

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 899 417**

(51) Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)  
**C07D 207/16** (2006.01)  
**A61P 3/00** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
**A61P 19/02** (2006.01)  
**A61P 19/10** (2006.01)  
**A61P 37/08** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.01.2005 E 18165545 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.09.2021 EP 3366283**

(54) Título: **Formulación y proceso de compresión directa**

(30) Prioridad:

**20.01.2004 US 537706 P**  
**25.08.2004 US 604274 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.03.2022**

(73) Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH

(72) Inventor/es:

**KOWALSKI, JAMES;**  
**LAKSHMAN, JAY PARTHIBAN y**  
**PATEL, ARUN P.**

(74) Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**Observaciones:**

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

**ES 2 899 417 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

Formulación y proceso de compresión directa

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a comprimidos farmacéuticos sometidos a compresión directa que comprenden un compuesto inhibidor de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV) que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina.

10

Los inhibidores de la DPP-IV son conocidos en la técnica. Por ejemplo, en los documentos 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 y WO 9967279 se divultan genérica y específicamente en cada caso inhibidores de la DPP-IV.

15

En el comprimido farmacéutico sometido a compresión directa de la invención, el inhibidor de la DPP-IV es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina.

20

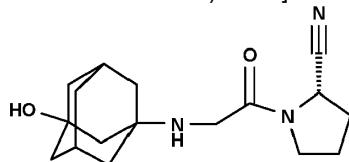
La solicitud de patente publicada WO 0034241 y la patente publicada US 6110949 divultan adamantil-amino-acetil-2-ciano pirrolidinas *N*-sustituidas y *N*-(glicil sustituido)-4-ciano pirrolidinas, respectivamente. En particular, estas solicitudes describen el inhibidor de la DPP-IV en el comprimido farmacéutico sometido a compresión directa de la invención que es el compuesto 1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina (que también se conoce como LAF237).

25

Los compuestos inhibidores de la DPP-IV son conocidos y se describen en la Patente de EE. UU. n.º 6.166.063, presentada el 26 de diciembre de 2000, y en el documento WO 01/52825. Se divulgó especialmente (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina (LAF237), que puede existir en forma libre o en forma de sal de adición de ácido. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables, es decir, atóxicas y fisiológicamente aceptables, aunque también son útiles otras sales, por ejemplo, para aislar o purificar los compuestos usados en el comprimido farmacéutico sometido a compresión directa de la presente invención. Aunque las sales de adición de ácido preferidas son los clorhidratos, también se pueden utilizar sales del ácido metanosulfónico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, láctico y acético.

30

El inhibidor de la DPP-IV en el comprimido farmacéutico sometido a compresión directa de la invención es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina (LAF237) de fórmula



y, opcionalmente, una sal farmacéutica de la misma.

35

La LAF237 se divulgó específicamente en el Ejemplo 1 del documento WO 00/34241. La LAF237 se puede formular como se describe en la página 20 del documento WO 98/19998 o en el documento WO 00/34241. Las formulaciones preferidas para la administración de la LAF237 se describen en la solicitud provisional de EE. UU. n.º 60/604274.

40

El inhibidor de la DPP-IV del comprimido farmacéutico sometido a compresión directa de la invención y cada uno de los ejemplos se puede administrar en forma enantioméricamente pura, por ejemplo, >98 %, preferentemente >99 %; o junto con el enantiómero *R*, por ejemplo, en forma racémica. Los intervalos de dosificaciones anteriores se basan en los compuestos de fórmula (I), excluyendo la cantidad del enantiómero *R*.

45

Teniendo en cuenta su capacidad para inhibir la DPP-IV, la (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables correspondientes son útiles en el tratamiento de afecciones mediadas por la inhibición de la DPP-IV. Basándose en lo anterior y los descubrimientos de la bibliografía, cabe esperar que el compuesto divulgado en el presente documento sea útil en el tratamiento de afecciones, tales como la diabetes *mellitus* de tipo 2, la artritis, la obesidad, el trasplante de alopacido y la osteoporosis por calcitonina. Además, basándose en las funciones de los péptidos similares al glucagón, tales como GLP-1 y GLP-2, y su asociación a la inhibición de la DPP-IV, cabe esperar que el compuesto divulgado en el presente documento sea útil, por ejemplo, para producir un efecto sedante o ansiolítico, o para atenuar los cambios catabólicos posquirúrgicos y las respuestas hormonales al estrés, o para reducir la morbilidad después de un infarto de miocardio o en el tratamiento de afecciones relacionadas con los efectos anteriores que pueden estar mediados por los niveles de GLP-1 y/o GLP-2.

50

Más específicamente, el compuesto inhibidor de la DPP-IV (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables correspondientes mejoran la respuesta temprana a la insulina frente a una estimulación oral con glucosa y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de la diabetes *mellitus* de

tipo 2.

5 Determinados compuestos inhibidores de la DPP-IV son higroscópicos, presentan problemas de estabilidad y no son intrínsecamente comprimibles. Como consecuencia, existe la necesidad de proporcionar una composición fluida y cohesiva que se pueda someter a compresión directa para obtener comprimidos resistentes con un perfil de disolución *in vitro* aceptable. Los comprimidos se pueden definir como formas farmacéuticas sólidas que contienen sustancias farmacéuticas con o sin cargas adecuadas. Estos se producen mediante la compresión o compactación de una formulación que contiene el principio activo y determinados excipientes seleccionados para facilitar el procesamiento y mejorar las propiedades del producto. Los comprimidos pueden estar recubiertos o sin recubrir y se preparan a partir de 10 materiales cristalinos en polvo. Estos pueden incluir diversos diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes y, en muchos casos, colorantes. Los excipientes usados se clasifican según la función que estos desempeñan. Por ejemplo, un deslizante se puede usar para mejorar el flujo de la mezcla en polvo en la tolva y hacia la matriz del comprimido.

15 20 Se ha producido un uso generalizado de los comprimidos desde la última parte del siglo XIX y la mayoría de las formas farmacéuticas se comercializan como comprimidos. Las principales razones de la popularidad de los comprimidos como forma farmacéutica son su simplicidad, bajo coste y velocidad de producción. Otras razones incluyen la estabilidad del producto farmacéutico, la comodidad de su envasado, envío y dispensación. Para el paciente o consumidor, los comprimidos ofrecen comodidad de administración, facilidad de obtener una dosificación precisa, compacidad, portabilidad, insipidez, facilidad de administración y aspecto elegante y distintivo.

25 Los comprimidos pueden ser lisos, pueden estar recubiertos con una película o azúcar, pueden estar ranurados, pueden tener relieve, pueden estar en capas o pueden ser de liberación sostenida. Estos se pueden preparar en una diversidad de tamaños, formas y colores. Los comprimidos se pueden tragar, masticar o disolver en la cavidad bucal o debajo de la lengua. Estos se pueden disolver en agua para una aplicación local o tópica. Los comprimidos estériles se usan normalmente para soluciones parenterales y para la implantación debajo de la piel.

