades geralmente de menos do que 5 1% em peso.

Em adição, comprimidos geralmente contêm diluentes que são adicionados para aumentar o peso em volume da mistura resultando em um 10 tamanho prático para compressão. Isto é frequentemente necessário onde a dose do fármaco é relativamente pequena.

Uma outra classe geralmente usada de excipientes em comprimidos são ligantes. Ligantes são agentes que dão qualidades coesas ao material em pó. Ligantes geralmente usados incluem amido e açúcares, tais 15 como sacarose, glicose, dextrose e lactose.

Desintegrantes são frequentemente incluídos para assegurar que o comprimido tenha uma taxa aceitável de desintegração. Desintegrantes típicos incluem derivados de amido e sais de carboximetilcelulose.

Outras características desejáveis de excipientes incluem o que 20 segue:

- Alta compressibilidade para permitir que comprimidos fortes sejam feitos em forças de compressão baixas;
- Boas propriedades de fluxo que podem melhorar o fluxo de outros excipientes na fórmula; e
- Coesividade (para impedir que o comprimido se esfarele durante processamento, transporte e manuseamento).

Existem três processos comercialmente importantes para fabricação de comprimidos presos: granulação a úmido, compressão direta e granulação a seco (*slugging* ou compactação com rolo). O método de preparação e tipo de excipientes são selecionados para dar à formulação de comprimido as características físicas desejadas que permitem a compressão rápida dos comprimidos. Após compressão, os comprimidos devem ter vá-

rios atributos adicionais, tais como aparência, dureza, capacidade de desintegração e um perfil de dissolução aceitável. Escolha de cargas e outros excipientes vai depender das propriedades química e física do fármaco, comportamento da mistura durante processamento e das propriedades dos comprimidos finais. Estudos de pré-formulação são feitos para determinar a compatibilidade química e física do componente ativo com excipientes propostos.

As propriedades do fármaco, suas formas de dosagem e aspectos econômicos da operação vão determinar a seleção do melhor processo para formação de comprimido. Em geral, ambas granulação a úmido e compressão direta são usadas no desenvolvimento de um comprimido.

O método de granulação a seco pode ser usado onde um dos constituintes, ou o fármaco ou o diluente, tem propriedades coesas suficientes para ser formado em comprimido. O método consiste em mistura, *slug-ging* dos ingredientes, peneiramento a seco, lubrificação e compressão.

O método de granulação a úmido é usado para converter uma mistura em pó em grânulos tendo propriedades de fluxo e coesa adequadas. O procedimento consiste em mistura dos pós em um misturador adequado seguido por adição da solução de granulação sob cisalhamento aos pós misturados para se obter uma granulação. A massa úmida é então peneirada através de uma peneira adequada e seca através de secagem em bandeja ou secagem em leito fluidizado. Alternativamente, a massa úmida pode ser seca e passada por um moedor. O processo geral inclui pesagem, mistura do pó seco, granulação a úmido, secagem, moagem, lubrificação da mistura e compressão.

Em geral, pós não têm propriedades adesivas e coesas suficientes para formarem grânulos fortes, duros. Um ligante é geralmente requerido para ligar as partículas de pó juntas devido às propriedades coesivas pobres da maioria dos pós. Fármacos sensíveis a calor e umidade não podem ser geralmente fabricados usando granulação a úmido. O grande número de etapas de processamento e tempo de processamento são problemas devido ao nível alto de custos de fabricação. Granulação a úmido é também conhe-

cida reduzir a compressibilidade de alguns excipientes farmacêuticos, tal como celulose microcristalina.

Compressão direta é considerada um processo relativamente rápido onde os materiais em pó são comprimidos diretamente sem mudanças das propriedades física e química do fármaco. O(s) ingrediente(s) ativo(s), 5 excipientes de compressão direta e outras substâncias auxiliares, tais como um agente de deslizamento e lubrificante, são misturados em um misturador em V ou aparelho de baixo cisalhamento similar antes de serem prensados em comprimido. Este tipo de mistura foi acreditado ser essencial a fim de 10 preparar formas de dosagem "farmaceuticamente aceitáveis". Alguns cientistas farmacêuticos acreditam que a maneira na qual um lubrificante é adicionado à formulação deve ser cuidadosamente controlada. Deste modo, lubrificantes são adicionados geralmente a uma granulação através de mistura suave. Acredita-se também que mistura prolongada de um lubrificante com 15 uma granulação possa materialmente afetar a dureza e o tempo de desintegração para os comprimidos resultantes. Mistura excessiva de lubrificantes com os ingredientes do granulado pode causar impermeabilização do grânulo e reduzir a dureza ou resistência do comprimido prensado. Por essas razões, condições de mistura com alto cisalhamento não têm sido usadas para 20 preparar formas de dosagem de compressão direta.

As vantagens de compressão direta incluem uniformidade da mistura, poucas etapas de fabricação envolvidas, isto é, o processo geral envolve pesagem dos pós, mistura e compressão, então menos custo; eliminação de calor e umidade, dissociação de partícula primária e estabilidade 25 física.

Fabricantes farmacêuticos prefeririam usar técnicas de compressão direta aos métodos de granulação a úmido ou a seco por causa do tempo de processamento rápido e vantagens de custo. No entanto, compressão direta é geralmente limitada àquelas situações onde o fármaco ou ingrediente ativo tem características físicas requeridas para formar comprimidos farmaceuticamente aceitáveis. No entanto, um ou mais excipientes devem frequentemente ser combinados com o ingrediente ativo antes do método de 30

compressão direta poder ser usado uma vez que muitos ingredientes não têm as propriedades necessárias. Uma vez que cada excipiente adicionado à formulação aumenta o tamanho do comprimido do produto final, os fabricantes são frequentemente limitados a uso do método de compressão direta em formulações contendo uma dose baixa do ingrediente ativo por comprimido prensado.

Uma forma de dosagem sólida contendo um fármaco de dose alta, isto é, o próprio fármaco compreende uma porção substancial do peso do comprimido prensado total, poderia ser apenas diretamente comprimida se o próprio fármaco tiver características físicas suficientes, por exemplo, coesividade, para que os ingredientes sejam diretamente comprimidos.

Por exemplo, o inibidor de DPP-IV, por exemplo, aqueles da fórmula (I), é considerado um fármaco de dose alta. A maioria das formulações de comprimido inclui uma faixa de 70-85% em peso de inibidor de DPP-IV por comprimido. Este fármaco de dose alta, combinado com suas características físicas bastante pobres para compressão direta, não permitiu compressão direta como um método para preparar o comprimido final. Em adição, os ingredientes ativos têm estabilidade pobre na presença de água, um outro fator militante contra o uso do método de granulação a úmido.

Uma outra limitação de compressão direta como um método de fabricação de comprimido é o tamanho potencial dos comprimidos prensados. Se a quantidade de ingrediente ativo for alta, um formulador farmacêutico pode escolher granular a úmido o ingrediente ativo com outros excipientes para atingir um comprimido dimensionado aceitável com a quantidade desejada do ingrediente ativo. A quantidade de carga, ligante ou outros excipientes necessária em granulação a úmido é menor do que aquela requerida para compressão direta uma vez que o processo de granulação a úmido contribui para as propriedades físicas desejadas do comprimido.

Hidroxipropil metilcelulose tem sido utilizada na indústria farmacêutica como um excipiente de compressão direta para formas de dosagem sólidas. Hidroxipropil metilcelulose é uma celulose processada e controla a liberação de fármaco a partir de formas de dosagem sólidas.

Apesar das vantagens da compressão direta, tal como tempo de processamento e custo reduzidos, granulação a úmido é amplamente usada na indústria para preparar formas de dosagem sólidas. Granulação a úmido é frequentemente preferida à compressão direta porque a granulação a úmido tem uma chance maior de superar quaisquer problemas associados com as características físicas de vários ingredientes na formulação. Isto provê material que tem as propriedades de fluxo e coesivas requeridas necessárias para se obter uma forma de dosagem sólida aceitável.

A popularidade da granulação a úmido comparada à compressão direta é baseada em pelo menos três vantagens. Primeiro, granulação a úmido provê o material a ser comprimido com melhores propriedades umectantes, particularmente no caso de substâncias de fármaco hidrofóbicas. A adição de excipientes hidrofílicos torna a superfície do fármaco hidrofóbico mais hidrofílica, reduzindo problemas de desintegração e dissolução. Segundo, a uniformidade do teor da forma de dosagem sólida é geralmente melhorada com granulação a úmido porque todos os grânulos geralmente contêm a mesma quantidade de fármaco. Por último, a segregação de fármaco(s) de excipientes é evitada.

Segregação poderia ser um problema potencial com compressão direta. O tamanho e formato de partículas compreendendo o granulado a ser comprimido são otimizados através do processo de granulação a úmido. Isto é porque, quando um sólido seco é granulado a úmido, o ligante "cola as partículas juntas", de modo que elas aglomeram em grânulos esféricos.

Apesar das vantagens dadas pela granulação a úmido em geral, devido à instabilidade dos compostos na presença de água, é desejável diretamente prensar comprimidos contendo inibidor de DPP-IV em alta dose, por exemplo, como aquele definido na fórmula (I). Há a necessidade na indústria quanto a técnicas e excipientes farmacêuticos que vão permitir que os fabricantes preparem comprimidos de inibidor de DPP-IV de alta dose através de compressão direta.

Devido ao fato do vildagliptin ser um fármaco de dose alta, com características físicas pobres para compressão direta, é altamente difícil

combiná-lo com um outro composto antidiabético, por exemplo, uma glitazona para preparar o comprimido final.

É um objetivo da presente invenção prover uma formulação na forma de pó de formação de comprimido coeso, de fluxo livre, capaz de ser 5 diretamente prensado em um comprimido, compreendendo um inibidor de DPP-IV em combinação com uma glitazona.

É um objetivo adicional da invenção prover comprimido prensado direto compreendendo um inibidor de DPP-IV e uma glitazona, em forma de dosagem unitária tendo um perfil de dissolução aceitável, bem como graus 10 aceitáveis de dureza e resistência a lascamento, bem como um tempo de desintegração curto.

É um objetivo adicional da invenção prover um processo para preparação de um comprimido prensado compreendendo um inibidor de DPP-IV e uma glitazona, através de compressão direta em forma de dosagem unitária.

A presente invenção provê uma formulação de inibidor de DPP-IV em partícula de fluxo livre, de formação de comprimido direta, na forma de um pó de formação de comprimido compreendendo um segundo ingrediente ativo que é uma glitazona, capaz de ser diretamente prensada em um comprimido tendo dureza adequada, tempo de desintegração rápido e um padrão de dissolução aceitável.

Em adição aos ingredientes ativos, o pó de formação de comprimido contém vários materiais inertes conhecidos como excipientes. Eles podem ser classificados de acordo com o papel que eles desempenham no comprimido final. A composição primária inclui cargas, ligantes ou diluentes, lubrificantes, desintegrantes e agentes de deslizamento. Outros excipientes que dão características físicas ao comprimido acabado são agentes de coloração e aromatizantes, no caso de comprimidos mastigáveis. Tipicamente, excipientes são adicionados a uma formulação para dar boas características 25 de fluxo e compressão ao material sendo comprimido.

A formulação preferida da presente invenção compreende o que segue: os ingredientes ativos que são um composto inibidor de DPP-IV e a

glitazona, os ligantes ou diluentes que são celulose microcristalina e lactose, o desintegrante que é amido glicolato e o lubrificante que é estearato de magnésio.

