

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 946 233**

51 Int. Cl.:

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.09.2017 PCT/EP2017/073492**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.03.2018 WO18050892**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2017 E 17768140 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2023 EP 3512505**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de vildagliptina**

30 Prioridad:

16.09.2016 EP 16189135
15.09.2017 ES 201731122

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.07.2023

73 Titular/es:

GALENICUM HEALTH S.L.U. (100.0%)
CL Sant Gabriel nº50
08950 Esplugues de Llobregat, ES

72 Inventor/es:

ARROYO HIDALGO, SERGIO;
PLADEVALL ROSES, MIREIA y
MIGUEZ DIEZ, ERIC

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 946 233 T3

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

DESCRIPCIÓN

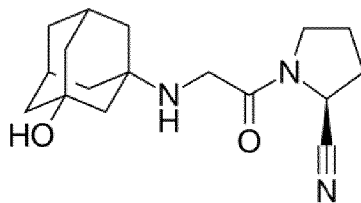
Composiciones farmacéuticas de vildagliptina

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas estables de vildagliptina y a un proceso para la fabricación de dichas composiciones farmacéuticas estables como se define en las reivindicaciones. También se divulgan, pero no se reivindican, lotes farmacéuticos uniformes de dichas composiciones.

10 **Estado de la técnica**

La diabetes de tipo 2 es una enfermedad crónica y progresiva que surge de una fisiopatología compleja que cursa con los defectos endocrinos duales de resistencia a la insulina y alteración de la secreción de insulina. Normalmente, el tratamiento de la diabetes de tipo 2 comienza con dieta y ejercicio, seguido de monoterapia antidiabética oral. Para muchos pacientes, estas pautas terapéuticas no controlan suficientemente la glucemia durante el tratamiento a largo plazo, lo que lleva a la necesidad de una terapia combinada varios años después del diagnóstico. La dipeptidil dipeptidasa-IV (DPP-IV), también conocida como proteína complejante de la adenosina desaminasa 2 o CD26, es una enzima antigénica que se expresa en la superficie de la mayoría de los tipos de células y está asociada con la regulación inmunitaria, la transducción de señales y la apoptosis. La DPP-IV desempeña un papel fundamental en el metabolismo de la glucosa. Es responsable de la degradación de incretinas tales como GLP-1. Una nueva clase de hipoglucemiantes orales denominados inhibidores de la DPP-IV actúan inhibiendo la acción de esta enzima, prolongando así el efecto de las incretinas *in vivo*. Pueden utilizarse para tratar la diabetes mellitus de tipo 2. El glucagón aumenta la glucemia, y los inhibidores de la DPP-IV reducen el glucagón y la glucemia. El mecanismo de los inhibidores de la DPP-IV es aumentar los niveles de incretinas (GLP-1 y GIP), que inhiben la liberación de glucagón, que a su vez aumenta la secreción de insulina, disminuye el vaciado gástrico y reduce la glucemia.

La vildagliptina es un inhibidor de la DPP-IV desarrollado para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. La vildagliptina, también denominada LAF-237, se divulga en el documento WO0034241. El nombre químico de la vildagliptina es (2S)-1-[2-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil]pirrolidin-2-carbonitrilo. La fórmula empírica de la vildagliptina es C₁₇H₂₅N₃O₂ y el compuesto tiene un peso molecular de 303,4 g/mol. La fórmula estructural de la vildagliptina es (I):



(I)

La vildagliptina está disponible en el mercado en forma de comprimidos de 50 mg bajo el nombre comercial Galvus® de Novartis, y está indicada para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. La vildagliptina es una molécula sensible a la humedad. La patente WO0034241 de Novartis divulga comprimidos de vildagliptina fabricados por granulación en húmedo alcohólica; sin embargo, la granulación no acuosa es un procedimiento caro que también presenta el problema de garantizar la eliminación del disolvente orgánico empleado. También de Novartis, los documentos WO2005067976 y WO2006078593 se refieren a comprimidos de vildagliptina fabricados por compresión directa, y sin embargo el método de compresión directa puede dar lugar a problemas de segregación y falta de uniformidad, así como problemas de compresión. El documento WO2006021455 de Novartis se refiere a comprimidos de vildagliptina fabricados por granulación por fusión. La granulación por fusión es un procedimiento caro, ya que requiere un elevado aporte de energía y no es adecuado para materiales sensibles al calor debido a la alta temperatura que implica. El documento EP2468361 se refiere a gránulos de vildagliptina que están recubiertos con pululano o alcohol polivinílico. El documento WO2015097234 divulga comprimidos que comprenden vildagliptina y metformina, en donde la linagliptina se granula mediante diferentes técnicas. El documento WO2014101986 divulga comprimidos que comprenden vildagliptina fabricados por granulación en seco con el objetivo de mejorar la fluidez y la compresibilidad de los gránulos de vildagliptina. El documento US201108096 se refiere a formulaciones de liberación lenta de vildagliptina y divulga comprimidos de vildagliptina preparados mediante procedimientos de granulación en seco. Sería deseable proporcionar formulaciones estables de vildagliptina que no requieran granulación con disolventes orgánicos, granulación por fusión o gránulos recubiertos y que aun así proporcionen una buena estabilidad química y propiedades físicas.

55 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona una composición farmacéutica más estable de vildagliptina que las que existen en

el mercado. Las composiciones farmacéuticas que se divulgan en el presente documento tienen menores cantidades de impurezas originadas por la degradación de la vildagliptina. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse fácilmente mediante técnicas en seco, lo que sorprendentemente da lugar a una composición de vildagliptina de liberación inmediata más estable y uniforme, y a un mejor perfil de disolución.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende vildagliptina granulada que puede fabricarse en ausencia de líquido, como se define en las reivindicaciones. De esta manera, las composiciones farmacéuticas de la presente invención tienen un menor contenido de agua y muestran una mejor estabilidad que las composiciones de la técnica anterior, así como una buena compactación. Sorprendentemente, los lotes de las composiciones farmacéuticas de la presente invención tienen muy buena uniformidad de contenido, incluso sin realizar una granulación en húmedo y a pesar de la baja concentración del agente activo en dichas composiciones farmacéuticas.

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un comprimido que comprende al menos los siguientes componentes como se define en las reivindicaciones:

- (a) un granulado que comprende al menos un poliol y vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
- (b) un componente extragranular.