30 35 Además de los principios activos o terapéuticos, los comprimidos pueden contener una serie de materiales inertes conocidos como excipientes. Estos se pueden clasificar según el papel que estos desempeñan en el comprimido final. La composición principal incluye una carga, un aglutinante, un lubricante y un deslizante. Otros excipientes que confieren características físicas al comprimido acabado son los agentes colorantes y saborizantes en el caso de los comprimidos masticables. Sin excipientes, la mayoría de los fármacos y principios farmacéuticos no se pueden someter a compresión directa para obtener comprimidos. Esto se debe principalmente a las propiedades de fluidez y cohesión deficientes de la mayoría de los fármacos. Normalmente, los excipientes se añaden a una formulación para conferir unas características de fluidez y compresión buenas al material que se somete a compresión. Tales propiedades se confieren a estos excipientes a través de etapas de pretratamiento, tales como granulación en húmedo, prensado, secado por pulverización, esferonización o cristalización.

40 Los lubricantes se añaden normalmente para evitar que los materiales con los que se han de formar los comprimidos se adhieran a los punzones, minimizar la fricción durante la compresión de los comprimidos y permitir la retirada del comprimido sometido a compresión de la matriz. Tales lubricantes se incluyen comúnmente en la mezcla del comprimido final en cantidades que son, por lo general, inferiores al 1 % en peso.

45 Además, los comprimidos contienen a menudo diluyentes que se añaden para incrementar el peso aparente de la mezcla, dando como resultado un tamaño conveniente para la compresión. Esto a menudo es necesario cuando la dosis del fármaco es relativamente pequeña.

50 Otra clase de excipientes de uso común en los comprimidos son los aglutinantes. Los aglutinantes son agentes que confieren cualidades cohesivas al material en polvo. Los aglutinantes de uso común incluyen almidón y azúcares, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa y lactosa.

Se incluyen a menudo disgregantes para garantizar que el comprimido tenga una tasa de disgregación aceptable. Los disgregantes típicos incluyen derivados de almidón y sales de carboximetilcelulosa.

55 Otras características deseables de los excipientes incluyen las siguientes:

- compresibilidad elevada para permitir la preparación de comprimidos resistentes con fuerzas de compresión bajas;
- buenas propiedades de fluidez que puedan mejorar el flujo de otros excipientes en la fórmula; y
- cohesividad (para evitar que el comprimido se deshaga durante su procesamiento, envío y manipulación).

60 Existen tres procesos importantes desde el punto de vista comercial para preparar comprimidos sometidos a compresión: granulación en húmedo, compresión directa y granulación en seco (prensado o compactación con rodillos). El método de preparación y el tipo de excipientes se seleccionan para conferir a la formulación del comprimido las características físicas deseadas que permitan una compresión rápida de los comprimidos. Despues de la compresión, los comprimidos deben

5 tener una serie de atributos adicionales, tales como aspecto, dureza, capacidad de disagregación y un perfil de disolución aceptable. La elección de las cargas y otros excipientes dependerá de las propiedades químicas y físicas del fármaco, el comportamiento de la mezcla durante el procesamiento y las propiedades de los comprimidos finales. Se realizan estudios de preformulación para determinar la compatibilidad química y física del componente activo con los excipientes propuestos.

10 Las propiedades del fármaco, sus formas farmacéuticas y los parámetros económicos de la operación determinarán la selección del mejor proceso para la formación de comprimidos. Por lo general, se usan tanto la granulación en húmedo como la compresión directa para desarrollar un comprimido.

15 El método de granulación en seco se puede usar cuando uno de los constituyentes, ya sea el fármaco o el diluyente, posee unas propiedades de cohesión suficientes para formar un comprimido. El método consiste en mezclar, prensar los ingredientes, tamizar en seco, lubricar y comprimir.

20 15 El método de granulación en húmedo se usa para convertir una mezcla en polvo en gránulos que tengan unas propiedades de fluidez y cohesión adecuadas para la formación de comprimidos. El procedimiento consiste en mezclar los polvos en una mezcladora adecuada y, a continuación, añadir la solución de granulación con cizallamiento a los polvos mezclados para obtener una granulación. A continuación, la masa húmeda se tamiza a través de un tamiz adecuado y se seca mediante un secado en bandeja o un secado en lecho fluidizado. Como alternativa, la masa húmeda se puede secar y hacer pasar a través de un molino. El proceso global incluye pesar, mezclar el polvo en seco, granular en húmedo, secar, moler, lubricar la mezcla y comprimir.

25 En general, los polvos no tienen suficientes propiedades adhesivas o cohesivas para formar gránulos duros y resistentes. Por lo general, se requiere un aglutinante para unir las partículas de polvo entre sí debido a las propiedades cohesivas deficientes de la mayoría de los polvos. Los fármacos sensibles al calor y la humedad no se pueden fabricar, por lo general, usando la granulación en húmedo. La gran cantidad de etapas de procesamiento y el tiempo de procesamiento suponen problemas debido a que implican un nivel elevado de costes de fabricación. Además, existe constancia de que la granulación en húmedo reduce la compresibilidad de algunos excipientes farmacéuticos, tales como la celulosa microcristalina.

30 30 Se considera que la compresión directa un proceso relativamente rápido donde los materiales en polvo se comprimen directamente sin cambiar las propiedades físicas y químicas del fármaco. El (los) principio(s) activo(s), los excipientes de la compresión directa y otras sustancias adyuvantes, tales como un deslizante y lubricante, se mezclan en una mezcladora de doble capa o en un aparato similar de bajo cizallamiento antes de someterse a compresión para formar los comprimidos. Se creía que este tipo de mezclado era esencial con el fin de preparar formas farmacéuticas "farmacéuticamente aceptables". Algunos científicos farmacéuticos creen que la forma en que se añade un lubricante a una formulación se debe controlar cuidadosamente. Por consiguiente, los lubricantes se añaden, por lo general, a una granulación mediante un mezclado suave. También se cree que un mezclado prolongado de un lubricante con una granulación puede afectar materialmente a la dureza y al tiempo de disagregación de los comprimidos resultantes. El mezclado excesivo de los lubricantes con los ingredientes del granulado puede provocar la impermeabilización del gránulo y reduce la dureza del comprimido o la resistencia del comprimido sometido a compresión. Por estas razones, no se han usado condiciones de mezclado de alto cizallamiento para preparar formas farmacéuticas por compresión directa.

40 45 Las ventajas de la compresión directa incluyen uniformidad de la mezcla, pocas etapas de fabricación involucradas, es decir, el proceso global implica pesar los polvos, mezclar y comprimir, por lo tanto, menor coste; eliminación del calor y la humedad, disociación de partículas primarias y estabilidad física.