Um, dois, três ou mais diluentes podem ser selecionados. Exemplos de cargas farmaceuticamente aceitáveis e diluentes farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, açúcar de confeiteiro, açúcar compressível, dextratos, dextrina, dextrose, lactose, manitol, celulose microcristalina, celulose em pó, sorbitol, sacarose e talco. A carga e/ou diluente, por exemplo, pode estar presente em uma quantidade de a partir de cerca de 15% a cerca de 40% em peso da composição. Os diluentes preferidos incluem celulose microcristalina que é fabricada através da hidrólise controlada de alfa-celulose, obtida como uma polpa de materiais de planta fibrosa, com soluções de ácido mineral diluídas. Segundo a hidrólise, a hidrocelulose é purificada através de filtragem e a pasta fluida aquosa é seca com pulverização para formar partículas porosas, secas, de uma distribuição de tamanho ampla. Celulose microcristalina adequada terá um tamanho de partícula médio de a partir de cerca de 20 nm a cerca de 200 nm. Celulose microcristalina está disponível de vários fornecedores. Celulose microcristalina inclui Avicel HP 101, Avicel PH 102, Avicel PH 103, Avicel PH 105 e Avicel PH 200, fabricadas pela FMC Corporation. Particularmente preferida na prática da presente invenção é Avicel PH 102, que tem as menores área de superfície e estrutura de poro. De preferência, a celulose microcristalina está presente em uma formulação de comprimido em uma quantidade de a partir de cerca de 20% a cerca de 70% em peso. Uma outra faixa preferida deste material é de a partir de cerca de 23% a cerca de 55% em peso; ainda uma outra faixa preferida de a partir de cerca de 30% a cerca de 48% em peso.

Um outro diluente é lactose. De preferência, a lactose é moída para ter um tamanho de partícula médio entre cerca de 50 µm antes da formulação. A lactose está presente na formulação de comprimido em uma quantidade de a partir de cerca de 5% a cerca de 40% em peso, e pode ser de a partir de cerca de 18% a cerca de 35% em peso, e com mais preferência, pode ser de a partir de cerca de 20% a cerca de 25% em peso.

Um, dois, três ou mais desintegrantes podem ser selecionados. Exemplos de desintegrantes farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, amidos; argilas; celulose; alginatos; gomas; polímeros reticulados, por exemplo, polivinil pirrolidona reticulada, carboximetilcelulose de cálcio reticulada e carboximetilcelulose de sódio reticulada; polissacarídeos de soja; e goma guar. O desintegrante, se presente, por exemplo, pode estar presente em uma quantidade de a partir de cerca de 0,5% a cerca de 20%, por exemplo, de a partir de cerca de 0,5% a cerca de 10%, por exemplo, cerca de 7%, em peso da composição. Um desintegrante é também um componente opcional, mas útil da formulação de comprimido. Desintegrantes estão incluídos para assegurar que o comprimido tenha uma taxa de desintegração aceitável. Desintegrantes típicos incluem derivados de amido e sais de carboximetilcelulose. Amido glicolato de sódio é o desintegrante preferido para esta formulação. De preferência, o desintegrante, se presente, está presente na formulação de comprimido em uma quantidade de a partir de cerca de 0,5% a cerca de 10% em peso, e pode ser de a partir de cerca de 0,5% a cerca de 4% em peso, e, com mais preferência, pode ser de a partir de cerca de 1,5% a cerca de 2,5% em peso.

Um, dois, três ou mais lubrificantes podem ser selecionados. Exemplos de lubrificantes farmaceuticamente aceitáveis e agentes de deslizamento farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, amidos, talco, fosfato de cálcio tribásico, estearato de magnésio, estearato de alumínio, estearato de cálcio, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, polietileno glicol, celulose em pó e celulose microcristalina. O lubrificante, por exemplo, pode estar presente em uma quantidade de a partir de cerca de 0,1% a cerca de 5% em peso da composição; enquanto o agente de deslizamento, por exemplo, pode estar presente em uma quantidade de a partir de cerca de 0,1% a cerca de 10% em peso. Lubrificantes são tipicamente adicionados para impedir que os materiais de formação de comprimido grudem nos perfuradores, minimizar a fricção durante a prensagem do comprimido e permitir remoção do comprimido prensado do molde. Tais lubrificantes são geralmente incluídos na mis-

tura de comprimido final em quantidades geralmente de 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 comprimido durante a compressão e ejeção dos comprimidos. Ele ajuda a prevenir adesão dos comprimidos aos perfuradores e moldes. Estearato de magnésio também auxilia no fluxo do pó na tremonha e para o molde. Ele tem uma faixa de tamanho de partida de 450-550 microns e uma faixa de densidade de 1,00-1,80 g/mL. Ele é estável e não polimeriza dentro da mistura 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 2% em peso. Outros lubrificantes possíveis incluem talco, polietilenoglicol, 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 perfuradores ao invés de ser adicionado diretamente à formulação.

Outras cargas ou veículos sólidos convencionais tais como amido de milho, fosfato de cálcio, sulfato de cálcio, estearato de cálcio, estearato de magnésio, ácido esteárico, mono- e diestearato de glicerila, sorbitol, manitol, gelatina, gomas sintéticas ou naturais, tais como carboximetilcelulose, metil celulose, alginato, dextrano, goma acácia, goma karaya, goma de alfarroba, tragacanto e similar, diluentes, ligantes, lubrificantes, desintegradore, agentes de coloração e aromatizantes poderiam ser opcionalmente empregados.

Exemplos de ligantes farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, amidos; celuloses e seus derivados, por exemplo, celulose microcristalina, hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose e hidroxipropilmel celulose; sacarose; dextrose; xarope de milho; polissacáideos; e gelatina. O ligante, por exemplo, pode estar presente em uma quan-

tidade de a partir de cerca de 10% a cerca de 40% em peso da composição.

Exemplos adicionais de excipientes úteis são descritos no *Handbook of pharmaceutical excipients*, 3^a Edição, editado por A.H. Kibbe, Publicado por: American Pharmaceutical Association, Washington DC, ISBN: 0-917330-96-X ou *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (4^a edição), Editado por Raymond C. ROwe – Publisher: Science and Practice que são aqui incorporados a título de referência.

Deste modo, em uma primeira modalidade, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo:

10 (a) dois ingredientes ativos consistindo em i) um inibidor de DPP-IV, de preferência vildagliptin, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido e ii) glitazona, de preferência pioglitazona ou rosiglitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

15 (b) um diluente farmaceuticamente aceitável, onde na forma de dosagem unitária, o peso dos ingredientes ativos (por exemplo, vildagliptin + pioglitazona) em uma base em peso seco para peso de comprimido de razão de diluente é 0,2 a 1,5, de preferência 0,4 a 1,2, com mais preferência 0,4 a 1.

20 Composições conforme acima descrito, onde pelo menos um diluente é uma celulose microcristalina e onde na forma de dosagem unitária, o peso dos ingredientes ativos (por exemplo, vildagliptin + pioglitazona) em uma base em peso seco para peso de comprimido de razão de celulose microcristalina é de 1,9 a 0,4, de preferência 1,6 a 0,5, com mais preferência 1,5 a 0,6.

25 Composição conforme acima descrito compreendendo entre 20 e 120 mg de LAF237 de preferência entre 25 e 100 m de LAF237 ou um seu sal de adição farmaceuticamente aceitável.

Composição conforme acima descrito compreendendo 25, 50, 100 ou 150 mg de vildagliptin.

30 Composição conforme acima descrito compreendendo entre 2 e 60 mg de uma glitazona de preferência entre 2 e 45 mg de glitazona ou um seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável.

Composição conforme acima descrito compreendendo de preferência entre 7,5 e 45 mg de pioglitazona ou entre 0,5 e 8 mg de rosiglitazona.

- 5 Composição conforme acima descrito compreendendo 7,5, 15, 30 ou 45 mg de pioglitazona ou compreendendo 0,5, 1, 2, 4 ou 8 mg de rosiglitazona.

Composição conforme acima descrito onde o diluente é selecionado de uma celulose microcristalina e lactose, de preferência celulose microcristalina e lactose estão na composição.

- 10 Composição conforme acima descrito que compreende em adição:

(c) 0-20% em peso em uma base em peso seco de um desintegrante farmaceuticamente aceitável; e opcionalmente,

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

De preferência composição conforme acima descrito que compreende em adição:

(c) 0-6% em peso em uma base em peso seco de um desintegrante farmaceuticamente aceitável; e opcionalmente;

- 20 (d) 0,25-6% em peso em uma base em peso seco de um lubrificante farmaceuticamente aceitável.

As razões acima foram obtidas em uma base em peso seco para os ingredientes ativos (inibidor de DPP-IV e glitazona) e diluentes.

- 25 A forma de dosagem unitária é qualquer tipo de forma de dosagem farmacêutica tal como cápsulas, comprimidos, grânulos, comprimidos mastigáveis, etc.

Em uma modalidade adicional, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo:

- 30 (a) 5-65%, de preferência 10-60%, em peso em uma base em peso seco de dois ingredientes ativos consistindo em;
i) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

- ii) uma glitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;
- (b) 30-95% em peso em uma base em peso seco de um diluente farmaceuticamente aceitável;
- 5 (c) 0-20% em peso em uma base em peso seco de um desintegrante farmaceuticamente aceitável; e opcionalmente
- (d) 0,1-10% em peso em uma base em peso seco de um lubrificante farmaceuticamente aceitável.

De preferência, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo:

- 10 (a) 20-60% de preferência 25-55% ou 30-50% em peso em uma base em peso seco de dois ingredientes ativos consistindo em:
- i) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;
- 15 ii) uma glitazona, de preferência pioglitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;
- (b) 30-95% em peso em uma base em peso seco de um diluente farmaceuticamente aceitável;
- (c) 0-10% em peso em uma base em peso seco de um desintegrante farmaceuticamente aceitável; e opcionalmente
- 20 (d) 0,25-6% em peso em uma base em peso seco de um lubrificante farmaceuticamente aceitável.

Com mais preferência, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo:

- 25 (a) 25-55% em peso em uma base em peso seco de dois ingredientes ativos consistindo em:
- i) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;
- iii) uma glitazona, de preferência pioglitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;
- 30 (b) 40-80% em peso em uma base em peso seco de um diluente farmaceuticamente aceitável;

(c) 0-10% em peso em uma base em peso seco de um desintegrante farmaceuticamente aceitável; e opcionalmente

(d) 0,25-6% em peso em uma base em peso seco de um lubrificante farmaceuticamente aceitável.

5 Com mais preferência a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica conforme aqui descrito compreendendo:

(a) 30-50% em peso em uma base em peso seco de dois ingredientes ativos consistindo em;

i) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição;

10 ii) uma glitazona, de preferência pioglitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

Com mais preferência a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica conforme descrito aqui compreendendo:

15 (a) 30-50% em peso em uma base em peso seco de dois ingredientes ativos consistindo em:

i) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

20 ii) uma glitazona, de preferência pioglitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido; e

(b) 45-75% ou 50-70% em peso em uma base em peso seco de um diluente farmaceuticamente aceitável.

Uma composição conforme aqui descrito acima onde o inibidor de DPP-IV representa entre 20% a 95% dos ingredientes ativos, de preferência entre 30% e 85% ou 35% e 80% dos ingredientes ativos.

Uma composição conforme aqui descrito acima onde a glitazona é pioglitazona e o inibidor de DPP-IV é vildagliptin e vildagliptin representa entre 30% a 85% dos ingredientes ativos e de preferência entre 35% e 80% dos ingredientes ativos.

30 No presente pedido, a referência a um diluente farmaceuticamente aceitável significa pelo menos um diluente, uma mistura de, por exemplo, 2 ou 3 diluentes é também compreendida.

Uma composição conforme aqui acima descrito compreendendo:

- i) um diluente selecionado de celulose microcristalina e lactose
- ii) os dois diluentes de celulose microcristalina e lactose,
- iii) 30-95% de preferência 40-80% em peso em uma base

5 em peso seco de uma celulose microcristalina farmaceuticamente aceitável,
iv) 30-95% de preferência 40-80% em peso em uma base

em peso seco de uma lactose farmaceuticamente aceitável; ou

- v) 23-55% de preferência 30-48% em peso em uma base
em peso seco de uma celulose microcristalina farmaceuticamente aceitável

10 e 7-33% de preferência 15-25% em peso em uma base em peso seco de
lactose.

Com mais preferência, as composições descritas acima compreendem um ou dois diluentes selecionados de celulose microcristalina tal como Avicel PH 102 e lactose.