El contenido de agua del comprimido es inferior al 10 % p/p con respecto al peso total del comprimido, medido mediante valoración de Karl Fischer.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "granulado", "componente granulado" o "componente intragranular" se refiere a un conjunto de gránulos. Los gránulos que se divulgan en el presente documento pueden prepararse mediante cualquier método de granulación. Como se utiliza en el presente documento, el término "granulación" se refiere al proceso de aglomeración de partículas de polvo en aglomerados más grandes (es decir, gránulos) que contienen el agente activo. El término "granulación" incluye técnicas de granulación en húmedo y en seco. La expresión "granulación en húmedo" se refiere a cualquier proceso que comprenda las etapas de adición de un líquido que comprende agua, preferiblemente agua, a los materiales de partida en polvo, preferiblemente amasado, y secado para producir una forma farmacéutica sólida. La expresión "granulación en seco" se refiere a cualquier proceso que comprenda compactar el polvo, normalmente mediante precompresión o con un compactador de rodillo, y preferiblemente moler el polvo compactado para obtener los gránulos. Para la granulación en seco no se emplea ningún líquido. El granulado compactado o los gránulos compactados que se divulgan en el presente documento se preparan mediante granulación en seco.

La expresión "componente extragranular", como se utiliza en el presente documento, se refiere al conjunto de ingredientes de la composición farmacéutica que no se han granulado y que no forman parte del granulado o componente granular.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser química y/o toxicológicamente compatible con los otros ingredientes que comprenden una formulación y/o con el mamífero que se trate con ella.

En otra realización del primer aspecto, el comprimido comprende al menos los siguientes componentes como se define en las reivindicaciones:

- (a) un granulado que comprende al menos un poliol y vildagliptina; y
- (b) un componente extragranular,

en donde el contenido de agua del comprimido es inferior al 10 % p/p con respecto al peso total del comprimido, medido mediante valoración de Karl Fischer.

Como se utiliza en el presente documento, el término "poliol" significa un excipiente farmacéuticamente aceptable que es un alcohol que comprende múltiples grupos hidroxilo. Son ejemplos de polioles los alcoholes de azúcar de fórmula general $\text{HOCH}_2(\text{CHOH})_n\text{CH}_2\text{OH}$, monosacáridos, disacáridos, polisacáridos y mezclas de los mismos. Los ejemplos no limitantes de polioles que se utilizan en el presente documento incluyen alcoholes de azúcar tales como sorbitol, manitol y xilitol; monosacáridos tales como glucosa, fructosa y galactosa; disacáridos tales como sacarosa, lactosa, trehalosa y maltosa; y polisacáridos tales como celulosa, dextrina, maltodextrina y almidón. También se conocen polioles en forma de un disacárido, un polisacárido o una mezcla de los mismos, o el poliol puede ser un disacárido seleccionado entre sacarosa, lactosa, trehalosa, maltosa y mezclas de las mismas. Los mejores resultados se obtuvieron cuando el poliol era lactosa, lo cual está de acuerdo con la invención, preferiblemente lactosa anhidra.

En otra realización del primer aspecto, el comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

en donde el contenido de agua del comprimido está entre el 0,1 % y el 9 % p/p con respecto al peso total del comprimido, medido mediante valoración de Karl Fischer, y preferiblemente en donde el contenido de agua del comprimido está entre el 0,1 % y el 5 % p/p con respecto al peso total del comprimido, medido mediante valoración de Karl Fischer, más preferiblemente el contenido de agua del comprimido está entre el 0,1 % y el 2 % p/p con respecto al peso total del comprimido, medido mediante valoración de Karl Fischer.

En otra realización del primer aspecto, el comprimido tiene un contenido de agua por debajo del 2 % p/p con respecto al peso total del comprimido, incluso después de 7 días a 25 °C/60 % de HR y después de 7 días a 40 °C/75 % de HR, medido mediante valoración de Karl Fischer. Salvo que se indique lo contrario, las condiciones a 7 días tanto a 25 °C/60 % como a 40 °C/75 % que se utilizan en el presente documento pueden ser en recipientes abiertos o cerrados.

En otra realización del primer aspecto, el contenido del poliol en el comprimido está entre el 25 % y el 80 % p/p con respecto al peso total del comprimido, más preferiblemente el contenido del poliol en el comprimido está entre el 45 % y el 70 % p/p con respecto al peso total del comprimido. Preferiblemente, el poliol es un disacárido seleccionado entre sacarosa, lactosa, maltosa y mezclas de las mismas, más preferiblemente el poliol es lactosa anhidra.

Las composiciones farmacéuticas que se divulgan en el presente documento son estables. El término "estable", como se utiliza en el presente documento, se refiere a una composición farmacéutica que comprende vildagliptina en donde el contenido total de impurezas originadas por la descomposición de la vildagliptina no superan el 5 % del área, preferiblemente el 3 % del área, más preferiblemente el 2 % del área y lo más preferiblemente el 1 % del área determinada por cromatografía líquida (HPLC) con detección UV a 210 nm si dicha composición se almacena durante al menos 2 meses a 40 °C y al 75 % de humedad relativa (HR).

En otra realización del primer aspecto, el comprimido es un comprimido de liberación inmediata. Por lo tanto, el comprimido preferido no es un comprimido de disgregación oral, ni un comprimido de disolución oral, ni un comprimido efervescente, ni un comprimido de liberación modificada, ni de liberación controlada, ni de liberación lenta.

Un comprimido de liberación inmediata como el que se divulga en el presente documento debe entenderse como un comprimido que tiene un rendimiento de disolución tal que el 60 % o más del agente activo contenido en dicha composición farmacéutica se disuelve en 60 minutos (min). En una realización preferida, la composición de liberación inmediata que se divulga en el presente documento libera al menos el 80 % del agente activo en 60 minutos. En otra realización, la composición farmacéutica que se divulga en el presente documento libera al menos el 80 % del agente activo en 45 min, preferiblemente en 35 min y más preferiblemente en 30 min. En otra realización, la composición farmacéutica que se divulga en el presente documento libera al menos el 80 % del agente activo en 30 min y al menos el 95 % del agente activo en 60 min. En la realización más preferida, la composición farmacéutica que se divulga en el presente documento libera al menos el 80 % del agente activo en 15 min y al menos el 95 % del agente activo en 60 min. Preferiblemente, la composición farmacéutica libera al menos el 85 % del agente activo en 15 min. El ensayo de disolución para una composición farmacéutica de liberación inmediata que comprende el agente activo que se divulga en el presente documento se realiza en las siguientes condiciones: Velocidad de las palas: 50 rpm. Medio: HCl 0,1 N. Longitud de onda 210 nm.