50 Los fabricantes de productos farmacéuticos prefieren usar las técnicas de compresión directa en lugar de los métodos de granulación en húmedo o en seco, debido al rápido tiempo de procesamiento y a las ventajas de coste. Sin embargo, la compresión directa se limita, por lo general, a aquellas situaciones donde el fármaco o el principio activo tiene las características físicas necesarias para formar comprimidos farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, a menudo se debe combinar uno o más excipientes con el principio activo antes de poder usar el método de compresión directa, dado que muchos ingredientes no tienen las propiedades necesarias. Dado que cada excipiente que se añade a la formulación aumenta el tamaño del comprimido del producto final, los fabricantes se ven a menudo limitados a usar el método de compresión directa en formulaciones que contienen una dosis baja del principio activo por comprimido sometido a compresión.

55 Una forma farmacéutica sólida que contenga un fármaco de alta dosis, es decir, que el propio fármaco comprenda una parte sustancial del peso total del comprimido sometido a compresión, solo podría comprimirse directamente si el propio fármaco tiene suficientes características físicas, por ejemplo, cohesividad, para que los ingredientes se compriman directamente.

60 Determinados inhibidores de la DPP-IV se consideran fármacos de alta dosis. La mayoría de las formulaciones de comprimidos incluyen un intervalo del 70-85 % en peso de inhibidor de la DPP-IV por comprimido. Este fármaco de alta

- dosis, combinado con sus características físicas bastante deficientes para la compresión directa, no ha permitido la compresión directa como método para preparar el comprimido final. Además, los principios activos tienen una estabilidad deficiente en presencia de agua, otro factor que desaconseja el uso del método de granulación en húmedo.
- 5 Otra limitación de la compresión directa como método de fabricación de comprimidos es el posible tamaño de los comprimidos sometidos a compresión. Si la cantidad de principio activo es elevada, un formulador farmacéutico puede optar por granular en húmedo el principio activo con otros excipientes para obtener un comprimido de tamaño aceptable con la cantidad deseada de principio activo. La cantidad de carga, aglutinante u otros excipientes necesarios en la granulación en húmedo es menor que la requerida para la compresión directa, dado que el proceso de granulación en húmedo contribuye a las propiedades físicas deseadas del comprimido.
- 10 La hidroxipropilmelcelulosa se ha usado en la industria farmacéutica como excipiente de compresión directa para formas farmacéuticas sólidas. La hidroxipropilmelcelulosa es una celulosa procesada y controla la liberación de fármacos de las formas farmacéuticas sólidas.
- 15 15 A pesar de las ventajas de la compresión directa, tales como la reducción del tiempo y el coste de procesamiento, la granulación en húmedo se usa ampliamente en la industria para preparar formas farmacéuticas sólidas. A menudo se prefiere la granulación en húmedo a la compresión directa porque la granulación en húmedo tiene más posibilidades de superar cualquier problema asociado a las características físicas de los diversos ingredientes de la formulación. Esto proporciona un material que tiene las propiedades de fluidez y cohesión necesarias para obtener una forma farmacéutica sólida aceptable.
- 20 La popularidad de la granulación en húmedo en comparación con la compresión directa se basa en al menos tres ventajas. En primer lugar, la granulación en húmedo proporciona al material a someter a compresión mejores propiedades de humectación, especialmente en el caso de sustancias farmacéuticas hidrófobas. La adición de excipientes hidrófilos hace que la superficie del fármaco hidrófobo sea más hidrófila, reduciendo los problemas de disgregación y disolución. En segundo lugar, la uniformidad del contenido de la forma farmacéutica sólida se mejora, generalmente, con la granulación en húmedo porque todos los gránulos contienen, por lo general, la misma cantidad de fármaco. Por último, se evita la segregación del(s) fármaco(s) de los excipientes.
- 25 30 35 40 La segregación podría ser un problema potencial con la compresión directa. El tamaño y la forma de las partículas que componen el granulado a someter a compresión se optimizan mediante el proceso de granulación en húmedo. Esto se debe a que, cuando un sólido seco se granula en húmedo, el aglutinante "pega" las partículas entre sí, de modo que estas se aglomeran en gránulos esféricos.
- 45 Un objeto de la invención es proporcionar un comprimido de inhibidor de la DPP-IV sometido a compresión directa en forma farmacéutica unitaria que tenga un perfil de disolución aceptable, así como grados aceptables de dureza y resistencia a la fragmentación, así como un tiempo de disgregación corto.
- 50 La formulación preferida de la presente invención comprende lo siguiente: el principio activo que es el compuesto inhibidor de la DPP-IV, los aglutinantes o diluyentes que son celulosa microcristalina y lactosa, el disgregante que es glicolato sódico de almidón y el lubricante que es estearato de magnesio.
- 55 60 Se pueden seleccionar uno, dos, tres o más diluyentes. Los ejemplos de cargas farmacéuticamente aceptables y diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, azúcar de repostería, azúcar comprimible, dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, sorbitol, sacarosa y talco. La carga y/o el diluyente, por ejemplo, pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 40 % en peso de la composición. Los diluyentes preferidos incluyen la celulosa microcristalina, que se fabrica mediante la hidrólisis controlada de la alfa-celulosa, obtenida como pulpa de materiales vegetales fibrosos, con soluciones de ácidos minerales diluidos. Tras la hidrólisis, la hidrocelulosa se purifica mediante filtración y la suspensión acuosa se seca por pulverización para formar partículas secas y porosas con una amplia distribución del tamaño. La