15 Uma composição conforme aqui descrito acima compreendendo 0,5-20% ou 0,5-10%, de preferência 0,5-6% ou 0,5-4% ou 1,5-2,5% em peso em uma base em peso seco de um desintegrante farmaceuticamente aceitável.

Em uma modalidade preferida adicional, as composições descritas aqui compreendem 0,5-4% em peso em uma base em peso seco de um
20 desintegrante farmaceuticamente aceitável.

Uma composição conforme aqui descrito compreendendo 0,1-10% de preferência 0,25-6% em peso em uma base em peso seco de um lubrificante farmaceuticamente aceitável;

No presente pedido, a referência a um desintegrante farmaceuticamente aceitável significa pelo menos um desintegrante, uma mistura de, por exemplo, 2 ou 3 desintegrantes é também compreendida.

No presente pedido, a referência a um lubrificante farmaceuticamente aceitável significa pelo menos um lubrificante, uma mistura de, por exemplo, 2 ou 3 lubrificantes é também compreendida.

30 Com mais preferência, as composições farmacêuticas aqui descritas compreendem o lubrificante farmaceuticamente aceitável (d).

O inibidor de DPP-IV preferido é LAF237, glitazonas preferidas

são pioglitazona e rosiglitazona, diluentes preferidos são celulose microcristalina ou lactose ou de preferência uma combinação de celulose microcristalina e lactose, desintegrante preferido é amido glicolato de sódio e lubrificante preferido é estearato de magnésio.

5 Os componentes particulares na composição preferida são os que seguem (compreendendo):

(a) 20-60% ou 30-50% em peso em uma base em peso seco de dois ingredientes ativos consistindo em;

i) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

10 ii) uma glitazona, de preferência pioglitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

(b) 23-55% em peso em uma base em peso seco de uma celulose microcristalina farmaceuticamente aceitável;

15 (c) 7-33% em peso em uma base em peso seco de uma lactose farmaceuticamente aceitável;

(d) 0-10% em peso em uma base em peso seco de um amido glicolato de sódio farmaceuticamente aceitável; e opcionalmente,

20 (e) 0,25-6% em peso em uma base em peso seco de estearato de magnésio.

Os componentes particulares na composição preferida são os que seguem (compreendendo):

(a) 20-60% ou 30-50% em peso em uma base em peso seco de dois ingredientes ativos consistindo em:

25 i) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

ii) uma glitazona, de preferência pioglitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

30 (b) 30-48% em peso em uma base em peso seco de uma celulose microcristalina farmaceuticamente aceitável;

(c) 15-25% em peso em uma base em peso seco de uma lactose farmaceuticamente aceitável;

(d) 0-10% em peso em uma base em peso seco de um amido glicolato de sódio farmaceuticamente aceitável; e opcionalmente,

(e) 0,25-6% em peso em uma base em peso seco de estearato de magnésio.

5 Uma outra composição preferida é a que segue (compreendendo):

(a) 25-55% de preferência 30-50% em peso em uma base em peso seco de dois ingredientes ativos consistindo em:

10 i) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

ii) uma glitazona, de preferência pioglitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

(b) 23-55% de preferência 30-48% em peso em uma base em peso seco de uma celulose microcristalina farmaceuticamente aceitável;

15 (c) 7-33% de preferência 15-25% em peso em uma base em peso seco de uma lactose farmaceuticamente aceitável;

(d) 0-4% de preferência 0-2,5% ou 1-4% em peso em uma base em peso seco de um amido glicolato de sódio farmaceuticamente aceitável; e opcionalmente,

20 (e) 0,5-4% de preferência 0,1-2% em peso em uma base em peso seco de estearato de magnésio.

Uma composição conforme aqui descrito acima compreendendo de a partir de cerca de 0,1% a cerca de 2% em peso em uma base em peso seco de estearato de magnésio.

25 Uma composição conforme aqui descrito acima onde nenhum desintegrante está presente.

Uma composição conforme aqui descrito acima compreendendo 0,5-20% de preferência 0,5-4% em peso em uma base em peso seco de um desintegrante de preferência amido glicolato de sódio.

30 Em uma modalidade adicional, a presente invenção refere-se a qualquer uma das composições acima descritas onde o lubrificante farmaceuticamente aceitável (d) está apenas opcionalmente compreendido na

formulação. Mas de preferência, o lubrificante farmaceuticamente aceitável (d) está compreendido na composição).

De preferência para comprimidos prensados, especialmente para comprimidos prensados direto, as composições descritas acima compreendem entre 10 e 40%, com mais preferência entre 15 e 30%, em peso em uma base em peso seco de um inibidor de DPP-IV, especialmente LAF237, em forma livre ou na forma de sal de adição de ácido.

Excipientes convencionais adicionais podem ser opcionalmente adicionados às formulações aqui descritas tais como as cargas ou veículos sólidos convencionais descritos acima.

As formulações descritas acima são particularmente adaptadas para a produção de comprimidos farmacêuticos, por exemplo, comprimidos prensados ou de preferência comprimidos prensados direto, comprimidos revestidos ou cápsulas e provêm as características físicas, perfis de dissolução de liberação de fármaco necessários conforme requerido por um verso na técnica. Deste modo, em uma modalidade adicional, a presente invenção refere-se ao uso de qualquer uma das formulações acima descritas para a fabricação de comprimidos, comprimidos revestidos ou cápsulas farmacêuticos em particular para granulação, compressão direta e granulação a seco (slugging ou compactação com rolo).

As formulações acima são também particularmente úteis para a produção de comprimidos, especialmente comprimidos prensados e com mais preferência comprimidos prensados direto.

Em particular, os comprimidos obtidos com as formulações descritas acima especialmente quando processados na forma de comprimidos prensados direto ou os comprimidos prensados direto descritos abaixo têm muito poucos problemas com friabilidade, resistência à quebra muito boa, robustez de fabricação aperfeiçoada, espessura de comprimido ótima para razões em peso (comprimidos prensados direto), menos água na formulação especialmente de comprimido prensado direto, tempo de Desintegração de Dispersão DT bom de acordo com a *British Pharmacopoeia*, 1998, boa Qualidade de Dispersão.

A presente invenção de compressão direta de um inibidor de DPP-IV e uma glitazona envolve mistura e compressão. A escolha de graus de excipientes levou em consideração tamanho de partícula mantido dentro de uma faixa que permite homogeneidade da mistura em pó e uniformidade de teor de inibidor de DPP-IV e glitazona. Ela previne a segregação de pós na tremonha durante compressão direta. As vantagens de uso desses excipientes são que eles dão compressibilidade, coesividade e fluibilidade da mistura em pó. Ainda, o uso de compressão direta provê custo de produção de unidade competitivo, vida de prateleira, elimina calor e umidade, permite dissociação de partícula primária, estabilidade física e assegura uniformidade de tamanho de partícula.

As vantagens descritas das composições reivindicadas são também muito úteis para, por exemplo, compactação com rolo ou granulação a úmido ou para encher cápsulas.

No desenvolvimento das composições farmacêuticas aqui descritas, a requerente constatou que os comprimidos prensados, especialmente comprimido prensado direto, são particularmente vantajosos se:

- i) as partículas compreendendo o inibidor de DPP-IV tiverem uma distribuição de tamanho de partícula de menos do que 250 µm preferivelmente 10 e 250 µm, e/ou
- ii) o teor de água do comprimido em menos do que 10% após uma semana a 25°C e 60% de umidade ambiente (RH), e/ou
- iii) a razão de espessura do comprimido para altura do comprimido for de 0,002 a 0,06 mm/mg e/ou
- iv) pelo menos 60% da distribuição de tamanho de partícula de glitazona no comprimido for menor do que 250 µm, de preferência entre 10 e 250 µm.

Deste modo, a presente invenção refere-se a um comprimido farmacêutico prensado, de preferência um comprimido farmacêutico prensado direto, compreendendo uma glitazona e um inibidor de DPP-IV, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido, tendo propriedades físicas que tornam a formação de comprimido em comprimido farmacêutico prensado

direto improável ou muito difícil. Inibidor de DPP-IV preferido é LAF237.

Deste modo em uma primeira modalidade (a), a presente invenção refere-se a comprimidos prensados, de preferência comprimidos farmacêuticos prensados direto, compreendendo um inibidor de DPP-IV e uma glitazona, onde a dispersão contém partículas compreendendo inibidor de DPP-IV, de preferência LAF237, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido, e onde pelo menos 60%, de preferência 80% e com mais preferência 90% da distribuição de tamanho de partícula nos comprimidos são menos do que 250 µm ou de preferência entre 10 a 250 µm.

A presente invenção refere-se a comprimidos prensados, de preferência comprimidos farmacêuticos prensados direto, compreendendo um inibidor de DPP-IV e glitazona, onde a dispersão contém partículas contendo inibidor de DPP-IV, de preferência LAF237, em forma livre ou em forma de sal de adição de 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.

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%.

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 a comprimidos prensados, de preferência comprimidos farmacêuticos prensados direto, compreendendo um inibidor de DPP-IV e uma glitazona, onde a dispersão contém partículas compreendendo inibidor de DPP-IV, de preferência LAF237, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido, e onde pelo menos 25%, de preferência 35% e com mais preferência 45% da distribuição de tamanho de partícula no comprimido estão entre 50 e 150 µm.

Em uma segunda modalidade (b), a invenção refere-se a um comprimido prensado, de preferência um comprimido farmacêutico prensado direto, compreendendo um inibidor de DPP-IV e uma glitazona, onde a dis-

persão contém partículas compreendendo inibidor de DPP-IV, de preferência LAF237, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido, e onde a espessura do comprimido para razões de peso de comprimido é de 0,002 a 0,06 mm/mg, de preferência de 0,01 a 0,03 mm/mg.

5 A combinação das primeira e segunda modalidades (a) e (b) provê comprimidos prensados, de preferência comprimidos prensados direto, com boas características de compactação.

Deste modo, a presente invenção refere-se também a um comprimido prensado, de preferência um comprimido prensado direto, compreendendo um inibidor de DPP-IV e uma glitazona, onde a dispersão contém 10 partículas compreendendo inibidor de DPP-IV, de preferência LAF237, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido, e onde:

15 i) pelo menos 60%, de preferência 80% e com mais preferência 90% da distribuição de tamanho de partícula no comprimido são menores do que 250 µm ou de preferência entre 10 e 250 µm, e

ii) a espessura do comprimido para razões em peso de comprimido é de 0,002 a 0,06 mm/mg ou de 0,01 a 0,03 mm/mg,

de preferência onde:

20 i) pelo menos 25%, de preferência 35% e com mais preferência 45% da distribuição de tamanho de partícula no comprimido estão entre 50 e 150 µm, e

ii) a espessura do comprimido para razões em peso de comprimido é de 0,002 a 0,06 mm/mg ou de 0,01 a 0,03 mm/mg,

25 Em uma terceira modalidade, a presente invenção refere-se a um comprimido prensado, de preferência um comprimido farmacêutico prensado direto, compreendendo um inibidor de DPP-IV e uma glitazona, onde a dispersão contém partículas compreendendo inibidor de DPP-IV, de preferência LAF237, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido, e onde:

30 i) pelo menos 60%, de preferência 80% e com mais preferência 90% da distribuição de tamanho de partícula no comprimido são menores do que 250 µm, de preferência entre 10 e 250 µm,

ii) o teor de água do comprimido é menor do que 10%, por exemplo, entre 1,5-8% após uma semana a 25°C e 60% de RH, e

iii) a espessura do comprimido para razões em peso de comprimido é de 0,002 a 0,06 mm/mg.

5 De preferência, a presente invenção refere-se a um comprimido prensado, com mais preferência um comprimido prensado direto, compreendendo um inibidor de DPP-IV e uma glitazona, onde a dispersão contém partículas compreendendo inibidor de DPP-IV, de preferência LAF237, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido, e onde:

10 i) pelo menos 25%, de preferência 35% e com mais preferência 45% da distribuição de tamanho de partícula no comprimido estão entre 50 µm a 150 µm,

ii) o teor de água do comprimido é menor do que 10%, por exemplo, entre 1,5-8% após uma semana a 25°C e 60% de RH, e

15 iv) a espessura do comprimido para razões em peso de comprimido é de 0,002 a 0,06 mm/mg.