En otra realización del primer aspecto, el granulado (a) se obtiene por un proceso distinto a la granulación en húmedo o la granulación por fusión. El granulado (a) se obtiene por un proceso distinto a la granulación en húmedo alcohólica, granulación en húmedo acuosa o granulación en húmedo no acuosa. La composición de vildagliptina disponible en el mercado, Galvus®, se fabrica por compresión directa.

El granulado (a) se obtiene por granulación en seco. Preferiblemente, el granulado (a) se obtiene por compactación con rodillo.

En una realización preferida del primer aspecto, el comprimido comprende al menos los siguientes componentes como se define en las reivindicaciones:

- (a) un granulado que comprende lactosa anhidra y vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
- (b) un componente extragranular,

preferiblemente, el contenido del poliol en el comprimido está entre el 25 % y el 80 % p/p con respecto al peso total del comprimido en donde el granulado (a) se obtiene por granulación en seco;
en donde el contenido de agua del comprimido es inferior al 10 % p/p con respecto al peso total del comprimido, medido mediante valoración de Karl Fischer.

En otra realización del primer aspecto, los dos componentes del comprimido carecen de cualquier deslizante. Preferiblemente, el comprimido carece de talco, sílice o cualquier celulosa silicificada. Como se utiliza en el presente documento, "deslizante" significa una sustancia que mejora la fluidez de la composición farmacéutica de la presente invención cuando está en forma de polvo.

En otra realización del primer aspecto, el comprimido está sin recubrir. En el comprimido del primer aspecto, ni los comprimidos ni los gránulos están recubiertos.

5 En una realización preferida, el granulado (a) comprende además al menos un lubricante.

10 Preferiblemente, el lubricante se selecciona entre estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el lubricante es un tensioactivo hidrófilo seleccionado entre estearil fumarato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearato de polioxilo 40, polisorbato, lauril éter de polioxietileno, monooleato de sorbitán, oleato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, lauril sulfato de magnesio. El lubricante más preferido es estearil fumarato de sodio. Los comprimidos que comprenden estearil fumarato de sodio presentan tiempos de disgregación más cortos que con otros lubricantes tales como estearato de magnesio.

15 En una realización preferida, el comprimido comprende estearil fumarato de sodio en ambos componentes, es decir, tanto en componentes intragranulares como extragranulares. Como se utiliza en el presente documento, "lubricante" significa una sustancia que reduce la fricción entre la composición de la presente invención y las superficies del aparato utilizado para compactar la composición en una forma comprimida. En una realización preferida del primer aspecto, el contenido del lubricante en el comprimido está entre el 0,1 % y el 5 % p/p con respecto al peso total del comprimido, preferiblemente entre el 1 % y el 3 % p/p con respecto al peso total del comprimido. Concentraciones mayores de lubricante podrían disminuir la dureza del comprimido y aumentar la velocidad de disolución. Preferiblemente, la cantidad de lubricante en el comprimido se divide en las dos partes, intragranular y extragranular. Más preferiblemente, en cada una de las partes está presente el 50 % del lubricante.

20 En una realización preferida del primer aspecto, el comprimido comprende al menos los siguientes componentes como se define en las reivindicaciones:

(a) un granulado que comprende lactosa anhidra y vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
 (b) un componente extragranular,

30 en donde el granulado (a) se obtiene por granulación en seco; preferiblemente, el contenido del poliol en el comprimido está entre el 25 % y el 80 % p/p con respecto al peso total del comprimido; y en donde el granulado comprende además al menos un lubricante, preferiblemente el lubricante es un tensioactivo hidrófilo, más preferiblemente el contenido del lubricante en el comprimido está entre el 0,1 % y el 5 % con respecto al peso total del comprimido; preferiblemente el contenido de agua del comprimido es inferior al 10 % p/p con respecto al peso total del comprimido, medido mediante valoración de Karl Fischer.

40 En una realización preferida del primer aspecto, el comprimido comprende al menos los siguientes componentes como se define en las reivindicaciones:

(a) un granulado que comprende lactosa anhidra y vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
 (b) un componente extragranular,

45 el contenido del poliol en el comprimido está entre el 25 % y el 80 % p/p con respecto al peso total del comprimido en donde el granulado (a) se obtiene por granulación en seco; y en donde el granulado comprende además al menos un lubricante, el lubricante es estearil fumarato de sodio, preferiblemente el contenido del lubricante en el comprimido está entre el 0,1 % y el 5 % con respecto al peso total del comprimido; el contenido de agua del comprimido es inferior al 10 % p/p con respecto al peso total del comprimido, medido mediante valoración de Karl Fischer, más preferiblemente el contenido de agua del comprimido está entre el 0,1 % y el 5 % p/p con respecto al peso total del comprimido, medido mediante valoración de Karl Fischer.

55 En otra realización del primer aspecto, el componente (a) carece de policarbófilo, fosfato de calcio dibásico, polietilenglicol (PEG), óxido de polietileno (PEG), carbómero, alginato de sodio, ácido algínico, alcohol polivinílico (PVA), poloxámero y excipientes de liberación prolongada o lenta tales como hidroxipropil metilcelulosa en al menos el 20 % p/p con respecto al peso total del comprimido. En una realización preferida, el comprimido carece de lubricantes hidrófobos tales como estearato de magnesio. Los comprimidos que comprenden lubricantes hidrófobos tales como estearato de magnesio presentan velocidades de disolución más lentas.

60 El componente extragranular (b) comprende un material de relleno. Preferiblemente, el comprimido comprende menos del 80 % p/p de material de relleno del componente extragranular (b) con respecto al peso total del comprimido y/o al menos el 10 % p/p de la cantidad total de material de relleno en el componente extragranular (b) con respecto al peso total del comprimido.