- celulosa microcristalina adecuada tendrá un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 200 nm. La celulosa microcristalina está disponible a partir de varios proveedores. La celulosa microcristalina adecuada incluye Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 103, Avicel PH 105 y Avicel PH 200, fabricados por FMC Corporation. En la práctica de la presente invención, se prefiere particularmente Avicel PH 102, que tiene la menor área superficial y estructura de poros. Preferentemente, la celulosa microcristalina está presente en una formulación de comprimido en una cantidad de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 70 % en peso. Otro intervalo preferido de este material es de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 35 % en peso; otro intervalo preferido más es de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 32 % en peso.
- Otro diluyente es la lactosa. Preferentemente, la lactosa se tritura para tener un tamaño de partícula promedio de entre aproximadamente 50 µm y aproximadamente 500 µm antes de la formulación. La lactosa está presente en la formulación de comprimido en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 40 % en peso y puede ser de aproximadamente el 18 % a aproximadamente el 35 % en peso y, lo más preferido, puede ser de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 25 % en peso.
- Se pueden seleccionar uno, dos, tres o más disgregantes. Los ejemplos de disgregantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, almidones; arcillas; celulosas; alginatos; gomas; polímeros reticulados, por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa de calcio reticulada y carboximetilcelulosa de sodio reticulada; polisacáridos de soja; y goma guar. El disgregante, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 20 %, por ejemplo, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 %, por ejemplo, aproximadamente el 7 % en peso de la composición. Un disgregante es también un componente opcional pero útil en la formulación de comprimido. Se incluyen disgregantes para garantizar que el comprimido tenga una tasa de disgregación aceptable. Los disgregantes típicos incluyen derivados de almidón y sales de carboximetilcelulosa. El glicolato sódico de almidón es el disgregante preferido para esta formulación. Preferentemente, el disgregante está presente en la formulación de comprimido en una cantidad de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 10 % en peso y puede ser de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 4 % en peso y, lo más preferido, puede ser de aproximadamente el 1,5 % a aproximadamente el 2,5 % en peso.
- Se pueden seleccionar uno, dos, tres o más lubricantes. Los ejemplos de lubricantes farmacéuticamente aceptables y deslizantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, almidones, talco, fosfato de calcio tribásico, estearato de magnesio, estearato de aluminio, estearato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, polietilenglicol, celulosa en polvo y celulosa microcristalina. El lubricante, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso de la composición; mientras que el deslizante, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % en peso. Los lubricantes se añaden normalmente para evitar que los materiales con los que se han de formar los comprimidos se adhieran a los punzones, minimizar la fricción durante la compresión de los comprimidos y permitir la retirada del comprimido sometido a compresión de la matriz. Tales lubricantes se incluyen comúnmente en la mezcla del comprimido final en cantidades que son, por lo general, inferiores al 1 % en peso. El componente lubricante puede ser hidrófobo o hidrófilo. Los ejemplos de tales lubricantes incluyen el ácido esteárico, el talco y el estearato de magnesio. El estearato de magnesio reduce la fricción entre la pared de la matriz y la mezcla de comprimido durante la compresión y la expulsión de los comprimidos. Este ayuda a evitar la adhesión de los comprimidos a los punzones y las matrices. El estearato de magnesio también ayuda a que el polvo fluya en la tolva y hacia la matriz. Este tiene un intervalo de tamaño de partícula de 450–550 micrómetros y un intervalo de densidad de 1,00-1,80 g/ml. Este es estable y no se polimeriza dentro de la mezcla para la formación de comprimidos. El lubricante preferido, el estearato de magnesio, también se emplea en la formulación. Preferentemente, el lubricante está presente en la formulación de comprimido en una cantidad de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 6 %; también se prefiere un nivel de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 4 % en peso; y lo más preferentemente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % en peso. Otros posibles lubricantes incluyen el talco, el polietilenglicol, la sílice y los aceites vegetales endurecidos. En una realización opcional de la invención, el lubricante no está presente en la formulación, sino que se pulveriza sobre las matrices o los punzones en lugar de añadirse directamente a la formulación.
- Opcionalmente, se podrían emplear otras cargas o vehículos sólidos convencionales, tales como almidón de maíz, fosfato de calcio, sulfato de calcio, estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, mono y diestearato de glicerilo, sorbitol, manitol, gelatina, gomas naturales o sintéticas, tales como carboximetilcelulosa, metilcelulosa, alginato, dextrano, goma de acacia, goma de karaya, goma de garrofín, tragacanto y similares, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, agentes colorantes y saborizantes.
- Los ejemplos de aglutinantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, almidones; celulosas y los derivados de las mismas, por ejemplo, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxiletilecelulosa e hidroxipropilmetylcelulosa; sacarosa; dextrosa; jarabe de maíz; polisacáridos; y gelatina. El aglutinante, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 40 % en peso de la composición.

Los ejemplos adicionales de excipientes útiles se describen en el *Handbook of pharmaceutical excipients*, 3<sup>a</sup> edición,

editado por A.H.Kibbe, publicado por: American Pharmaceutical Association, Washington DC, ISBN: 0-917330-96-X, o el Handbook of Pharmaceutical Excipients (4<sup>a</sup> edición), editado por Raymond C Rowe, editorial: Science and Practice.

La invención se expone en las reivindicaciones adjuntas.

5

Por tanto, la presente invención se refiere a un comprimido farmacéutico sometido a compresión directa, en donde la dispersión comprende partículas que comprenden un inhibidor de la DPP-IV que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido y en donde:

- 10 i) al menos el 80 % de la distribución del tamaño de partícula de las partículas que comprenden (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido en el comprimido es entre 10  $\mu\text{m}$  y 250  $\mu\text{m}$  y al menos el 35 % de la distribución del tamaño de partícula de las partículas que comprenden (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido en el comprimido es entre 50  $\mu\text{m}$  y 150  $\mu\text{m}$ , como se mide mediante difracción láser;
- 15 ii) el contenido de agua del comprimido es inferior al 5 % después de 1 semana a 25 °C y al 60 % de humedad ambiental; y
- 15 iii) la relación entre el espesor y el peso del comprimido es de 0,002 a 0,06 mm/mg.

20 La relación del peso del inhibidor de la DPP-IV que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina sobre una base de peso en seco respecto al peso del diluyente en el comprimido puede ser de 0,5 a 0,25, preferentemente de 0,4 a 0,28.

25 El comprimido farmacéutico sometido a compresión directa, como se ha descrito anteriormente, puede comprender, además, diluyentes, en donde al menos un diluyente es una celulosa microcristalina y en donde la relación del peso del inhibidor de la DPP-IV que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina sobre una base de peso en seco respecto al peso de la celulosa microcristalina en el comprimido es de 2 a 0,333, preferentemente de 1 a 0,333, lo más preferentemente de 0,7 a 0,333.

30 El comprimido farmacéutico sometido a compresión directa, como se ha descrito anteriormente, puede comprender entre 20 y 120 mg de LAF237, preferentemente entre 25 y 100 m de LAF237 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma.

35 El comprimido farmacéutico sometido a compresión directa, como se ha descrito anteriormente, puede comprender, además, un diluyente, en donde el diluyente se selecciona de una celulosa microcristalina y lactosa, preferentemente la celulosa microcristalina y la lactosa están en el comprimido farmacéutico sometido a compresión directa.

40 El comprimido farmacéutico sometido a compresión directa, como se ha descrito anteriormente, puede comprender, además:

(a) el 0–20 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un disgregante farmacéuticamente aceptable;

(b) el 0,1–10 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un lubricante farmacéuticamente aceptable.

45 Preferentemente, el comprimido farmacéutico sometido a compresión directa, como se ha descrito anteriormente, comprende, además:

- (a) el 1–6 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un disgregante farmacéuticamente aceptable;
- (b) el 0,25–6 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un lubricante farmacéuticamente aceptable.

45 Las relaciones anteriores se han obtenido sobre una base de peso en seco del inhibidor de la DPP-IV y de los diluyentes.