De preferência, a presente invenção refere-se a um comprimido prensado, com mais preferência um comprimido prensado direto, compreendendo um inibidor de DPP-IV e uma glitazona, onde a dispersão contém partículas compreendendo inibidor de DPP-IV, de preferência LAF237, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido, e onde:

20 i) pelo menos 25%, de preferência 35% e com mais preferência 45% da distribuição de tamanho de partícula no comprimido estão entre 50 a 150 µm,

25 ii) o teor de água do comprimido é menor do que 7%, por exemplo, entre 2-7% após uma semana a 25°C e 60% de RH, e

iii) a espessura do comprimido para razões em peso é de 0,002 a 0,06 mm/mg.

30 De preferência, a presente invenção refere-se a um comprimido prensado, com mais preferência um comprimido prensado direto, compreendendo um inibidor de DPP-IV e uma glitazona, onde a dispersão contém partículas compreendendo inibidor de DPP-IV, de preferência LAF237, em for-

ma livre ou em forma de sal de adição de ácido, e onde;

i) pelo menos 25%, de preferência 35% e com mais preferência 45% da distribuição de tamanho de partícula no comprimido estão entre 50 a 150 µm,

- 5 ii) o teor de água do comprimido é menor do que 7%, por exemplo, entre 2-7% após uma semana a 25°C e 60% de RH, e
iii) a espessura do comprimido para razões em peso é de 0,01 a 0,03 mm/mg.

10 Em uma modalidade preferida, no comprimido prensado aqui descrito, com mais preferência comprimido prensado direto, pelo menos 60%, de preferência 80% e com mais preferência 90% da distribuição de tamanho de partícula de glitazona no comprimido são menores do que 250 µm, de preferência entre 10 a 250 µm.

15 Em um aspecto muito preferido, as três modalidades descritas aqui, isto é, comprimidos prensados e comprimidos prensados direto, contêm as composições descritas aqui tal como uma composição farmacêutica compreendendo:

(a) 5-65%, de preferência 10-60% , em peso em uma base em peso seco de dois ingredientes ativos consistindo em:

20 i) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

ii) uma glitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

(b) 30-95% em peso em uma base em peso seco de um diluente farmaceuticamente aceitável;

(c) 0-20% em peso em uma base em peso seco de um desintegrante farmaceuticamente aceitável; e opcionalmente

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

30 De preferência, uma composição farmacêutica compreendendo:

(a) 20-60%, de preferência 25-55% ou 30-50% em peso em uma base em peso seco de dois ingredientes ativos consistindo em:

- i) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;
 - ii) uma glitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;
- 5 (b) 30-95% em peso em uma base em peso seco de um diluente farmaceuticamente aceitável;
- (c) 0-10% em peso em uma base em peso seco de um desintegrante farmaceuticamente aceitável; e opcionalmente
- (d) 0,25-6% em peso em uma base em peso seco de um lubrificante farmaceuticamente aceitável.
- 10

De preferência, as partículas de DPP-IV, especialmente as partículas de LAF237, compreendem mais de 70% de inibidor de DPP-IV, com mais preferência mais de 90% ou 95% e com mais preferência ainda mais de 90% de inibidor de DPP-IV.

15 De preferência, as partículas de LAF237 compreendem mais de 70% de LAF237, com mais preferência mais de 90% ou 95% e com mais preferência ainda mais de 98% de LAF237.

20 Foi constatado que a distribuição de tamanho de partícula selecionada de inibidor de DPP-IV, especialmente LAF237, foi particularmente importante para prover a melhor compactação dos comprimidos compreendendo um inibidor de DPP-IV e uma glitazona. Uma distribuição de tamanho de partícula selecionada apropriada de glitazonas conforme acima descrito também melhora a compactação dos comprimidos.

25 Em uma modalidade preferida adicional, a distribuição de tamanho de partícula dos excipientes selecionados (b), (c) e/ou (d) é similar à distribuição de tamanho de partícula das partículas de inibidor de DPP-IV, de preferência partículas de LAF237.

30 O termo "similar" significa que a distribuição de tamanho de partícula do excipiente no comprimido está entre 5 e 400 µm ou entre 10 e 300 µm, de preferência entre 10 a 250 µm.

Os excipientes preferidos com uma distribuição de tamanho de partícula adaptada podem ser obtidos de, por exemplo, *Handbook of Phar-*

aceutical Excipients (4^a edição), Editado por Raymond C. Rowe – Publisher: Science and Practice.

O 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 com rolo e moagem/peneiramento. Produção de tamanho de partícula certo é bem-conhecida e descrita na técnica tal como em "*Pharmaceutical dosage forms*" volume 2, 2^a edição, Ed.: H.A. Lieberman, L.Lachman, J.B. Schwartz (Capítulo 3: SIZE REDUCTION)".

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

ESTIMATIVA DE DISTRIBUIÇÃO DE TAMANHO DE PARTÍCULAS ATRAVÉS DE PENEIRAMENTO ANALÍTICO:

A distribuição de tamanho de partícula é medida usando análise de Peneira, Espectroscopia de Correlação de Fóton ou difração a laser (padrão internacional ISO 13320-1), ou zona de detecção eletrônica, obstrução de luz, sedimentação ou microscopia que são procedimentos bem-conhecidos da pessoa versada na técnica. Peneiramento é um dos métodos mais antigos de classificação de pós através de distribuição de tamanho de partícula. Tais métodos são bem-conhecidos e descritos na técnica tal como em livro de química analítica ou através da publicação da *United States Pharmacopeia* (USP) USP-NF (2004- Capítulo 786 – (*The United States Pharmacopeia e Convention*, Inc., Rockville, MD)) que descreve os padrões impostos pela *US Food and Drug Administration* (FDA). As técnicas usadas são, por exemplo, descritas em *Pharmaceutical dosage forms*: volume 2, 2^a edição, Ed.: H.A. Lieberman, L. Lachman, J.B. Schwartz é um bom exemplo. Ele 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 com peneiramento de jato de ar, ar é soprado para cima, através de uma peneira, a partir de uma

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 de tamanho de partícula médio são realizadas através de remoção das partículas da extremidade fina da distribuição de tamanho usando peneiras únicas consecutivamente. Vide também "Particle Size Measurement", 5^a Ed., p. 178, vol. 1; T. Allen, Chapman & Hall, Londres, UK, 1997, para mais detalhes sobre isso. Para uma pessoa versada na técnica, a medição de tamanho assim é então de caráter convencional.

O teor de água no comprimido pode ser medido usando o método Perda por Secagem ou método Karl-Fischer que são métodos bem-conhecidos da pessoa versada na técnica (por exemplo, o teor de água pode ser medido através de perda por secagem através de termogrametria). Tais métodos são bem-conhecidos e descritos na técnica tal como em qualquer livro de química analítica (J.A. Dean, *Analytical Chemistry Handbook*, Seção 19, McGraw-Hill, Nova York, 1995) ou pela publicação da *United States Pharmacopoeia* (USP) USP-NF (2004) que descreve os padrões impostos pela *US Food and Drug Administration* (FDA) ((2004 – USP – Capítulo 921).

A espessura do comprimido é mensurável usando uma régua, calibrador de vernier, calibrador de parafuso ou qualquer método eletrônico para medir dimensões. A espessura do comprimido é tomada em mm e dividida pelo peso do comprimido em mg para se ter a razão. Tais métodos são bem-conhecidos e descritos na técnica tal como em livro de química analítica ou pela publicação da *United States Phamacopeia* (USP) USP-NF (2004) que descreve os padrões impostos pela *US Food and Drug Administration* (FDA).

A presente invenção provê em particular um comprimido prensado ou comprimido prensado direto, compreendendo um inibidor de DPP-IV e uma glitazona, que é capaz de dispersar em água dentro de um período de 5 a 15 minutos para prover uma dispersão que é capaz de passar através da tela de uma peneira com uma abertura de malha de 710 µm de acordo com o teste da *British Pharmacopoeia* aqui definido para comprimidos dispersáveis.

Um comprimido de acordo com a invenção, bem como sendo rapidamente dispersável em água, tem a vantagem adicionada de que ele satisfaz o teste da *British Pharmacopoeia* (B.P.) para comprimidos dispersáveis com relação a tempos de dispersão e qualidade de dispersão (isto é, passagem por uma peneira de 710 µm).

De preferência, o tempo de dispersão de um comprimido de acordo com a invenção é menor do que 15 minutos, com mais preferência menor do que 12 minutos e com mais preferência menor do que 10 minutos.

Uma vantagem adicional dos comprimidos de acordo com a invenção é que, por causa de uma dispersão relativamente fina ser formada, o comprimido terá um tempo de dissolução menor e então o fármaco pode ser absorvido na corrente sanguínea muito mais rápido. Ainda, os tempos de dispersão rápidos e dispersões relativamente finas obtidos com comprimidos de acordo com a invenção são também vantajosos para comprimidos mastigáveis. Deste modo, comprimidos de acordo com a invenção podem ser apresentados ambos para dispersão em água e também para engolir diretamente. Aqueles comprimidos de acordo com a invenção que são pretendidos ser engolidos são de preferência revestidos com película para auxiliar a engolir.

Em uma modalidade adicional, a presente invenção refere-se a um comprimido prensado com taxas de dissolução aperfeiçoadas (dissolução do fármaco), onde a dispersão contém substância de fármaco glitazona ou partículas e partículas de inibidor de DPP-IV, especialmente partículas de LAF237, compreendendo inibidor de DPP-IV, de preferência LAF237, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido, onde pelo menos 60%, de preferência 80% e com mais preferência 90% do tamanho do inibidor de DPP-IV, de preferência LAF237, no comprimido estão entre 10 a 250 mm,

e onde

- i) entre 0 e 10 minutos 85 a 99,5% dos ingredientes ativos são liberados, e
 - ii) entre 10 e 15 minutos 90 a 99,5% de ingredientes ativos são liberados,
- de preferência onde,

i) entre 0 e 10 minutos 88 a 99,5% dos ingredientes ativos são liberados, e

ii) entre 10 e 15 minutos 95 a 99,5% dos ingredientes ativos são liberados,

5 ou de preferência

i) entre 0 e 10 minutos 89 a 94% dos ingredientes ativos são liberados, e

ii) entre 10 e 15 minutos 96 a 99% dos ingredientes ativos são liberados.

10 O método *Paddle* para medir a taxa de dissolução de fármaco (%) 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 State Pharmacopoeia* (USP) USP-NF (2004 – Capítulo 711) que descreve os padrões impostos pela *US Food and Drug Administration* (FDA).