El material de relleno del componente extragranular (b) es celulosa microcristalina. En una realización preferida del primer aspecto, el comprimido comprende al menos los siguientes componentes como se define en las reivindicaciones:

- 5 (a) un granulado que comprende lactosa anhidra y vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
(b) un componente extragranular,

10 el contenido del poliol en el comprimido está entre el 25 % y el 80 % p/p con respecto al peso total del comprimido; en donde el granulado (a) se obtiene por granulación en seco; en donde el granulado comprende además al menos un lubricante, preferiblemente el lubricante es estearil fumarato de sodio, preferiblemente el contenido del lubricante en el comprimido está entre el 0,1 % y el 3 % con respecto al peso total del comprimido; y

15 en donde el componente extragranular (b) comprende un material de relleno, preferiblemente el material de relleno se selecciona entre celulosa microcristalina, lactosa, almidón y mezclas de los mismos, más preferiblemente el material de relleno del componente extragranular (b) es celulosa microcristalina; el contenido de agua del comprimido es inferior al 10 % p/p con respecto al peso total del comprimido, medido mediante valoración de Karl Fischer.

20 En una realización preferida del primer aspecto, el comprimido comprende al menos los siguientes componentes como se define en las reivindicaciones:

- 25 (a) un granulado que comprende lactosa anhidra y vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
(b) un componente extragranular,

30 en donde el contenido del poliol en el comprimido está entre el 25 % y el 80 % p/p con respecto al peso total del comprimido; en donde el granulado (a) se obtiene por granulación en seco;

35 en donde el granulado comprende además al menos un lubricante, el lubricante es estearil fumarato de sodio, preferiblemente el contenido del lubricante en el comprimido está entre el 0,1 % y el 3 % con respecto al peso total del comprimido; y en donde el componente extragranular (b) comprende un material de relleno, el material de relleno es celulosa microcristalina, preferiblemente el comprimido comprende menos del 80 % p/p de material de relleno del componente extragranular (b) con respecto al peso total del comprimido y/o al menos el 10 % p/p de la cantidad total de material de relleno en el componente extragranular (b) con respecto al peso total del comprimido; el contenido de agua del comprimido es inferior al 10 % p/p con respecto al peso total del comprimido, medido mediante valoración de Karl Fischer.

Un porcentaje mayor de celulosa microcristalina tiene un efecto en el rendimiento de disolución de los comprimidos.

40 La expresión "material de relleno", como se utiliza en el presente documento, se refiere a excipientes farmacéuticamente aceptables que se añaden al volumen aparente del agente activo que compone la composición sólida. Como resultado, el tamaño de la composición sólida aumenta, lo que hace que su tamaño sea adecuado para la manipulación. Los materiales de relleno son convenientes cuando la dosis de fármaco por composición sólida es baja y, de lo contrario, la composición sólida sería demasiado pequeña.

45 El poliol se selecciona entre lactosa anhidra y mezclas con celulosa microcristalina anhidra. En otra realización, el poliol es un disacárido. Más preferiblemente, el poliol es lactosa anhidra. En otra realización, el granulado (a) no comprende celulosa microcristalina. El porcentaje de impurezas totales disminuye a medida que aumenta el porcentaje de lactosa anhidra con respecto a la cantidad total de diluyente intragranular. Las formulaciones que comprenden porcentajes altos de lactosa anhidra intragranularmente presentan el menor aumento de impurezas. Más preferiblemente, el único diluyente presente en el granulado es lactosa anhidra.

50 El comprimido comprende además al menos un agente disgregante. Preferiblemente, el comprimido comprende además croscarmelosa de sodio. En una realización preferida, el contenido del disgregante en el comprimido está entre el 0,5 % y el 5 % p/p con respecto al peso total del comprimido.

Como se utiliza en el presente documento, "disgregante" significa una sustancia o una mezcla de sustancias añadidas al comprimido para facilitar su fragmentación o disgregación tras la administración.

60 En una realización preferida del primer aspecto, el comprimido comprende al menos los siguientes componentes como se define en las reivindicaciones:

- 65 (a) un granulado que comprende lactosa anhidra y vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
(b) un componente extragranular,

el contenido del poliol en el comprimido está entre el 25 % y el 80 % p/p con respecto al peso total del comprimido en donde el granulado (a) se obtiene por granulación en seco;
 en donde el granulado comprende además al menos un lubricante, el lubricante es estearil fumarato de sodio, preferiblemente el contenido del lubricante en el comprimido está entre el 0,1 % y el 3 % con respecto al peso total del comprimido; y
 en donde el comprimido comprende además al menos un agente disgregante, preferiblemente el agente disgregante es croscarmelosa de sodio;
 el contenido de agua del comprimido es inferior al 10 % p/p con respecto al peso total del comprimido, medido mediante valoración de Karl Fischer.

Los comprimidos que comprenden estas características técnicas han mostrado una estabilidad mejorada.

En una realización preferida del primer aspecto, el comprimido comprende al menos los siguientes componentes como se define en las reivindicaciones:

- (a) un granulado que comprende lactosa anhidra y vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
- (b) un componente extragranular,

en donde el granulado (a) se obtiene por granulación en seco;
 en donde el contenido del poliol en el comprimido está entre el 25 % y el 80 % p/p con respecto al peso total del comprimido;
 en donde el granulado comprende además al menos un lubricante, preferiblemente el lubricante es estearil fumarato de sodio, más preferiblemente el contenido del lubricante en el comprimido está entre el 0,1 % y el 3 % con respecto al peso total del comprimido;
 en donde el componente extragranular (b) comprende un material de relleno, preferiblemente el material de relleno del componente extragranular (b) es celulosa microcristalina, más preferiblemente el comprimido comprende menos del 80 % p/p de material de relleno del componente extragranular (b) con respecto al peso total del comprimido y/o al menos el 10 % p/p de la cantidad total de material de relleno en el componente extragranular (b) con respecto al peso total del comprimido; y
 en donde el comprimido comprende además al menos un agente disgregante, preferiblemente el agente disgregante es croscarmelosa de sodio, más preferiblemente el contenido del disgregante en el comprimido está entre el 0,5 % y el 5 % p/p con respecto al peso total del comprimido;
 el contenido de agua del comprimido es inferior al 10 % p/p con respecto al peso total del comprimido, medido mediante valoración de Karl Fischer.