En otra realización, la presente invención se refiere a un comprimido farmacéutico sometido a compresión directa, como se define en la reivindicación 1, que comprende:

- 50 (a) el 5–60 % en peso, sobre una base de peso en seco, del inhibidor de la DPP-IV que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;
- (b) el 40–95 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un diluyente farmacéuticamente aceptable;
- (c) el 0–20 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un disgregante farmacéuticamente aceptable; y, opcionalmente,
- 55 (d) el 0,1–10 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un lubricante farmacéuticamente aceptable.

Preferentemente, la presente invención se refiere a un comprimido farmacéutico sometido a compresión directa, como se define en la reivindicación 1, que comprende:

- 60 (a) el 20–40 % en peso, sobre una base de peso en seco, del inhibidor de la DPP-IV que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;
- (b) el 40–95 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un diluyente farmacéuticamente aceptable;
- (c) el 0–10 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un disgregante farmacéuticamente aceptable; y, opcionalmente,
- (d) el 0,25–6 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un lubricante farmacéuticamente aceptable.

- Lo más preferentemente, la presente invención se refiere a un comprimido farmacéutico sometido a compresión directa, como se define en la reivindicación 1, que comprende:
- 5 (a) el 20–35 % en peso, sobre una base de peso en seco, del inhibidor de la DPP-IV que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;
- (b) el 40–95 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un diluyente farmacéuticamente aceptable;
- (c) el 0–10 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un disgregante farmacéuticamente aceptable; y, opcionalmente,
- 10 (d) el 0,25–6 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un lubricante farmacéuticamente aceptable.
- 10 Lo más preferentemente, la presente invención se refiere a un comprimido farmacéutico sometido a compresión directa, como se define en la reivindicación 1, que comprende:
- 15 (a) el 20–35 % en peso, sobre una base de peso en seco, del inhibidor de la DPP-IV que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;
- (b) el 62–78 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un diluyente farmacéuticamente aceptable;
- (c) el 0–10 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un disgregante farmacéuticamente aceptable; y, opcionalmente,
- 20 (d) el 0,1–10 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un lubricante farmacéuticamente aceptable.
- 20 Lo más preferentemente, la presente invención se refiere a un comprimido farmacéutico sometido a compresión directa, como se define en la reivindicación 1, que comprende:
- 25 (a) el 20–35 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un inhibidor de la DPP-IV que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;
- (b) el 62–78 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un diluyente farmacéuticamente aceptable;
- (c) el 1–6 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un disgregante farmacéuticamente aceptable; y, opcionalmente,
- 30 (d) el 0,25–6 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un lubricante farmacéuticamente aceptable.
- 30 Lo más preferentemente, la presente invención se refiere a un comprimido farmacéutico sometido a compresión directa, como se define en la reivindicación 1, que comprende:
- 35 (a) el 22–28 % en peso, sobre una base de peso en seco, del inhibidor de la DPP-IV que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;
- (b) el 66–76 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un diluyente farmacéuticamente aceptable;
- (c) el 0–6 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un disgregante farmacéuticamente aceptable; y, opcionalmente,
- 40 (d) el 0,25–6 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un lubricante farmacéuticamente aceptable.
- 40 Lo más preferentemente, la presente invención se refiere a un comprimido farmacéutico sometido a compresión directa, como se define en la reivindicación 1, que comprende:
- 45 (a) el 22–28 % en peso, sobre una base de peso en seco, del inhibidor de la DPP-IV que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;
- (b) el 66–76 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un diluyente farmacéuticamente aceptable;
- (c) el 1–6 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un disgregante farmacéuticamente aceptable; y, opcionalmente,
- 50 (d) el 0,25–6 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un lubricante farmacéuticamente aceptable.
- 50 En la presente solicitud, la referencia a un diluyente farmacéuticamente aceptable significa al menos un diluyente; también se contempla una mezcla de, por ejemplo, 2 o 3 diluyentes.
- 55 Preferentemente, el comprimido farmacéutico sometido a compresión directa anteriormente descrito comprende:
- i) uno o dos diluyentes seleccionados de celulosa microcristalina y lactosa,
- ii) los dos diluyentes celulosa microcristalina y lactosa,
- iii) el 25–70 %, preferentemente el 35–55 % en peso, sobre una base de peso en seco, de una celulosa microcristalina farmacéuticamente aceptable, o
- 55 iv) el 25–70 %, preferentemente el 35–55 % en peso, sobre una base de peso en seco, de una celulosa microcristalina farmacéuticamente aceptable y el 5–40 %, preferentemente el 18–35 %, de lactosa.
- 60 Lo más preferentemente, los comprimidos farmacéuticos sometidos a compresión directa descritos anteriormente comprenden uno o dos diluyentes seleccionados de celulosa microcristalina, tal como Avicel PH 102, y lactosa.
- 60 Lo más preferentemente, los comprimidos farmacéuticos sometidos a compresión directa comprenden el lubricante farmacéuticamente aceptable (d).
- En la presente solicitud, la referencia a un disgregante farmacéuticamente aceptable significa al menos un disgregante;

también se contempla una mezcla de, por ejemplo, 2 o 3 disgregantes.

En la presente solicitud, la referencia a un lubricante farmacéuticamente aceptable significa al menos un lubricante; también se contempla una mezcla de, por ejemplo, 2 o 3 lubricantes.