A invenção também provê um processo para preparação de um comprimido prensado em forma de dosagem unitária compreendendo um inibidor de DPP-IV e uma glitazona, e onde:

20 i) pelo menos 60%, de preferência 80% e com mais preferência 90% das partículas compreendendo inibidor de DPP-IV, de preferência LAF237, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido, no comprimido têm uma distribuição de tamanho de partícula entre 10 a 250 µm,

ii) o teor de água do comprimido é menor do que 10% após uma semana a 25°C e 60% de RH, e

25 iii) a espessura do comprimido para razões em peso de comprimido é de 0,002 a 0,06 mm
que compreende

(a) mistura como uma % em peso em uma base em peso seco:

30 i) 5-65%, de preferência 10-60% em peso, em uma base em peso seco, de dois ingredientes ativos consistindo em:

1) um inibidor de DPP-IV, de preferência LAF237, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

- 2) uma glitazona, de preferência pioglitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;
- ii) pelo menos um excipiente selecionado de um diluente, um desintegrante e/ou lubrificante opcionalmente,
- 5 para formar uma formulação de inibidor de DPP-IV e glitazona na forma de um pó de formação de comprimido, capaz de ser diretamente prensado em um comprimido; e
- (b) compressão da formulação preparada durante a etapa (a) para formar o comprimido de inibidor de DPP-IV/glitazona em forma de dosagem unitária.
- 10 De preferência, o processo acima descrito compreende:
- (a) mistura como uma % em peso em uma base em peso seco:
- (i) 20-60%, de preferência 25-55% ou 30-50%, em peso, em uma base em peso seco, de dois ingredientes ativos consistindo em:
- 15 1. um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;
2. uma glitazona, de preferência pioglitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;
- (ii) 30-95%, de preferência 40-80%, em peso em uma base em peso seco, de um diluente farmaceuticamente aceitável;
- 20 (iii) 0-10% em peso em uma base em peso seco de um desintegrante farmaceuticamente aceitável; e opcionalmente
- (iv) 0,1-10% em peso em uma base em peso seco de um lubrificante farmaceuticamente aceitável,
- 25 para formar uma formulação de inibidor de DPP-IV na forma de um pó de formação de comprimido, capaz de ser diretamente prensado em um comprimido; e
- (b) compressão da formulação preparada durante a etapa (a) para formar o comprimido de inibidor de DPP-IV prensado em forma de dosagem unitária.
- 30 Com mais preferência, o processo compreende:
- (a) mistura como uma % em peso em uma base em peso seco:

(i) 20-60%, de preferência 25-55% ou 30-50%, em peso em uma base em peso seco, de dois ingredientes ativos consistindo em:

1) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

5 2) uma glitazona, de preferência pioglitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

(ii) 40-80% em peso em uma base em peso seco de um diluente farmaceuticamente aceitável;

10 (iii) 0-10% em peso em uma base em peso seco de um desintegrante farmaceuticamente aceitável;

e opcionalmente

(iv) 0,25-6% em peso em uma base em peso seco de um lubrificante farmaceuticamente aceitável

15 para formar uma formulação de inibidor de DPP-IV na forma de um pó de formação de comprimido, capaz de ser diretamente prensado em um comprimido; e

(b) compressão da formulação preparada durante a etapa (a) para formar o comprimido inibidor de DPP-IV em forma de dosagem unitária.

De preferência, a composição misturada usada na etapa (a) é 20 selecionada das formulações preferidas descritas aqui.

O inibidor de DPP-IV preferido é LAF237, glitazonas preferidas são pioglitazona e rosiglitazona, diluentes preferidos são celulose microcristalina ou celulose ou de preferência uma combinação de celulose microcristalina e lactose, desintegrante preferido é amido glicolato de sódio, e lubrificante preferido é esteарато de magnésio.

25 Em uma melhor modalidade o processo compreende:

(a) mistura como uma % em peso em uma base em peso seco:

(i) 20-60%, de preferência, 25-55% ou 30-50%, em peso, em uma base em peso seco, de dois ingredientes ativos consistindo em:

30 1) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

2) uma glitazona, de preferência pioglitazona, em forma livre ou

em forma de sal de adição de ácido;

(ii) 23-55% em peso ou de preferência 30-48% em peso em uma base em peso seco de uma celulose microcristalina farmaceuticamente aceitável tal como Avicel PH 102;

5 (iii) 7-33% em peso ou de preferência 15-25% em peso em uma base em peso seco de uma lactose farmaceuticamente aceitável;

(iv) 0-10% em peso ou de preferência 1-4% em peso em uma base em peso seco de um amido glicolato de sódio farmaceuticamente aceitável; e opcionalmente

10 (v) 0,25-6% em peso ou de preferência 0,5-4% em peso em uma base em peso seco de um estearato de magnésio farmaceuticamente aceitável,

para formar uma formulação de inibidor de DPP-IV na forma de um pó de formação de comprimido, capaz de ser diretamente prensado em 15 um comprimido; e

(b) compressão da formulação preparada durante a etapa (a) para formar o comprimido de inibidor de DPP-IV/glitazona em forma de dosagem unitária.

A invenção também provê um processo para preparação de uma 20 forma de dosagem unitária de comprimido prensado compreendendo um inibidor de DPP-IV e uma glitazona, o qual compreende:

(a) mistura como uma % em peso em uma base em peso seco:

(i) 30-32% em peso em uma base em peso seco de 20-60%, de preferência 25-55% ou 30-50% em peso, em uma base em peso seco, de 25 dois ingredientes ativos consistindo em:

1) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

2) uma glitazona, de preferência pioglitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

30 (ii) 23-55% em peso ou de preferência 30-48% em peso em uma base em peso seco de uma celulose microcristalina farmaceuticamente aceitável (Avicel PH 102);

(iii) 7-33% em peso ou de preferência 15-25% em peso em uma base em peso seco de uma lactose farmaceuticamente aceitável;

(iv) 1-4% em peso em uma base em peso seco de um amido glicolato de sódio farmaceuticamente aceitável; e

5 (v) 0,1-2% em peso em uma base em peso seco de estearato de magnésio,

para formar uma formulação de inibidor de DPP-IV na forma de um pó de formação de comprimido, capaz de ser diretamente prensado em um comprimido; e

10 (b) compressão da formulação preparada durante a etapa (a) para formar o comprimido de inibidor de DPP-IV/glitazona em forma de dosagem unitária.

Antes da etapa (b) de compressão, uma etapa de peneiramento é de preferência aplicada à formulação para desagregação, isto é, para se 15 livrar de quaisquer aglomerados/tortas.

Em uma modalidade adicional, a presente invenção refere-se a qualquer uma das composições descritas acima onde o inibidor de DPP-IV especialmente vildagliptin, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido, tem uma distribuição de tamanho de partícula conforme definido para 20 os comprimidos prensados acima descritos.

Deste modo, em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a uma composição conforme aqui descrito, onde a dispersão contém partículas compreendendo um inibidor de DPP-IV, especialmente vildagliptin, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido onde:

25 i) pelo menos 40%, de preferência 60%, da distribuição de tamanho de partícula na formulação são menores do que 250 µm, e/ou

ii) pelo menos 40%, de preferência 60%, da distribuição de tamanho de partícula na formulação estão entre 10 a 250 µm, e/ou

30 iii) pelo menos 60%, de preferência pelo menos 80%, da distribuição de tamanho de partícula na formulação estão entre 10 a 250 µm, e/ou

iv) pelo menos 25% ou pelo menos 35% da distribuição de tamanho de partícula na formulação estão entre 50 a 150 µm.

Em uma modalidade adicional, a distribuição de tamanho de partícula dos excipientes farmacêuticos na formulação acima está entre 5 e 400 µm.

Em uma outra modalidade, a presente invenção compreende cápsulas compreendendo as composições farmacêuticas descritas acima e
5 de preferência onde:

i) pelo menos 60%, de preferência 80% e com mais preferência 90% das partículas compreendendo o inibidor de DPP-IV , de preferência LAF237, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido, na cápsula têm uma distribuição de tamanho de partícula entre 10 a 500 µm,

10 ii) o teor de água do comprimido é menor do que 10% após uma semana a 25°C e 60% de RH.

Processos conforme descrito onde o inibidor de DPP-IV, de preferência LAF237, é usado em uma forma onde pelo menos 60%, de preferência 80% e com mais preferência 90%, das partículas compreendendo inibidor de 15 DPP-IV, de preferência LAF237, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido, têm uma distribuição de tamanho de partícula entre 10 a 250 µm.

Com mais preferência cápsula compreendendo as composições farmacêuticas acima descritas e de preferência onde:

i) pelo menos 60%, de preferência 80% e com mais preferência 90%, das partículas compreendendo o inibidor de DPP-IV, de preferência LAF237, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido, na cápsula têm uma distribuição de tamnho de partida de 10 a 250 µm,

ii) o teor de água do comprimido é menor do que 5% após uma semana a 25% e 60% de RH.

25 O produto final é preparado na forma de comprimidos, cápsulas ou similar empregando maquinário de formação de comprimido convencional ou similar.

Com mais preferência, o inibidor de DPP-IV para as formulações aqui descritas, comprimidos, comprimidos prensados ou processos é selecionado de dicloridrato de 1-{2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino}acetil-2-(S)-ciano-pirrolidina, (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, L-treo-isoleucil tiazolidrina, MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(aminometil)-2-

isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-di-hidro-6-isoquinolinacarboxamida e 2-{[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-di-hidro-6-isoquinolil]óxi}acetamida e opcionalmente em qualquer caso seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Com mais preferência, o inibidor de DPP-IV é 1-[3-hidróx-
5 adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2(S)-carbonitrila (LAF237 ou vildagliptin). De preferência entre 25 e 100 mg de vildagliptin, de preferência 25, 50 ou 100 mg de vildagliptin ou um seu sal.

Com mais preferência, a glitazona para as formulações, comprimidos, comprimidos prensados ou processos descritos aqui é selecionada
10 de pioglitazona e rosiglitazona ou um seu sal. De preferência entre 2 e 60 mg de uma glitazona, de preferência entre 2 e 45 mg de uma glitazona ou um seu sal de adição farmaceuticamente aceitável. De preferência entre 7,5 e 45 mg de pioglitazona e entre 0,5 e 8 mg de rosiglitazona ou 7,5, 15, 30 ou 45 mg de pioglitazona e 0,5, 1, 2, 4 ou 8 mg de rosiglitazona, 8,25, 33 ou
15 49,5 mg de sal de HCl de pioglitazona.

Composições, comprimidos ou cápsulas conforme aqui descrito que compreendem:

(c) 0,5-20%, de preferência 0,5-6%, com mais preferência, 0,5-4% ou 1,5-2,5% em peso em uma base em peso seco de um desintegrante
20 farmaceuticamente aceitável, por exemplo, amido glicolato de sódio; e/ou

(d) 0,1-10%, de preferência 0,25-6% ou 0,5-4%, em peso, em uma base em peso seco, de um lubrificante farmaceuticamente aceitável, por exemplo, estearato de magnésio.

A presente invenção também compreende as formulações farmacêuticas ou comprimidos aqui descritos onde um agente terapêutico adicional é adicionado à formulação, por exemplo, um antidiabético tal como metformin.
25

A formulação farmacêutica ou comprimidos descritos aqui podem estar na forma de uma camada em um comprimido multi- ou de 2 camadas. Tal comprimido multi- ou de 2-camadas pode conter um agente terapêutico adicional, por exemplo, um antidiabético, tal como metformin ou uma glitazona, tal como pioglitazona ou rosiglitazona, ou uma sulfoniluréia, na, por exemplo, segunda camada.
30

A formulação ou comprimidos descritos aqui descritos podem conter adicionalmente partículas contendo o mesmo agente terapêutico ou um outro, por exemplo, um antidiabético, tal como metformin.

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 aperfeiçoamento de resistência à insulina (por exemplo, Cloridrato de pioglitazona, Lociglitazona (maleato), Gl-262570, Reglixane (JTT-501), Netoglitazona (MCC-555), YM-440, KRP-297, CS-011, FK-614, Regaglitazar (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)benziloxiimino]-4-fenilbutírico)), agonista de PPAR γ , antagonista de PPAR γ , agonista duplo de PPAR γ/α , inibidores de a-glicosidase (por exemplo, Vogligose, Acarbose, Migritol, Emiglitato, agentes biguanida (por exemplo, Fenformin, Metformin, Buformina ou seus sais) (por exemplo, cloridrato, fumarato, succinato)), aceleradores de secreção de insulina (agentes sulfoniluréia (por exemplo, Tolbutamina, Gilbenclamida, Gliclazida, Clorpropamida, Tolazamida, Aceto-hexamida, Glicopiramida, Glimepirida, Glipizida, Glibuzol, etc), Repaglinida, Senaglinida, Nateglinida, Mitiglinida e seus hidratos de sal de cálcio), agonistas de receptor 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, Planlintida, inibidores de fosfotirosina fosfatase (por exemplo, ácido vanádico), agonistas de β 3 (por exemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140, inibidores de neoaçúcar (por exemplo, inibidor de glicogênio fosforilase, inibidor de glicose-6-fosfatase, antagonista de glucagon, agonista de receptor de somatostatina, inibidores de cotransportador de glicose de sódio (SGLT) (por exemplo, T-1095), etc.