En una realización preferida del primer aspecto, el comprimido comprende al menos los siguientes componentes como se define en las reivindicaciones:

- (a) un granulado que comprende lactosa anhidra y vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
- (b) un componente extragranular,

en donde el granulado (a) se obtiene por granulación en seco;
 en donde el granulado comprende además al menos un lubricante, el lubricante es estearil fumarato de sodio, más preferiblemente el contenido del lubricante en el comprimido está entre el 0,1 % y el 3 % con respecto al peso total del comprimido;
 en donde el componente extragranular (b) comprende un material de relleno, el material de relleno es celulosa microcristalina, preferiblemente el comprimido comprende menos del 80 % p/p de material de relleno del componente extragranular (b) con respecto al peso total del comprimido y/o al menos el 10 % p/p de la cantidad total de material de relleno en el componente extragranular (b) con respecto al peso total del comprimido; y
 en donde el comprimido comprende además al menos un agente disgregante, el agente disgregante es croscarmelosa de sodio, preferiblemente el contenido del disgregante en el comprimido está entre el 0,5 % y el 5 % p/p con respecto al peso total del comprimido;
 el contenido de agua del comprimido es inferior al 10 % p/p con respecto al peso total del comprimido, medido mediante valoración de Karl Fischer.

En una realización preferida del primer aspecto, el comprimido comprende al menos los siguientes componentes como se define en las reivindicaciones:

- (a) un granulado que comprende lactosa anhidra y vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
- (b) un componente extragranular,

en donde el contenido de lactosa en el comprimido está entre el 25 % y el 80 % p/p con respecto al peso total del comprimido; en donde el granulado (a) se obtiene por granulación en seco;

en donde el granulado comprende además al menos un lubricante, el lubricante es estearil fumarato de sodio, el contenido del lubricante en el comprimido está entre el 0,1 % y el 3 % con respecto al peso total del comprimido; en donde el componente extragranular (b) comprende un material de relleno, el material de relleno es celulosa microcristalina, el comprimido comprende menos del 80 % p/p de material de relleno del componente extragranular (b) con respecto al peso total del comprimido y/o al menos el 10 % p/p de la cantidad total de material de relleno en el componente extragranular (b) con respecto al peso total del comprimido; y en donde el comprimido comprende además al menos un agente disgregante, el agente disgregante es croscarmelosa de sodio, el contenido del disgregante en el comprimido está entre el 0,5 % y el 5 % p/p con respecto al peso total del comprimido; el contenido de agua del comprimido es inferior al 10 % p/p con respecto al peso total del comprimido, medido mediante valoración de Karl Fischer.

En otra realización del primer aspecto, el comprimido comprende además al menos un agente activo, en donde el agente activo es un fármaco antidiabético. Preferiblemente, el agente activo se selecciona entre metformina, una sulfonilurea, una tiazolidindiona y mezclas de las mismas, más preferiblemente el comprimido comprende metformina.

En una realización preferida, el comprimido comprende además metformina en forma granulada, en donde la vildagliptina y la metformina se granulan por separado.

En otra realización preferida, el comprimido comprende además metformina en forma granulada, en donde la forma granulada comprende tanto vildagliptina como metformina.

En otra realización preferida, el comprimido comprende además metformina en forma granulada, en donde la forma granulada comprende tanto vildagliptina como metformina y en donde el poliol es celulosa microcristalina.

En una realización preferida del primer aspecto, la vildagliptina es el único agente activo en el comprimido.

Una realización preferida del primer aspecto es un comprimido de liberación inmediata que consiste en un granulado seco de vildagliptina, un poliol y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y al menos un excipiente extragranular farmacéuticamente aceptable, en donde el contenido de agua del comprimido es inferior al 10 % p/p con respecto al peso total del comprimido, medido mediante valoración de Karl Fischer.

Preferiblemente, el contenido de agua del comprimido es inferior al 10 % p/p con respecto al peso total del comprimido, medido mediante valoración de Karl Fischer después de 1 mes a 40 °C y al 75 % de humedad relativa.

Un segundo aspecto no de acuerdo con la invención reivindicada es un envase farmacéutico que comprende al menos un comprimido de acuerdo con el primer aspecto. Preferiblemente, el envase farmacéutico comprende al menos un blíster que comprende al menos un comprimido de acuerdo con el primer aspecto, y preferiblemente el blíster es de aluminio/PVC o de aluminio/aluminio. Más preferiblemente, el envase farmacéutico está en forma de una caja de cartón.

El término "blíster" o envase alveolado se refiere a una lámina en una construcción de envase con huecos diseñados para contener formas farmacéuticas. La lámina puede ser de plástico, de papel de aluminio o una combinación de los mismos. Normalmente, un blíster es un producto que consiste en una estructura plana en la que se forman ampollas, generalmente por medio de un proceso de calentamiento, en las que se insertan los elementos individuales que se van a envasar. A continuación, los blísteres se cierran herméticamente utilizando tiras planas de materiales termoformables apropiados (plásticos, aluminio, papel), que representan el elemento fragmentable a través del cual posteriormente es posible retirar el producto. El componente principal de un blíster es una cavidad o bolsillo fabricado con una lámina moldeable, normalmente un plástico termoformado. Suele tener un refuerzo de cartón o un sello de cubierta de papel aluminio o plástico. Un blíster de aluminio/PVC se refiere a un blíster en el que el material termoformable es de PVC y el refuerzo es un sello de cubierta de papel de aluminio. Un blíster de PVC/PE/PVDC/aluminio se refiere a un blíster en el que el material termoformable es un laminado de PVC/PE/PVDC y el refuerzo es un sello de cubierta de papel de aluminio. PVC es cloruro de poli(vinilo), PE es polietileno y PVDC es cloruro de polivinilideno. Los blísteres se utilizan habitualmente como envases de dosis unitaria para comprimidos, cápsulas o pastillas farmacéuticas. Los blísteres pueden proporcionar protección de barrera para los requisitos de caducidad y cierto grado de resistencia a la manipulación. En los Estados Unidos, los blísteres se utilizan principalmente para envasar muestras médicas de medicamentos o para productos de venta libre (OTC) en la farmacia. En otras partes del mundo, los blísteres son el principal tipo de envase, ya que la dispensación y el reenvasado en farmacia no son habituales. La serie de cavidades de un blíster a veces se denomina tarjeta blíster o tira blíster, así como solo blíster. La diferencia entre un envase de tiras y un blíster es que un envase de tiras no tiene cavidades termoformadas o conformadas en frío; el envase de tiras se forma alrededor del comprimido en el momento en el que se deposita en el área de sellado entre los moldes de sellado. En algunas partes del mundo, el blíster farmacéutico se conoce como envase PTP, que es la abreviatura en inglés de "presionar a través del envase", una descripción precisa de dos propiedades clave (i) la lámina de cubierta es frágil, lo que permite presionar y sacar el producto al romper la lámina de cubierta y (ii) una cavidad de conformación semirrígida que es lo suficientemente hundible como para poder dispensar el comprimido o la cápsula presionándola con el pulgar.