- 5 El inhibidor de la DPP-IV es LAF237 en forma libre o en forma de sal de adición de ácido, los diluyentes preferidos son celulosa microcristalina o lactosa o, preferentemente, una combinación de celulosa microcristalina y lactosa, el disgregante preferido es glicolato sódico de almidón y el lubricante preferido es estearato de magnesio.
- 10 Los componentes particulares del comprimido farmacéutico sometido a compresión directa preferido son los siguientes:  
 (a) el 20–35 % en peso, sobre una base de peso en seco, del inhibidor de la DPP-IV que es LAF237 en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;  
 (b) el 25–70 % en peso, sobre una base de peso en seco, de una celulosa microcristalina farmacéuticamente aceptable;  
 15 (c) el 5–40 % en peso, sobre una base de peso en seco, de una lactosa farmacéuticamente aceptable;  
 (d) el 0–10 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un glicolato sódico de almidón farmacéuticamente aceptable;  
 (e) el 0,25–6 % en peso, sobre una base de peso en seco, de estearato de magnesio.
- 20 Los componentes particulares en la composición preferida del comprimido farmacéutico sometido a compresión directa son los siguientes:  
 (a) el 25–35 % en peso, sobre una base de peso en seco, del inhibidor de la DPP-IV que es LAF237 en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;  
 25 (b) el 25–70 % en peso, sobre una base de peso en seco, de una celulosa microcristalina farmacéuticamente aceptable;  
 (c) el 5–40 % en peso, sobre una base de peso en seco, de una lactosa farmacéuticamente aceptable;  
 (d) el 0–10 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un glicolato sódico de almidón farmacéuticamente aceptable;  
 (e) el 0,25–6 % en peso, sobre una base de peso en seco, de estearato de magnesio.
- 30 Otra composición preferida del comprimido farmacéutico sometido a compresión directa es la siguiente:  
 (a) de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 32 % en peso, sobre una base de peso en seco, del inhibidor de la DPP-IV que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;  
 35 (b) de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 45 % en peso, sobre una base de peso en seco, de una celulosa microcristalina farmacéuticamente aceptable;  
 (c) de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 25 % en peso, sobre una base de peso en seco, de una lactosa farmacéuticamente aceptable;  
 (d) de aproximadamente el 1,5 % a aproximadamente el 2,5 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un glicolato sódico de almidón farmacéuticamente aceptable; y  
 40 (e) de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % en peso, sobre una base de peso en seco, de estearato de magnesio.
- Otra composición preferida del comprimido farmacéutico sometido a compresión directa es la siguiente:  
 45 (a) el 20–35 %, preferentemente el 22–28 % en peso, sobre una base de peso en seco, del inhibidor de la DPP-IV que es LAF237 en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;  
 (b) el 35–55 % en peso, sobre una base de peso en seco, de una celulosa microcristalina farmacéuticamente aceptable;  
 50 (c) el 18–35 % en peso, sobre una base de peso en seco, de una lactosa farmacéuticamente aceptable;  
 (d) el 1–4 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un glicolato sódico de almidón farmacéuticamente aceptable; y  
 (e) el 0,5–4 % en peso, sobre una base de peso en seco, de estearato de magnesio.
- Otra composición preferida más del comprimido farmacéutico sometido a compresión directa es la siguiente:  
 55 (a) de aproximadamente el 22 % a aproximadamente el 28 %, preferentemente el 24–26 % en peso, sobre una base de peso en seco, del inhibidor de la DPP-IV que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;  
 (b) de aproximadamente el 45 % a aproximadamente el 50 % en peso, sobre una base de peso en seco, de una celulosa microcristalina farmacéuticamente aceptable;  
 60 (c) de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 25 % en peso, sobre una base de peso en seco, de una lactosa farmacéuticamente aceptable;  
 (d) de aproximadamente el 1,5 % a aproximadamente el 2,5 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un glicolato sódico de almidón farmacéuticamente aceptable; y  
 (e) de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % en peso, sobre una base de peso en seco, de estearato de magnesio.

estearato de magnesio.

Otra composición preferida más del comprimido farmacéutico sometido a compresión directa es la siguiente:

- 5 (a) el 24–26 % en peso, sobre una base de peso en seco, del inhibidor de la DPP-IV que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;
- (b) de aproximadamente el 46 % a aproximadamente el 48 % en peso, sobre una base de peso en seco, de una celulosa microcristalina farmacéuticamente aceptable;
- 10 (c) de aproximadamente el 23 % a aproximadamente el 24,5 % en peso, sobre una base de peso en seco, de una lactosa farmacéuticamente aceptable;
- (d) de aproximadamente el 1,5 % a aproximadamente el 2,5 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un glicolato sódico de almidón farmacéuticamente aceptable; y
- (e) de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % en peso, sobre una base de peso en seco, de estearato de magnesio.

15 Otra composición preferida más del comprimido farmacéutico sometido a compresión directa es la siguiente:

- (a) el 30–35 % en peso, sobre una base de peso en seco, del inhibidor de la DPP-IV que es LAF237 en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;
- (b) el 35–50 % en peso, sobre una base de peso en seco, de una celulosa microcristalina farmacéuticamente aceptable;
- 20 (c) el 18–35 % en peso, sobre una base de peso en seco, de una lactosa farmacéuticamente aceptable;
- (d) el 1–4 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un glicolato sódico de almidón farmacéuticamente aceptable; y
- (e) el 0,5–4 % en peso, sobre una base de peso en seco, de estearato de magnesio.

25 En otra realización, la presente invención se refiere a una cualquiera de las composiciones descritas anteriormente, en donde el lubricante farmacéuticamente aceptable (d) solo está comprendido opcionalmente en la formulación. No obstante, preferentemente, el lubricante farmacéuticamente aceptable (d) está comprendido en la composición.

30 Preferentemente, en los comprimidos farmacéuticos sometidos a compresión directa de la invención, las composiciones descritas anteriormente comprenden entre el 20 y el 35 %, lo más preferentemente entre el 22 y el 28 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un inhibidor de la DPP-IV que es LAF237, en forma libre o en forma de sal de adición de ácido.

35 Opcionalmente, se pueden añadir excipientes convencionales adicionales a las formulaciones descritas en el presente documento, tales como las cargas o los vehículos sólidos convencionales descritos anteriormente en el presente documento.

40 Las formulaciones descritas anteriormente están particularmente adaptadas para la producción de los comprimidos farmacéuticos sometidos a compresión directa de la invención y proporcionan las características físicas necesarias, la disolución y los perfiles de liberación del fármaco, tal como lo requiere una persona con la experiencia física necesaria habitual en la materia. Por lo tanto, la presente invención también se refiere al uso de cualquiera de las formulaciones descritas anteriormente, para la fabricación de comprimidos farmacéuticos, en particular, para la compresión directa.

45 En particular, los comprimidos farmacéuticos sometidos a compresión directa tienen muy pocos problemas de friabilidad, muy buena resistencia a la rotura, mayor robustez de fabricación, relaciones óptimas entre el espesor y el peso del comprimido (comprimidos sometidos a compresión directa), menos agua en la formulación, especialmente en los comprimidos sometidos a compresión directa, buen tiempo de disgregación DT de la dispersión según la Farmacopea Británica de 1988, buena calidad de dispersión.

50 Estos comprimidos sometidos a compresión directa de la presente invención que comprenden el inhibidor de la DPP-IV se pueden preparar mediante mezclado y compresión. La elección de las calidades de los excipientes tuvo en cuenta el tamaño de partícula mantenido dentro de un intervalo que permite la homogeneidad de la mezcla de polvo y la uniformidad de contenido del inhibidor de la DPP-IV, que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina. Esto evita la segregación de los polvos en la tolva durante la compresión directa. Las ventajas de usar estos excipientes son que estos confieren compresibilidad, cohesividad y fluidez a la mezcla de polvo. Además, el uso de la compresión directa proporciona un coste de producción unitario competitivo, un periodo de validez, elimina el calor y la humedad, permite una disociación primaria de las partículas, una estabilidad física y garantiza la uniformidad del tamaño de partícula.

60 Las ventajas descritas de los comprimidos farmacéuticos sometidos a compresión directa reivindicados son también muy útiles para, por ejemplo, la compactación con rodillos o la granulación en húmedo o para llenar cápsulas.