Em um aspecto adicional, a presente invenção refere-se ao uso das formulações, cápsulas, comprimidos, comprimidos prensados, comprimi-

dos prensados direto aqui descritos para o tratamento de condições, tais como diabetes mellitus não-insulina dependente, artrite, obesidade, transplante de aloonxerto, calcitonina-osteoporose, Falência Cardíaca, Metabolismo de Glicose Alterado), IGT (Tolerância à Glicose Alterada), doenças neurodegenerativas tais como doença de Alzheimer e Parkinson, hiperlipidemia com modulação, condições de modulação associadas com hiperlipidemia ou para a 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, para o tratamento de condições relacionadas aos efeitos acima que podem ser mediadas por níveis de GLP-1 e/ou GLP-2.

Em cada caso, em particular nas reivindicações de composto, os produtos finais de exemplos de trabalho, a matéria objeto dos produtos finais, os métodos analíticos e de medição (por exemplo, documentos USP) os métodos para se obter o tamanho de partícula certo, as preparações farmacêuticas, os excipientes e as reivindicações são aqui incorporados ao presente pedido através de referência às publicações ou pedidos de patente mencionados.

A presente invenção é ilustrada mais pelos Exemplos que seguem:

Exemplo 1

Para preparar o tamanho de comprimido de vildagliptin de 25 mg (comprimido diretamente prensado), um tamanho de batelada de 7 kg é preparado usando quantidades correspondendo às por unidade que seguem: 25 mg por unidade do composto 1-[3-hidróxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2(S)-carbonitrila e 15 mg por unidade de pioglitazona são misturados com 35,1 mg de celulose microcristalina, 17,5 mg de lactose anidra e 1,6 mg de amido glicolato de sódio. Os ingredientes são pré-misturados juntos em um misturador comercial, então peneirados através de uma peneira de

500 µm ou 850 µm. A mistura é misturada novamente no misturador, então a quantidade necessária do estearato de magnésio para dar 0,8 mg de esteato de magnésio por 25 mg de tamanho de comprimido é adicionada. Mistura em cada etapa é conduzida em cerca de 150-450 rotações, para assegurar homogeneidade da mistura. Seguindo a mistura novamente no misturador, a mistura pode ser transformada em comprimido em uma máquina de comprimido convencional. A mistura é um pó que tem excelente compressibilidade em tamanho de comprimido desejado.

Exemplo 2

10 O mesmo processo conforme acima descrito no Exemplo 1 pode ser aplicado para produzir os comprimidos descritos abaixo, de preferência comprimidos diretamente prensados, compreendendo entre 25 e 100 mg de vildagliptin e entre 7,5 e 45 mg de pioglitazona.

Os pesos nas tabelas abaixo são expressos em mg.

Nº do comprimido	A	B	C	D	E	F	G
% de LAF	77%	45%	36%	63%	53%	77%	69%
% de PIO	23%	55%	64%	38%	47%	23%	31%
LAF	25	25	25	50	50	100	100
PIO	7,5	30	45	30	45	30	45
mcc	47,79	47,60	47,47	95,45	95,32	191,15	191,02
Lactose DT	23,89	23,80	23,74	47,72	47,66	95,57	95,51
Mg St	1,32	1,60	1,79	2,83	3,01	5,28	5,46
Peso do comprimido	105,5	128	143	226	241	422	437
% de Mcc	45%	37%	33%	42%	40%	45%	44%
% de lactose	23%	19%	17%	21%	20%	23%	22%
Carga de fármaco	31%	43%	49%	35%	39%	31%	33%
% de carga de pio	7%	23%	31%	13%	19%	7%	10%
% de carga de LAF	24%	20%	17%	22%	21%	24%	23%

15 Mcc: celulose microcristalina

Pio: pioglitazona

Laf: vildagliptin

Wt: peso

MgSt: Estearato de magnésio

Em uma alternativa preferida, um desintegrante tal como Amido glicolato de sódio (USP, Ph. Eur. – Explotab) está contido nos comprimidos acima descritos em uma quantidade conforme descrito no relatório. De preferência em torno de 2% de Amido glicolato de sódio (USP, Ph. Eur.) estão 5 também contidos na formulação descrita acima.

O comprimido A em adição conteria 2 mg de Amido glicolato de sódio e teria um peso total de 107,5 mg.

O comprimido B em adição conteria 2,5 mg de Amido glicolato de sódio e teria um peso total de 130,5 mg.

10 O comprimido C em adição conteria 2,8 mg de Amido glicolato de sódio e teria um peso total de 145,8 mg.

O comprimido D em adição conteria 4,5 mg de Amido glicolato de sódio e teria um peso total de 230,5 mg.

15 O comprimido E em adição conteria 4,8 mg de Amido glicolato de sódio e teria um peso total de 245,8 mg.

O comprimido F em adição conteria 8,4 mg de Amido glicolato de sódio e teria um peso total de 430,4 mg.

O comprimido G em adição conteria 8,7 mg de Amido glicolato de sódio e teria um peso total de 444,7 mg.

Componentes	Composição por unidade (mg)
Substância de fármaco LAF 237	50,00
Substância de fármaco pioglitazona	15,00
Celulose microcristalina, PH102 (<i>Ph.Eur., NF</i>)	95,68
Lactose DT anidra (<i>USP, Ph.Eur.</i>)	47,82
Estearato de magnésio (<i>Ph.Eur., NF</i>)	2,50
Peso total, por comprimido ou por batelada	211,0

20 Composição por unidade (mg) (LAF237 + sal de HCl de pioglitazona)

LAF237	25	25	25	50	50	100	100
PIO/HCl	8,25	33	49,5	33	49,5	33	49,5
mcc	47,65	45,83	45,47	92,37	92,01	185,46	185,10
Lactose DT	23,83	22,91	22,74	46,19	46,01	92,73	92,55
Explotab	2,17	2,62	2,95	4,58	4,91	8,50	8,83
MgSt	1,35	1,64	1,84	2,86	3,07	5,31	5,52
Peso do comprimido	108,25	131	147,5	229	245,5	425	441,5

PIO/HCl: sal de HCl de pioglitazona: correção da razão de sal 1,1 (razão = HCl de pioglitazona/base livre de pioglitazona). No presente pedido, correções de razão têm que ser realizadas se um ingrediente ativo for usado na forma de um sal.

- 5 Outras formulações preferidas que são reivindicadas são descritas abaixo:

LAF237	50,0 mg	25,0 mg
HCl de Pioglitazona	49,59	8,27
Celulose Microcristalina – PH-102	95,95	49,0
Lactose DT	47,96	24,48
Explotab	4,0	2,0
Estearato de Magnésio	2,5	1,25
Total	250	110,0
HCl de pioglitazona	45 mg = 49,59 mg	7,5 mg = 8,265 mg

Exemplo 3: Os comprimidos preparados de acordo com a Descrição acima e exemplos podem ser testados como segue.

Métodos de Avaliação de Comprimido

- 10 1. Peso do comprimido médio. Vinte comprimidos são pesados em um equilíbrio analítico e o peso do comprimido médio calculado.
2. Resistência à quebra do comprimido ("kilo Bond-kp"). 5 comprimidos são individualmente testados usando um testador de resistência a esmagamento Schleuniger, e a resistência à quebra média calculada.
- 15 3. Friabilidade (% de perda). 10 comprimidos, precisamente pesados, são submetidos a teste de friabilidade de 10 minutos usando um Roche Friabilator. Os comprimidos têm o pó retirado, repesados e a perda de peso devido à friabilidade é calculada como uma porcentagem do peso inicial.
4. Tempo de desintegração de dispersão DT (O teste para comprimidos dispersáveis definido na *British Pharmacopoeia*, 1988, Volume II, página 895 – BP 1988). 6 comprimidos são testados de acordo com o teste BP acima definido (sem discos) para comprimidos dispersáveis. Este utiliza água em uma temperatura de 19°-21°C.

5. Qualidade de Dispersão. De acordo com o teste de uniformidade de dispersão BP para comprimidos dispersáveis (BP 1988 Volume II página 895), dois comprimidos são postos em 100 ml de água a 19°-21°C e deixados dispersar.

5 Métodos de Avaliação de Grânulo

1. Perda em secagem (LOD). O teor de umidade residual do grânulo (LOD) pode ser determinado em uma amostra de 3-4 g usando um analisador de umidade Computrac ajustado a 90°C operado de acordo com o procedimento do fabricante.

10 2. Diâmetro Médio Ponderado (WMD (*Weight Median Diameter*)). Uma amostra de 10 g de grânulo é peneirada por 2 minutos em pulso adequado e amplitudes de peneira em um peneirador sônico Allen Bradley de acordo com as instruções do fabricante. Peneiras de 30 µm, 250 µm, 200 µm, 150 µm, 100 µm, 53 µm e 40 µm são usadas. O WMD é calculado a partir da distribuição de tamanho subdimensionado da porcentagem cumulativa usando um programa de computador.

Exemplo 4:

Robustez de fabricação aperfeiçoada

Uma avaliação de compatibilidade preliminar é realizada em uma prensa Carver usando formulações diferentes bem como misturas de LAF 237+ (pioglitazona ou rosiglitazona) com excipientes diferentes, por exemplo, celulose microcristalina (Avicel PH102).

Os dados demonstram que as composições reivindicadas pela requerente ao serem prensadas com níveis altos de pressão (força de compressão) mostraram um aumento substancialmente útil na resistência de comprimido. Em particular, por exemplo, mistura de (LAF237 + pioglitazona) e Avicel mostra um aumento substancialmente útil em resistência de comprimido. Esses resultados indicaram que a partir do ponto de vista de compatibilidade, a celulose microcristalina, por exemplo, Avicel, seria um excipiente preferido a ser combinado com LAF237 e a glitazona, por exemplo, pioglitazona ou rosiglitazona. Com pressão alta (força de compressão) as formulações reivindicadas e faixas selecionadas mostram um aumento substancial-

mente útil em resistência de comprimido.

Um estudo de compatibilidade (D. Becker, comunicação pessoal) é realizado em uma prensa de estação única Korsch instrumentada com sensores de força e deslocamento em ambos perfuradores superior e inferior.

Uma indicação clara é dada a partir desses dados que comprimidos de LAF237 + (pioglitazona ou rosiglitazona) são muito prováveis de ter dureza de comprimido/resistência a esmagamento pobres a menos que diluídos usando carga suficiente com excelente compatibilidade. As formulações reivindicadas e faixas selecionadas pela requerente são particularmente adaptadas para prover a compatibilidade requerida. Celulose microcristalina, por exemplo, Avicel, é uma boa escolha para uma carga com relação a isso.

Exemplo 5: Friabilidade

Avaliação é realizada usando um Manesty Betapress em 6 ajustes diferentes: ajustes de taxa de tensão de 66-90 rpm (63.000-86.000 TPH) e força de 7,5-15 kN. Os testes usam ferramenta de borda Chanfrada de face Plana (FFBE) de 9 mm de diâmetro para comprimidos de 250 mg e 100 mm de diâmetro para comprimidos de 310 mg (outros diâmetros são usados dependendo do peso do comprimido testado). Os pesos de comprimido totais foram selecionados de modo que ambos comprimidos FFBE de 9 e 10 mm teriam 100 mg de LAF237 e espessura de comprimido idêntica. Friabilidade, Perfil de compressão, Perfil de taxa de deformação e Variação de peso são resultados medidos. O projeto do estudo e os resultados de friabilidade obtidos do estudo são usados para determinar as variáveis (distribuição de tamanho de partícula na formulação, peso do comprimido, espessura e peso do comprimido, teor de água no comprimido, etc) que impactam o resultado de dureza.