Las principales ventajas de los blísteres de dosis unitaria sobre otros métodos de envasado de productos farmacéuticos son la garantía de la integridad del producto/envase (incluyendo la caducidad) de cada dosis individual y la posibilidad de crear un envase que favorezca el cumplimiento terapéutico o envase de calendario mediante la impresión de los días de la semana encima de cada dosis. Los blísteres pueden crearse por medio de un proceso de formado-llenado-sellado en la empresa farmacéutica o en un envasador contratado designado. Un proceso de formado-llenado-sellado significa que el blíster se crea a partir de rollos de lámina o película plana, se llena con el producto farmacéutico y se cierra (sella) en el mismo equipo. Dicho equipo se denomina línea de blíster. Existen dos tipos de diseño de máquina de blíster: rotativa y plana.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "dosis unitaria" o "dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta que contiene una cantidad predeterminada de agente activo calculada para producir un efecto terapéutico deseado. La dosis unitaria o dosificación unitaria puede estar en forma de un comprimido, cápsula, sobre, etc., denominada en el presente documento "forma farmacéutica unitaria".

Un tercer aspecto no de acuerdo con la invención reivindicada es un lote farmacéutico de al menos 50 000 comprimidos, preferiblemente de al menos 100 000 comprimidos de acuerdo con el primer aspecto, en donde el contenido de vildagliptina o el contenido de la sal farmacéuticamente aceptable de la misma es uniforme y/o los comprimidos se envasan en un blíster de aluminio/PVC o de aluminio/aluminio.

El término "lote", como se utiliza en el presente documento, se refiere a una cantidad específica de un fármaco u otro material que se pretende que tenga carácter y calidad uniformes, dentro de límites especificados, y se produce de acuerdo con una única orden de fabricación durante el mismo ciclo de fabricación. Un lote, en el caso de un medicamento producido mediante proceso continuo, es una cantidad específica identificada producida en una cantidad o unidad de tiempo de una manera que garantice que tenga un carácter y calidad uniformes dentro de límites especificados (Código de Regulaciones Federales, Título 21, Administración de Alimentos y Medicamentos, departamento de Salud y Servicios Humanos, Subcapítulo C, Sección 210,3 (b) (2) y (10)).

La expresión "lote farmacéutico", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un lote como se ha definido anteriormente de una composición farmacéutica fabricada de acuerdo con los principios y directrices de las Normas Correctas de Fabricación (NCF) a escala industrial y que está destinada a la comercialización (Directiva 91/356/EEC).

La composición farmacéutica puede fabricarse a escala de laboratorio, no necesariamente siguiendo las NCF y no destinada a la comercialización. La composición farmacéutica también puede fabricarse para la validación, siguiendo las NCF.

El lote de una composición farmacéutica que se fabrica para validación se denomina "lote piloto".

Cada lote farmacéutico de producto terminado debe cumplir con los requisitos reglamentarios de la Agencia de Medicamentos correspondiente antes de ser comercializado o suministrado, tales como umbrales de impurezas y datos de estabilidad.

El término "uniforme", como se utiliza en el presente documento, se refiere a que el contenido del agente activo en los comprimidos de un lote farmacéutico tiene que ser homogéneo. De acuerdo con los criterios de la FDA, se considera uniformidad alcanzar una concentración del 90-110 % de la concentración teórica con una desviación típica relativa (DTR) de menos del 5 % para todas las muestras (Guía para la industria de ANDA: Análisis de Uniformidad de Muestras, publicado en agosto de 1999).

La expresión "agente activo" se refiere a un compuesto terapéuticamente activo, así como a cualquiera de los profármacos del mismo y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto y los profármacos.

Para la autorización de un lote farmacéutico, la distribución del agente activo en los comprimidos tiene que ser homogénea, es decir, se requiere la uniformidad del contenido. Se espera que todos los lotes sean uniformes dentro de la variación normal del proceso. Los estudios de validación de procesos se realizan antes de la comercialización de un medicamento para garantizar que los procesos de producción estén controlados. El lote de ensayo se fabrica antes de la validación, pero es la base sobre la que se aprueba una solicitud (MANUAL DE POLÍTICAS Y PROCEDIMIENTOS, MAPP 5225.1).

Por lo tanto, es esencial asegurarse de que el lote de ensayo es uniforme. Deben realizarse ensayos en curso a lo largo de todo el proceso de producción, p. ej., al comienzo o al final de fases significativas (21 CFR 211.110). Estos ensayos deben estar diseñados para detectar posibles anomalías en curso (MAPP 5225.1).

Un cuarto aspecto de la invención es un proceso para la fabricación del comprimido de acuerdo con el primer aspecto, que comprende las siguientes etapas como se define en las reivindicaciones:

- (i) pesar, tamizar y mezclar al menos un poliol, vildagliptina y opcionalmente al menos un excipiente

farmacéuticamente aceptable, y

(ii) opcionalmente granular en seco la mezcla obtenida en la etapa (i),

(iii) combinar el granulado seco obtenido en la etapa (ii) con al menos un excipiente extragranular farmacéuticamente aceptable, y

5 (iv) comprimir la mezcla obtenida en la etapa (iii) para formar un comprimido.

En una realización preferida del cuarto aspecto, el proceso no comprende una etapa de secado de los gránulos.

El poliol comprende lactosa, más preferiblemente el poliol es lactosa anhidra.

10

En otra realización del cuarto aspecto, tiene lugar una granulación en seco en la etapa (ii).

Preferiblemente, la granulación en seco de la etapa (ii) se realiza por compactación con rodillo. Después de la compactación con rodillo, hay una etapa de molienda del polvo compactado para obtener gránulos.

15

En otra realización del cuarto aspecto, la etapa (i) comprende además un lubricante.

Por consiguiente, la mezcla obtenida en la etapa (i) preferiblemente comprende al menos un poliol, vildagliptina y un lubricante. Preferiblemente, el lubricante es un tensioactivo hidrófilo, más preferiblemente el lubricante es estearil fumarato de sodio.