El solicitante ha descubierto que el comprimido farmacéutico sometido a compresión directa resulta particularmente ventajoso si:

- i) al menos el 80 % de la distribución del tamaño de partícula de las partículas que comprenden (S)-1-[(3-

- hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido en el comprimido es entre 10  $\mu\text{m}$  y 250  $\mu\text{m}$  y al menos el 35 % de la distribución del tamaño de partícula de las partículas que comprenden (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido en el comprimido es entre 50  $\mu\text{m}$  y 150  $\mu\text{m}$ , como se mide mediante difracción láser;
- 5 ii) el contenido de agua del comprimido es inferior al 5 % después de 1 semana a 25 °C y al 60 % de humedad ambiental (HR); y
- iii) la relación entre el espesor y el peso del comprimido es de 0,002 a 0,06 mm/mg.
- Por tanto, la presente invención se refiere a un comprimido farmacéutico sometido a compresión directa, como se define en las reivindicaciones, que comprende el inhibidor de la DPP-IV que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina, en forma libre o en forma de sal de adición de ácido, que tiene propiedades físicas que hacen que la formación de comprimidos hasta obtener comprimidos farmacéuticos sometidos a compresión directa sea improbable o muy difícil.
- 10 15 Por tanto, en una primera realización (a), la presente invención se refiere a comprimidos farmacéuticos sometidos a compresión directa, como se definen en las reivindicaciones, en donde la dispersión contiene partículas que comprenden el inhibidor de la DPP-IV que es LAF237, en forma libre o en forma de sal de adición de ácido, y en donde al menos el 80 % y lo más preferentemente el 90 % de la distribución del tamaño de partícula de las partículas que comprenden (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido en el comprimido es entre 10 y 250  $\mu\text{m}$ , como se mide mediante difracción láser.
- 20 La expresión "en donde al menos el 80 % y lo más preferentemente el 90 %" significa al menos el 80 % y lo más preferentemente al menos el 90 %.
- 25 30 La expresión "en donde al menos el 35 % y lo más preferentemente el 45 %" significa al menos el 35 % y lo más preferentemente al menos el 45 %.
- En particular, la presente invención se refiere a comprimidos farmacéuticos sometidos a compresión directa, como se definen en las reivindicaciones, en donde la dispersión contiene partículas que comprenden el inhibidor de la DPP-IV, en forma libre o en forma de sal de adición de ácido, y en donde al menos el 35 % y lo más preferentemente el 45 % de la distribución del tamaño de partícula de las partículas que comprenden (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido en el comprimido es entre 50 y 150  $\mu\text{m}$ , como se mide mediante difracción láser.
- 35 40 En una segunda realización (b), la presente invención se refiere a un comprimido farmacéutico sometido a compresión directa, como se define en las reivindicaciones, en donde la dispersión contiene partículas que comprenden el inhibidor de la DPP-IV LAF237, en forma libre o en forma de sal de adición de ácido y en donde la relación entre el espesor y el peso del comprimido es de 0,002 a 0,06 mm/mg, preferentemente de 0,01 a 0,03 mm/mg.
- La combinación de la primera y segunda realizaciones (a) y (b) anteriores proporciona comprimidos sometidos a compresión directa con buenas características de compactación.
- Por tanto, la presente invención se refiere a un comprimido farmacéutico sometido a compresión directa, en donde la dispersión contiene partículas que comprenden el inhibidor de la DPP-IV, que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina, en forma libre o en forma de sal de adición de ácido, y en donde:
- 45 i) al menos el 80 % y lo más preferentemente el 90 % de la distribución del tamaño de partícula de las partículas que comprenden (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido en el comprimido es entre 10 y 250  $\mu\text{m}$ , como se mide mediante difracción láser;
- 50 ii) la relación entre el espesor y el peso del comprimido es de 0,002 a 0,06 mm/mg o de 0,01 a 0,03 mm/mg;
- iii) al menos el 35 % y lo más preferentemente el 45 % de la distribución del tamaño de partícula de las partículas que comprenden (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido en el comprimido es entre 50 y 150  $\mu\text{m}$ , como se mide mediante difracción láser; y
- 55 iv) el contenido de agua del comprimido es inferior al 5 % después de 1 semana a 25 °C y al 60 % de humedad ambiental.
- La presente invención se refiere a un comprimido farmacéutico sometido a compresión directa, en donde la dispersión contiene partículas que comprenden el inhibidor de la DPP-IV, que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina, en forma libre o en forma de sal de adición de ácido, y en donde:
- 60 i) al menos el 80 % y lo más preferentemente el 90 % de la distribución del tamaño de partícula de las partículas que comprenden (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido en el comprimido es entre 10 y 250  $\mu\text{m}$  y al menos el 35 % de la distribución del tamaño de partícula de las partículas que comprenden (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido en el comprimido es entre 50  $\mu\text{m}$  y 150  $\mu\text{m}$ , como se mide mediante difracción láser,
- ii) el contenido de agua del comprimido es inferior al 5 % después de 1 semana a 25 °C y al 60 % de HR, y

- iii) la relación entre el espesor y el peso del comprimido es de 0,002 a 0,06 mm/mg.

Preferentemente, la presente invención se refiere a un comprimido farmacéutico sometido a compresión directa, lo más preferentemente un comprimido farmacéutico sometido a compresión directa, en donde la dispersión contiene partículas que comprenden el inhibidor de la DPP-IV que es LAF237, en forma libre o en forma de sal de adición de ácido, y en donde:

- i) al menos el 80 % de la distribución del tamaño de partícula de las partículas que comprenden (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido en el comprimido es entre 10  $\mu$ m y 250  $\mu$ m y al menos el 35 % y lo más preferentemente el 45 % de la distribución del tamaño de partícula de las partículas que comprenden (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido en el comprimido es entre 50 y 150  $\mu$ m, como se mide mediante difracción láser,
- ii) el contenido de agua del comprimido es inferior al 5 % después de 1 semana a 25 °C y al 60 % de HR, y
- iii) la relación entre el espesor y el peso del comprimido es de 0,01 a 0,03 mm/mg.

En un aspecto muy preferido, las realizaciones descritas anteriormente, es decir, los comprimidos farmacéuticos sometidos a compresión directa contienen:

- (a) el 20–35 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un inhibidor de la DPP-IV en forma libre o en forma de sal de adición de ácido, que es LAF237 en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;
- (b) el 40–95 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un diluyente farmacéuticamente aceptable;
- (c) el 0–10 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un disgregante farmacéuticamente aceptable;
- (d) el 0,25–6 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un lubricante farmacéuticamente aceptable.

Preferentemente, las partículas de LAF237 comprenden más del 70 % de LAF237, lo más preferentemente más del 90 % o del 95 % e incluso más preferentemente más del 98 % de LAF237.