Exemplo 6: Estresse mecânico (distribuição de tamanho de partícula)

O material na faixa de tamanho de partícula desejado pode ser produzido a partir de qualquer forma de vildagliptin, por exemplo, vildagliptin amorfo, através de estresse mecânico. Este estresse pode ser mediado por

impacto, cisalhamento ou compressão. Na maioria dos equipamentos de moagem comercialmente disponíveis, uma combinação desses princípios acontece. Para vildagliptin de preferência um moedor de impacto mecânico ou a jato é usado. O moedor de impacto mecânico mais preferido pode ser 5 equipado com tipos diferentes de agitadores, peneiras, revestimentos ou com placas de pino. Para o processo da requerente, de preferência um moedor de impacto com agitador de placa e uma tela de fenda de 5 * 2,5 cm é usado. A velocidade de impacto deve ser variável entre 20 e 100 m/s (como 10 velocidade periférica) para se adaptar a qualquer variação de batelada para batelada. No presente caso, uma velocidade periférica de agitador de cerca de 40-50 m/s é usada.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende:

- (a) 5-65% em peso em uma base em peso seco de dois ingredientes ativos consistindo em:
- i) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;
 - ii) uma glitazona, de preferência pioglitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;
- (b) 30-95% em peso em uma base em peso seco de um diluente farmaceuticamente aceitável;
- (c) 0-20% em peso em uma base em peso seco de um desintegrande farmaceuticamente aceitável; e opcionalmente
- (d) 0,1-10% em peso em uma base em peso seco de um lubrificante farmaceuticamente aceitável.

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

- (a) 20-60%, de preferência 25-55% ou 30-50% , em peso, em uma base em peso seco, de dois ingredientes ativos consistindo em:
- i) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;
 - ii) uma glitazona, de preferência pioglitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;
- (b) 30-95% em peso em uma base em peso seco de um diluente farmaceuticamente aceitável;
- (c) 0-10% em peso em uma base em peso seco de um desintegrande farmaceuticamente aceitável; e, opcionalmente,
- (d) 0,25-10% em peso em uma base em peso seco de um lubrificante farmaceuticamente aceitável.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que compreende:

- (a) 25-55% em peso em uma base em peso seco de dois ingre

dientes ativos consistindo em:

i) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

5 ii) uma glitazona, de preferência pioglitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

(b) 40-80% em peso em uma base em peso seco de um diluente farmaceuticamente aceitável;

(c) 0-10% em peso em uma base em peso seco de um desintegrande farmaceuticamente aceitável; e, opcionalmente,

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

4. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que compreende:

15 (a) 30-50% em peso em uma base em peso seco de dois ingredientes ativos consistindo em:

i) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

ii) uma glitazona, de preferência pioglitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido.

20 5. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) 30-50% em peso em uma base em peso seco de dois ingredientes ativos consistindo em:

i) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

25 ii) uma glitazona, de preferência pioglitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

e

(b) 45-75% ou 50-70% em peso em uma base em peso seco de 30 um diluente farmaceuticamente aceitável.

6. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que compreende: 40-80% ou 45-75% em peso em uma

base em peso seco de um diluente farmaceuticamente aceitável.

7. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que o inibidor de DPP-IV representa entre 20% a 95% dos ingredientes ativos, de preferência entre 30% e 85% ou 35% e 80% dos ingredientes ativos.

8. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que a glitazona é pioglitazona e o inibidor de DPP-IV é vildagliptin e vildagliptin representa entre 30% a 85% dos ingredientes ativos, e de preferência entre 35% e 80% dos ingredientes ativos.

9. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que compreende:

- i) um diluente selecionado de celulose microcristalina e lactose
- ii) os dois diluentes de celulose microcristalina e lactose,
- iii) 30-95%, de preferência 40-80%, em peso em uma base em peso seco de uma celulose microcristalina farmaceuticamente aceitável,
- iv) 30-95%, de preferência 40-80%, em peso em uma base em peso seco de uma lactose farmaceuticamente aceitável; ou
- v) 23-55%, de preferência 30-48%, em peso em uma base em peso seco de uma celulose microcristalina farmaceuticamente aceitável e 7-33%, de preferência 15-25%, em peso em uma base em peso seco de lactose.

10. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que compreende 0,5-20%, de preferência 0,5-6% ou 0,5-4%, em peso em uma base em peso seco de um desintegrande farmaceuticamente aceitável.

11. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que compreende 0,1-10%, de preferência 0,25-6% ou 0,5-4%, em peso em uma base em peso seco de um lubrificante farmaceuticamente aceitável.

12. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende:

- (a) 20-60% ou 30-50% em peso em uma base em peso seco de dois ingredientes ativos consistindo em:

- i) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;
- ii) uma glitazona, de preferência pioglitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;
- 5 (b) 23-55% em peso em uma base em peso seco de uma celulose microcristalina farmaceuticamente aceitável;
- (c) 7-33% em peso em uma base em peso seco de uma lactose farmaceuticamente aceitável;
- (d) 0-10% em peso em uma base em peso seco de um amido
- 10 glicolato de sódio farmaceuticamente aceitável; e, opcionalmente,
- (e) 0,25-6% em peso em uma base em peso seco de estearato de magnésio.
13. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende:
- 15 (a) 20-60% ou 30-50% em peso em uma base em peso seco de dois ingredientes ativos consistindo em:
- i) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;
- ii) uma glitazona, de preferência pioglitazona, em forma livre
- 20 ou em forma de sal de adição de ácido;
- (b) 30-48% em peso em uma base em peso seco de uma celulose microcristalina farmaceuticamente aceitável;
- (c) 15-25% em peso em uma base em peso seco de uma lactose farmaceuticamente aceitável;
- 25 (d) 0-10% em peso em uma base em peso seco de um amido glicolato de sódio farmaceuticamente aceitável; e, opcionalmente,
- (e) 0,25-6% em peso em uma base em peso seco de estearato de magnésio.

14. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada
- 30 pelo fato de que compreende:
- (a) 25-55%, de preferência 30-50%, em peso em uma base em peso seco de dois ingredientes ativos consistindo em:

i) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

ii) uma glitazona, de preferência pioglitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

5 (b) 23-55%, de preferência 30-48%, em peso em uma base em peso seco de uma celulose microcristalina farmaceuticamente aceitável;

(c) 7-33%, de preferência 15-25%, em peso em uma base em peso seco de uma lactose farmaceuticamente aceitável;

10 (d) 0-4%, de preferência 0-2,5%, em peso em uma base em peso seco de um amido glicolato de sódio farmaceuticamente aceitável; e, opcionalmente,

(e) 0,5-4%, de preferência 0,1-2%, em peso em uma base em peso seco de estearato de magnésio.

15 15. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 14, caracterizada pelo fato de que compreende a partir de cerca de 0,1% a cerca de 2% em peso em uma base em peso seco de estearato de magnésio.

16. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizada pelo fato de que nenhum desintegrante está presente.

20 17. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizada pelo fato de que compreende 1-4% em peso em uma base em peso seco de um desintegrante, de preferência amido glicolato de sódio.

25 18. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizada pelo fato de que o inibidor de DPP-IV é selecionado de dicloridrato de 1-{2-[{(5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino}acetil-2-(S)-ciano-pirrolidina, (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, L-treo-isoleucil tiazolidina, MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-di-hidro-6-isoquinolinacarboxamida e 2-{[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-di-hidro-6-isoquinolil]óxi}acetamida e opcionalmente em qualquer caso seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

30 19. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizada pelo fato de que o inibidor de DPP-IV é

1-[3-hidróxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2(S)-carboniltrila ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

20. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizada pelo fato de que a glitazona é selecionada de pioglitazona ou rosiglitazona.

21. Comprimido farmacêutico prensado ou comprimido farmacêutico prensado direto, caracterizado pelo fato de que compreende dois ingredientes ativos consistindo em:

10 i) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

ii) uma glitazona, de preferência pioglitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

onde a dispersão contém partículas compreendendo um inibidor de DPP-IV, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido, e onde pelo menos 60% da distribuição de tamanho de partícula no comprimido são menos do que 250 µm.

22. Comprimido farmacêutico prensado ou comprimido farmacêutico prensado direto, caracterizado pelo fato de que compreende dois ingredientes ativos consistindo em:

20 i) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

ii) uma glitazona, de preferência pioglitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

onde a dispersão contém partículas compreendendo inibidor de DPP-IV, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido, e onde a espessura do comprimido para razões de peso de comprimido é de 0,002 a 0,06 mm/mg, de preferência 0,01 a 0,03 mm/mg.

23. Comprimido farmacêutico prensado ou um comprimido farmacêutico prensado direto, caracterizado pelo fato de que compreende dois ingredientes ativos consistindo em:

i) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

ii) uma glitazona, de preferência pioglitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

onde a dispersão contém partículas compreendendo inibidor de DPP-IV, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido, e onde:

5 i) pelo menos 60% da distribuição de tamanho de partícula no comprimido são menos do que 250 µm, de preferência entre 10 a 250 µm, e

ii) espessura do comprimido para razões de peso de comprimido é de 0,001 a 0,06 mm/mg ou de 0,01 a 0,03 mm/mg

24. Comprimido farmacêutico prensado ou um comprimido farmacêutico prensado direto, caracterizado pelo fato de que compreende dois ingredientes ativos consistindo em:

i) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

10 ii) uma glitazona, de preferência pioglitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

15 onde a dispersão contém partículas compreendendo inibidor de DPP-IV, de preferência LAF237, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido, e onde:

i) pelo menos 60% da distribuição de tamanho de partícula no comprimido são menos do que 250 µm, de preferência entre 10 a 250 µm,

20 ii) o teor de água do comprimido é menor do que 10% após uma semana a 25°C e 60% de RH, e

iii) a espessura do comprimido para razões de peso de comprimido é de 0,002 a 0,06 mm/mg.

25 26. Comprimido farmacêutico prensado ou comprimido farmacêutico prensado direto de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 24, caracterizado pelo fato de que a distribuição de tamanho de partícula no comprimido está entre 50 a 150 µm.

30 27. Comprimido farmacêutico prensado ou comprimido farmacêutico prensado direto de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 25, caracterizado pelo fato de que pelo menos 60% da distribuição de tamanho de partícula de glitazona no comprimido são menos do que 250 µm,

de preferência entre 10 a 250 µm.

27. Comprimido farmacêutico prensado ou comprimido farmacêutico prensado direto de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 26, caracterizado pelo fato de que o teor de água do comprimido é menor do que 5% após uma semana e 25°C e 60% de RH.

28. Comprimido farmacêutico prensado ou comprimido farmacêutico prensado direto de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 27, caracterizado pelo fato de que a espessura do comprimido para razões de peso de comprimido é de 0,01 a 0,03 mm/mg.

10 29. Comprimido farmacêutico prensado ou comprimido farmacêutico prensado direto de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 28, caracterizado pelo fato de que pelo menos 60% ou pelo menos 80% da distribuição de tamanho de partícula de DPP-IV no comprimido estão entre 10 a 250 µm.

15 30. Comprimido farmacêutico prensado ou comprimido farmacêutico prensado direto de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 29, caracterizado pelo fato de que pelo menos 25% ou pelo menos 35% da distribuição de tamanho de partícula de DPP-IV no comprimido estão entre 50 a 150 µm.

20 31. Comprimido farmacêutico prensado ou comprimido farmacêutico prensado direto de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 30, caracterizado pelo fato de que o comprimido compreende uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 20.

25 32. Comprimido farmacêutico prensado ou comprimido farmacêutico prensado direto de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 31, caracterizado pelo fato de que

i) entre 0 e 10 minutos 85 a 99,5% dos ingredientes ativos são liberados, e

ii) entre 10 e 15 minutos 90 a 99,5% dos ingredientes ativos são liberados.

30 33. Comprimido farmacêutico prensado ou comprimido farmacêutico prensado direto de acordo com qualquer uma das reivindicações 21

a 31, caracterizado pelo fato de que a distribuição de tamanho de partícula dos excipientes farmacêuticos no comprimido está entre 5 e 400 µm.

34. Comprimido farmacêutico prensado ou comprimido farmacêutico prensado direto de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 33, caracterizado pelo fato de que o inibidor de DPP-IV é selecionado de dicloridrato de 1-{2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino}acetil-2-(S)-ciano-pirrolidina, (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, L-treoisoleucil tiazolidina, MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-di-hidro-6-isoquinolinacarboxamida e 2-{[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-di-hidro-6-isoquinolil]óxi}acetamida e opcionalmente em qualquer caso seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

35. Comprimido farmacêutico prensado ou comprimido farmacêutico prensado direto de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 33, caracterizado pelo fato de que o inibidor de DPP-IV é N-(glicil substituído)-2-cianopirrolidina, 1-[3-hidróxi-adamant-1-ilamino]-acetil]-pirrolidina-2(S)-carbonitrila ou seus sais farmacêuticos.