20

En otra realización del cuarto aspecto, la etapa (i) comprende además un lubricante, en donde el lubricante es estearil fumarato de sodio y el contenido del lubricante en la mezcla de la etapa (i) está entre el 0,05 % y el 2,5 % p/p con respecto al peso total del comprimido, preferiblemente entre el 0,5 % y el 1,5 % p/p con respecto al peso total del comprimido.

25

En otra realización del cuarto aspecto, el al menos un excipiente extragranular farmacéuticamente aceptable de la etapa (iii) comprende un material de relleno que es celulosa microcristalina.

30

En otra realización del cuarto aspecto, tiene lugar una granulación en seco en la etapa (ii), en donde la granulación en seco de la etapa (ii) se realiza por compactación con rodillo;

la mezcla de la etapa (i) comprende además un lubricante, preferiblemente el lubricante es estearil fumarato de sodio; el contenido del lubricante en la mezcla de la etapa (i) está entre el 0,05 % y el 2,5 % p/p con respecto al peso total del comprimido; y

35

el al menos un excipiente extragranular farmacéuticamente aceptable de la etapa (iii) comprende un material de relleno, en donde el material de relleno comprende celulosa microcristalina.

En otra realización del cuarto aspecto, el al menos un excipiente extragranular farmacéuticamente aceptable de la etapa (iii) comprende un disgregante, preferiblemente el disgregante es croscarmelosa de sodio. Preferiblemente, el contenido de disgregante en el comprimido está entre el 0,5 % y el 5 % p/p con respecto al peso total del comprimido.

40

En otra realización del cuarto aspecto, el al menos un excipiente extragranular farmacéuticamente aceptable de la etapa (iii) comprende un lubricante y un disgregante;

45

en donde el lubricante es preferiblemente estearil fumarato de sodio; y
en donde el disgregante es preferiblemente croscarmelosa de sodio.

En otra realización del cuarto aspecto, el al menos un excipiente extragranular farmacéuticamente aceptable de la etapa (iii) comprende un material de relleno, un lubricante y un disgregante;

50

en donde el material de relleno es celulosa microcristalina;
en donde el lubricante es estearil fumarato de sodio y el contenido del lubricante en la mezcla de la etapa (i) está preferiblemente entre el 0,05 % y el 2,5 % p/p con respecto al peso total del comprimido; y
en donde el disgregante es preferiblemente croscarmelosa de sodio y el contenido de disgregante en el comprimido está entre el 0,5 % y el 5 % p/p con respecto al peso total del comprimido.

55

Un quinto aspecto no de acuerdo con la invención reivindicada es un comprimido fabricado de acuerdo con el proceso de la presente invención.

60

Un sexto aspecto no de acuerdo con la invención reivindicada es un proceso para la fabricación de un lote farmacéutico de un comprimido del primer aspecto, en donde el proceso comprende las siguientes etapas:

(i) preparar un comprimido de ensayo de vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

65

(ii) comprobar la estabilidad y el perfil de disolución del comprimido de ensayo de la etapa (i); y

(iii) fabricar un lote farmacéutico mediante el mismo proceso de fabricación utilizado para preparar el comprimido

de ensayo de la etapa (i) siempre que el comprimido de ensayo sea estable y tenga un perfil de disolución de liberación inmediata; y
(iv) opcionalmente, envasar el lote farmacéutico fabricado en la etapa (iii) preferiblemente en blísteres o en frascos.

5 Un séptimo aspecto no de acuerdo con la invención reivindicada es un lote farmacéutico validado mediante un proceso que comprende las siguientes etapas:

- 10 i) fabricar el lote farmacéutico;
ii) comprobar la uniformidad del contenido de vildagliptina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
iii) validar el lote solo si el contenido es uniforme.

Un octavo aspecto de la invención es el comprimido del primer aspecto, para usarlo en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2.

15 Todos los porcentajes, partes y proporciones del presente documento están en peso, a menos que se indique específicamente lo contrario. Como se utiliza en el presente documento, el término "aproximadamente" se refiere preferiblemente a un intervalo que es $\pm 10\%$, preferiblemente $\pm 5\%$ o más preferiblemente $\pm 1\%$ de un valor con el que se asocia el término.

20 Salvo que se indique lo contrario, todos los métodos de análisis se llevan a cabo de acuerdo con la 7ª Edición de la Farmacopea Europea.

25 En el contexto de la invención, la valoración de Karl Fischer se realiza de acuerdo con métodos conocidos en el campo de la tecnología, la 7ª Ed. de la Farmacopea Europea. El contenido de agua se determina de acuerdo con el ensayo descrito en *Ph. Eur.* (2.5.12) por el método de determinación semimicro (KF). El examen se realiza mediante valoración volumétrica de Karl Fischer.

30 Los comprimidos se pulverizaron finamente y una cantidad pesada con precisión se transfirió a un recipiente de valoración de Karl Fisher y se valoró utilizando un reactivo adecuado para aldehídos y cetonas.

Ejemplos

Ejemplo 1. Composición de los comprimidos:

35 La vildagliptina utilizada en estos comprimidos era vildagliptina cristalizada de la forma A como se divulga en el documento WO2006078593. Las partículas de vildagliptina utilizadas mostraban una distribución de tamaño de partícula que tenía un D10 de 30 micrómetros, un D50 de 145 micrómetros y un D90 de 425 micrómetros, analizadas mediante espectroscopía de difracción láser utilizando un analizador de tamaño de partícula Malvern Mastersizer 2000.

Componentes	1A mg/comprimido	1B mg/comprimido	1C mg/comprimido	1D mg/comprimido	1E mg/comprimido
<i>Intragranular</i>					
Vildagliptina	50	50	50	50	50
Lactosa anhidra	30	100	50	150	20
Celulosa microcristalina	-	-	45	-	-
Estearil fumarato de sodio	0,5	2	2	0,5	4
<i>Extragranular</i>					
Celulosa microcristalina	113	40	46,5	30	116
Croscarmelosa de sodio	6	6	6	6	6
Estearil fumarato de sodio	0,5	2	0,5	0,5	4

40 Se fabricaron lotes de 100 000 comprimidos para las composiciones del ejemplo 1. El proceso de fabricación fue el siguiente: la vildagliptina y los excipientes intragranulares se tamizaron y se mezclaron. La mezcla resultante se comprimó en un compactador de rodillo y el producto obtenido se molió para obtener un granulado. El granulado se mezcló con los extragranular excipientes tamizados previamente, excepto el lubricante, que se tamizó y se añadió antes de mezclar y comprimir la mezcla final en comprimidos. Los comprimidos se envasaron en blísteres de aluminio/PVC o de Alu/Alu y dichos blísteres se envasaron en cajas de cartón.