36. Comprimido farmacêutico prensado de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 35, caracterizado pelo fato de que é um comprimido prensado direto.

37. Comprimido farmacêutico prensado ou comprimido farmacêutico prensado direto de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 36, caracterizado pelo fato de que glitazona é selecionada de pioglitazona ou rosiglitazona.

38. Forma de dosagem sólida caracterizada pelo fato de que é da composição como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 20.

39. Forma de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 38, caracterizada pelo fato de que é um comprimido.

40. Forma de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 38, caracterizada pelo fato de que é uma cápsula.

41. Forma de dosagem sólida da composição, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizada pelo fato de que é um comprimido prensado, de preferência um comprimido prensado direto.

42. Processo para preparação de um comprimido prensado direto, como definido em qualquer uma das reivindicações 21 a 36, em forma de dosagem unitária, caracterizado pelo fato de que compreende:

- (a) mistura como uma % em peso em uma base em peso seco;
- 5 (i) 5-65%, de preferência 10-60%, em peso em uma base em peso seco de dois ingredientes ativos consistindo em:
 - 1) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;
 - 2) uma glitazona, de preferência pioglitazona, em forma livre
- 10 ou em forma de sal de adição de ácido; e
 - ii) pelo menos um excipiente selecionado de um diluente, um desintegrante e um lubrificante,
 - para formar formulação na forma de um pó de formação de comprimido, capaz de ser diretamente prensado em um comprimido; e
- 15 (b) compressão da formulação preparada durante a etapa (a) para formar o comprimido prensado em forma de dosagem unitária.

43. Processo para preparação de um comprimido prensado direto, como definido em qualquer uma das reivindicações 21 a 36, em forma de dosagem unitária, caracterizado pelo fato de que compreende:

- 20 (a) mistura como uma % em peso em uma base em peso seco:
 - (i) 20-60% em peso em uma base em peso seco de dois ingredientes ativos consistindo em:
 - 1) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;
 - 2) uma glitazona, de preferência pioglitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;
 - (ii) 30-95%, de preferência 40-80%, em peso em uma base em peso seco de um diluente farmaceuticamente aceitável;
 - (iii) 0-10% em peso em uma base em peso seco de um desintegrante farmaceuticamente aceitável; e, opcionalmente,
 - 25 (iv) 0,25-6% em peso em uma base em peso seco de um lubrificante farmaceuticamente aceitável,

para formar uma formulação de inibidor de DPP-IV na forma de um pó de formação de comprimido, capaz de ser diretamente prensado em um comprimido; e

- (b) compressão da formulação preparada durante a etapa (a)
5 para formar o comprimido de inibidor de DPP-IV prensado em forma de dosagem unitária.

44. Processo de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a formulação misturada compreende:

- (i) 25-55% ou de preferência 30-50% em peso em uma base
10 em peso seco de dois ingredientes ativos consistindo em:
1) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;
2) uma glitazona, de preferência pioglitazona, em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;
15 (ii) 23-55% em peso ou de preferência 30-48% em peso em uma base em peso seco de uma celulose microcristalina farmaceuticamente aceitável tal como A vicel PH 102;
16 (iii) 7-33% em peso ou de preferência 15-25% em peso em uma base em peso seco de uma lactose farmaceuticamente aceitável;
20 (iv) 0-10% em peso ou de preferência 1-4% em peso em uma base em peso seco de um amido glicolato de sódio farmaceuticamente aceitável; e opcionalmente
25 (v) 0-25-6% em peso ou de preferência 0,5-4% em peso em uma base em peso seco de um estearato de magnésio farmaceuticamente aceitável.

45. Processo de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que a composição misturada usada na etapa (a) é selecionada das composições como definidas nas reivindicações 1 a 20.

46. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 43 a 45, caracterizado pelo fato de que o inibidor de DPP-IV é selecionado de 30 dicloridrato de 1-{2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino}acetil-2-(S)-ciano-pirrolidina, (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, L-treoisoleucil tiazolidina, MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(aminometil)-2-

isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-di-hidro-6-isoquinolinacarboxamida e 2-{[3-(amino-metil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-di-hidro-6-isoquinolil]óxi}acetamida e opcionalmente em qualquer caso seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

47. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 43
5 a 45, caracterizado pelo fato de que o inibidor de DPP-IV é 1-[3-hidróxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2(S)-carbonitrila ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

48. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 43
a 47, caracterizado pelo fato de que a glitazona é selecionada de pioglitazona 10 ou rosiglitazona.

49. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) dois ingredientes ativos consistindo em i) um inibidor de DPP-IV em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido e ii) uma glitazona em forma livre ou em forma de sal de adição de ácido;

(b) um diluente farmaceuticamente aceitável,

onde na forma de dosagem unitária, o peso dos ingredientes ativos em uma base em peso seco para peso de comprimido de razão de diluente é de 0,2 a 1,5, de preferência 0,4 a 1,2, com mais preferência 0,4 a 1.

20 50. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 49, caracterizada pelo fato de que pelo menos um diluente é uma celulose microcristalina e onde na forma de dosagem unitária, o peso dos ingredientes ativos em uma base em peso seco para peso de comprimido de razão de celulose microcristalina é de 1,9 a 0,4, de preferência 1,6 a 0,6, com mais preferência 1,5 a 0,6.

25 51. Composição de acordo com a reivindicação 49 ou 50, caracterizada pelo fato de que compreende lactose como diluente em adição a uma celulose microcristalina.

52. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 49 a 51, caracterizada pelo fato de que o inibidor de DPP-IV é selecionado de dicloridrato de 1-{2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino}acetil-2-(S)-ciano-pirrolidina, (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, L-treo-

isoleucil tiazolidina, MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-di-hidro-6-isoquinolinacarboxamida e 2-{[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-di-hidro-6-isoquinolil]óxi}acetamida e opcionalmente em qualquer caso seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

5 53. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações
49 a 51, caracterizada pelo fato de que o inibidor de DPP-IV é 1-[3-hidróxi-
adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2(S)-carbonitrila ou seus sais farma-
cêuticos.

10 54. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações
49 a 53, caracterizada pelo fato de que a glitazona é selecionada de pioglit-
azona ou rosiglitazona.

15 55. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações
49 a 54, caracterizada pelo fato de que compreende ainda:
 (c) 0,5-20% em peso em uma base em peso seco de um desin-
tegrante farmaceuticamente aceitável;

 e/ou

 (d) 0,1-10% em peso em uma base em peso seco de um lubrifi-
cante farmaceuticamente aceitável.

20 56. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações
49 a 54, caracterizada pelo fato de que compreende ainda:

 (c) 0,5-6% em peso em uma base em peso seco de um desinte-
grante farmaceuticamente aceitável;

 e/ou

25 (d) 0,25-6% em peso em uma base em peso seco de um lubrifi-
cante farmaceuticamente aceitável.

 57. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações
49 a 54, caracterizada pelo fato de que compreende ainda:

 (c) 0,5-4% ou 1,5-2,5% em peso em uma base em peso seco de
um amido glicolato de sódio farmaceuticamente aceitável;

30 30 e/ou

 (d) 0,5-4% em peso em uma base em peso seco de estearato de
magnésio.

58. Comprimido farmacêutico prensado de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 41, caracterizado pelo fato de que compreende uma composição como definida nas reivindicações 49 a 57.

59. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 49 a 57, caracterizada pelo fato de que é um comprimido.

60. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 49 a 57, caracterizada pelo fato de que é uma cápsula.

61. Composição ou comprimido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 41 ou 49 a 60, caracterizado pelo fato de que compreende entre 20 e 120 mg, de preferência entre 25 e 100 mg, de 1-[3-hidróxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2(S)-carbonitrila ou um seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável.
10

62. Composição ou comprimido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 41 ou 49 a 61, caracterizado pelo fato de que compreende 25, 50, 100 ou 150 mg de 1-[3-hidróxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2(S)-carbonitrila (vildagliptin) ou um seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável.
15

63. Composição ou comprimido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 41 ou 49 a 62, caracterizado pelo fato de que compreende entre 7,5 e 45 mg de pioglitazona ou entre 0,5 e 8 mg de rosiglitazona.
20

64. Composição ou comprimido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 41 ou 49 a 62, caracterizado pelo fato de que compreende 7,5, 15, 30 ou 45 mg de pioglitazona ou 0,5, 1, 2, 4 ou 8 mg de rosiglitazona.
25

65. Composição ou comprimido de acordo com a reivindicação 62, caracterizado pelo fato de que compreende entre 7,5 e 45 mg de pioglitazona ou entre 0,5 e 8 mg de rosiglitazona.

66. Composição ou comprimido de acordo com a reivindicação 30 62, caracterizado pelo fato de que compreende 7,5, 15, 30 ou 45 mg de pioglitazona ou 0,5, 1, 2, 4 ou 8 mg de rosiglitazona.

67. Composição ou comprimido de acordo com qualquer uma

das reivindicações 1 a 66, caracterizado pelo fato de que a dispersão contém partículas compreendendo inibidor de DPP-IV, especialmente vildagliptin, ou um seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável onde:

- 5 i) pelo menos 40%, de preferência 60%, da distribuição de tamanho de partícula na formulação são menos do que 250 µm, e/ou
 - ii) pelo menos 40%, de preferência 60%, da distribuição de tamanho de partícula na formulação estão entre 10 a 250 µm, e/ou
 - iii) pelo menos 60%, de preferência pelo menos 80%, da distribuição de tamanho de partícula na formulação estão entre 10 a 250 µm,
- 10 e/ou
 - iv) pelo menos 25% ou pelo menos 35% da distribuição de tamanho de partícula na formulação estão entre 50 e 150 µm.

68. Composição ou comprimido de acordo com a reivindicação 67, caracterizado pelo fato de que a distribuição de tamanho de partícula dos excipientes farmacêuticos na formulação está entre 5 e 400 µm.

69. Composição ou comprimido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 41 ou 49 a 68, caracterizado pelo fato de que o inibidor de DPP-IV é vildagliptin ou um seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável.

20 70. Formulação de comprimido farmacêutico, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 69, caracterizada pelo fato de que a formulação está na forma de uma camada em um comprimido de multi- ou 2-camadas.

25 71. Composição ou comprimido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 41 ou 49 a 70, caracterizado pelo fato de que compreende 8,25, 33 ou 49,5 mg de sal de HCl de pioglitazona.

30 72. Composição ou comprimido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 69, caracterizado pelo fato de que a formulação está em na forma de uma camada em um comprimido de multi- ou 2-camadas e a camada adicional contém metformin, uma sulfoniluréia ou uma glitazona.

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, COMPRIMIDO FARMACÊUTICO OU PRENSADO OU PRENSADO DIRETO, FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA, PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE UM COMPRIMIDO PRENSADO DIRETO**".

A presente invenção refere-se a um inibidor de dipeptidilpeptidase-IV (aqui referido como DPP-IV) que pode ser 98,5-100% puro o qual é um fármaco de dose alta capaz de ser diretamente prensado com uma glitazona e excipientes específicos em formas de dosagem em forma sólida, tais como comprimidos e cápsulas tendo dureza desejada, habilidade de desintegração e características de dissolução aceitáveis. DPP-IV não é inherentemente compressível e então apresenta problemas de formulação. Excipientes usados na formulação aumentam as propriedades de fluxo e compactação do fármaco e mistura de formação de comprimido. Fluxo ótimo contribui para enchimento do molde uniforme e controle de peso. O ligante usado assegura propriedades coesivas suficientes que permitem que o DPP-IV seja prensado usando o método de compressão direta. Os comprimidos produzidos provêem um perfil de dissolução *in vitro* aceitável