Ejemplo 2. Estabilidad.

Los comprimidos del ejemplo 1 se someten a ensayos de estabilidad a los 0, 15 días, 1 mes y 2 meses a 40 °C y a un 75 % de humedad relativa (HR).

5 El porcentaje de impurezas se determina por HPLC (Columna XBridge C8, caudal 1,2 ml/min, longitud de onda del detector UV 210 nm, temperatura de la columna 35 °C, temperatura del automuestreador 5 °C, tiempo de retención (TR) de vildagliptina 20 min, fase móvil A: acetonitrilo con gradiente. Fase móvil A: 900 ml de tampón a pH 8 con 100 ml de acetonitrilo. TR de las impurezas a 3,9 min, 4,9 min, 5,8 min, 7,5 min, 16,8 min y 29,0 min.

Ejemplo 3. Contenido de agua.

10 El contenido de agua de los comprimidos del ejemplo 1 se calculó mediante valoración de Karl Fischer como se ha descrito anteriormente. Todos los comprimidos tenían un contenido de agua inferior al 1 % p/p con respecto al peso total del comprimido en el momento 0. Después de 8 días a 25 °C/60 % de HR o a 40 °C/75 % de HR, el contenido de agua de los comprimidos seguía siendo inferior al 2 % p/p con respecto al peso total del comprimido.

Ejemplo 4. Perfil de disolución.

15 Los comprimidos del ejemplo 1 tienen un perfil de disolución de liberación inmediata. El perfil de disolución se ensayó en un aparato de palas a 50 rpm y con HCl 0,1 N como medio de disolución en un volumen de 900 ml por recipiente a una temperatura de 37 ± 0,5 °C. Cada comprimido se pesa individualmente y se coloca una unidad en cada recipiente. La determinación de la vildagliptina se realiza por HPLC (Columna XBridge C8, caudal 0,8 ml/min, longitud de onda del detector UV 210 nm, temperatura de la columna 40 °C, temperatura del automuestreador TA aprox. 22 °C, TR de la vildagliptina 3,6 min, fase móvil tampón a pH 4,5:acetonitrilo (85:15). En todas las composiciones de los ejemplos, más del 80 % de la vildagliptina se disolvió en 20 minutos.

25

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido, preferiblemente un comprimido de liberación inmediata, que comprende al menos los siguientes componentes:
- 5 (a) un granulado que comprende al menos un poliol y vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
(b) un componente extragranular que comprende un material de relleno,
- 10 en donde el contenido de agua del comprimido es inferior al 10 % p/p con respecto al peso total del comprimido, medido mediante valoración de Karl Fischer, preferiblemente en donde el contenido de agua del comprimido está entre el 0,1 % y el 9 % p/p con respecto al peso total del comprimido, medido mediante valoración de Karl Fischer, y preferiblemente en donde el contenido de agua del comprimido está entre el 0,1 % y el 5 % p/p con respecto al peso total del comprimido, medido mediante valoración de Karl Fischer, en donde el granulado se obtiene por granulación
- 15 en seco, en donde el material de relleno es celulosa microcristalina, en donde el poliol es lactosa y en donde el comprimido comprende además al menos un agente disgregante.
2. El comprimido de acuerdo con la reivindicación anterior, en donde la lactosa comprendida en el granulado es anhidra.
- 20 3. El comprimido de acuerdo con la reivindicación anterior, en donde el contenido de lactosa en el granulado está entre el 25 % p/p y el 80 % p/p con respecto al peso total del comprimido, más preferiblemente el contenido de lactosa en el comprimido está entre el 45 % y el 70 % p/p con respecto al peso total del comprimido.
- 25 4. El comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el granulado (a) se obtiene por compactación con rodillo.
5. El comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el granulado (a) comprende además al menos un lubricante, preferiblemente comprende además al menos un lubricante seleccionado
- 30 entre estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico y mezclas de los mismos, preferiblemente en donde el lubricante es estearil fumarato de sodio, preferiblemente el contenido del lubricante en el comprimido está entre el 0,1 % y el 3 % p/p con respecto al peso total del comprimido.
6. El comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente
- 35 extragranular (b) comprende un material de relleno, en donde el material de relleno del componente extragranular (b) es celulosa microcristalina, que comprende menos del 80 % p/p de material de relleno del componente extragranular (b) con respecto al peso total del comprimido y/o al menos el 10 % p/p de la cantidad total de material de relleno en el componente extragranular (b) con respecto al peso total del comprimido.
- 40 7. El comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente disgregante es croscarmelosa de sodio, preferiblemente el contenido del disgregante en el comprimido está entre el 0,5 % y el 5 % p/p con respecto al peso total del comprimido.
8. El comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la vildagliptina es el único
- 45 agente activo o el comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además otro fármaco antidiabético seleccionado entre metformina, una sulfonilurea, una tiazolidindiona y mezclas de las mismas, preferiblemente metformina.
9. Un proceso para la fabricación del comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que
- 50 comprende las siguientes etapas:
- (i) pesar, tamizar y mezclar al menos un poliol, vildagliptina y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, preferiblemente la mezcla comprende además un lubricante, preferiblemente el
- 55 lubricante es un tensioactivo hidrófilo, más preferiblemente el lubricante es estearil fumarato de sodio, y
(ii) granular en seco la mezcla obtenida en la etapa (i), preferiblemente la granulación en seco se realiza por compactación con rodillo,
(iii) combinar el granulado seco obtenido en la etapa (ii) con al menos un excipiente extragranular farmacéuticamente aceptable, en donde los excipientes extragranulares farmacéuticamente aceptables de la etapa
- (iii) comprenden un material de relleno seleccionado entre celulosa microcristalina y un disgregante, y
- 60 (iv) comprimir la mezcla obtenida en la etapa (iii) para formar un comprimido.
10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde los excipientes extragranulares farmacéuticamente
- 65 aceptables de la etapa (iii) comprenden croscarmelosa de sodio o en donde los excipientes extragranulares farmacéuticamente aceptables de la etapa (iii) comprenden un lubricante, preferiblemente el lubricante es un tensioactivo hidrófilo, más preferiblemente el lubricante es estearil fumarato de sodio.

11. El comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para usarlo en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2.