Se ha descubierto que la distribución del tamaño de partícula seleccionada de LAF237 era especialmente importante para proporcionar la mejor compactación de los comprimidos.

En una realización adicional preferida, la distribución del tamaño de partícula de los excipientes seleccionados (b), (c) y/o (d) es similar a la distribución del tamaño de partícula de LAF237.

El término "similar" significa que la distribución del tamaño de partícula del excipiente en el comprimido es entre 5 y 400  $\mu$ m o entre 10 y 300  $\mu$ m, preferentemente entre 10 y 250  $\mu$ m.

Los excipientes preferidos con una distribución del tamaño de partícula adaptada se pueden recoger en, por ejemplo, el *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (4<sup>a</sup> edición), editado por Raymond C Rowe, editorial: Science and Practice.

El tamaño de partícula de LAF237 se controla mediante cristalización, secado y/o molienda/tamizado (a continuación, se describen ejemplos no limitantes). El tamaño de partícula también se puede dividir usando compactación con rodillos y molienda/tamizado. La producción del tamaño de partícula adecuado es bien conocida y se describe en la técnica, tal como en "Pharmaceutical dosage forms: volumen 2, 2<sup>a</sup> edición, ed.: H.A. Lieberman, L. Lachman, J.B. Schwartz (Capítulo 3: SIZE REDUCTION)".

Se han estudiado múltiples tamaños de partícula y se ha descubierto que el intervalo de tamaño específico descrito en el presente documento proporciona buenos resultados inesperados para la compactación directa. ESTIMACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA MEDIANTE TAMIZADO ANALÍTICO: La distribución del tamaño de partícula se puede medir usando análisis con tamices, espectroscopía de correlación de fotones o difracción láser (norma internacional ISO 13320–1), o zona de detección electrónica, obstrucción de la luz, sedimentación o microscopía, que son procedimientos bien conocidos por el experto en la materia. Según la invención, el tamaño de partícula se determina mediante difracción láser.

El tamizado es uno de los métodos más antiguos de clasificación de polvos según la distribución del tamaño de partícula.

Tales métodos son bien conocidos y se describen en la técnica, tal como en cualquier libro de texto de química analítica o en la publicación de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP en inglés) USP-NF (2004 - Capítulo 786 - (The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD)) que describe las normas aplicables de la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA en inglés) de los Estados Unidos. Las técnicas usadas se describen, por ejemplo, en *Pharmaceutical dosage forms: volumen 2, 2<sup>a</sup> edición, ed.: H.A. Lieberman, L. Lachman, J.B. Schwartz*, que es un buen ejemplo. Estos también mencionan (página 187) métodos adicionales: zona de detección electrónica, obstrucción de la luz, permeabilidad del aire, sedimentación en gas o líquido.

En una medición del tamaño de partícula mediante un tamiz de chorro de aire, el aire es aspirado hacia arriba, a través de un tamiz, desde una hendidura giratoria, de modo que el material que se encuentra en el tamiz se fluidifica. Al mismo tiempo, se aplica una presión negativa en el fondo del tamiz que retira las partículas finas hacia un dispositivo de recogida.

Los análisis de tamaño y la determinación del tamaño promedio de partícula se llevan a cabo mediante la retirada de las partículas del extremo fino de la distribución de tamaño mediante el uso de tamices individuales consecutivamente. Véase también "Particle Size Measurement", 5<sup>a</sup> edición, p. 178, vol. 1; T. Allen, Chapman & Hall, Londres, Reino Unido, 1997, para obtener más detalles al respecto. Para un experto en la materia, la medición del tamaño como tal es, por tanto, de carácter convencional.

5 El contenido de agua del comprimido se puede medir usando el método de pérdida por secado o el método de Karl-Fischer, que son métodos bien conocidos por el experto en la materia (por ejemplo, el contenido de agua se puede medir mediante la pérdida por secado mediante termogravimetría). Estos métodos son bien conocidos y se describen en la técnica, tales como en cualquier libro de texto de química analítica (J.A. Dean, Analytical Chemistry Handbook, Sección 10 19, McGraw-Hill, Nueva York, 1995) o en la publicación de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) USP-NF (2004) que describe las normas aplicables de la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos ((2004 - USP - Capítulo 921)).

15 15 El espesor del comprimido se puede medir usando una regla, un calibre de vernier, un calibrador de tornillos o cualquier método electrónico para medir las dimensiones. Se mide el espesor del comprimido en mm y este valor se divide entre el peso del comprimido en mg para obtener la relación. Tales métodos son bien conocidos y se describen en la técnica, tal como en cualquier libro de texto de química analítica o en la publicación de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) USP-NF (2004) que describe las normas aplicables de la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos.

20 25 La presente invención proporciona, en particular, un comprimido sometido a compresión o un comprimido sometido a compresión directa que se puede dispersar en agua en un período de 5 a 15 minutos para proporcionar una dispersión que se puede hacer pasar a través de una pantalla de tamiz con una abertura de malla de 710 µm de acuerdo con el ensayo de la Farmacopea Británica definido en el presente documento para los comprimidos dispersables.

30 Un comprimido según la invención, además de ser rápidamente dispersable en agua, tiene la ventaja añadida de que cumple el ensayo de la Farmacopea Británica (B.P.) para comprimidos dispersables en lo que respecta a los tiempos de dispersión y la calidad de dispersión (es decir, el paso por un tamiz de 710 µm).

35 30 Preferentemente, el tiempo de dispersión de un comprimido según la invención es inferior a 15 minutos, más preferentemente inferior a 12 minutos y lo más preferentemente inferior a 10 minutos.

40 35 Una ventaja adicional de los comprimidos según la invención es que, debido a que se forma una dispersión relativamente fina, el comprimido tendrá un tiempo de disolución menor y, por tanto, el fármaco se podrá absorber en el torrente sanguíneo mucho más rápido. Además, los tiempos de dispersión rápidos y las dispersiones relativamente finas que se obtienen con los comprimidos según la invención son también ventajosas para los comprimidos tragables. Por tanto, los comprimidos según la invención se pueden presentar tanto para su dispersión en agua como para su ingestión directa. Los comprimidos según la invención que estén destinados a hincharse están preferentemente recubiertos con una película para facilitar la ingestión.

45 40 La presente invención también se refiere a un comprimido farmacéutico sometido a compresión directa, como se define en la reivindicación 1, con tasas de disolución mejoradas (disolución del fármaco), en donde la dispersión contiene partículas, es decir, las partículas de DPPIV, que son partículas de LAF237 que comprenden el inhibidor de la DPP-IV que es LAF237, en forma libre o en forma de sal de adición de ácido, en donde al menos el 80 % y lo más preferentemente el 90 % de la distribución del tamaño de partícula de las partículas que comprenden (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido en el comprimido es entre 10 y 250 µm,

50 y en donde

i) entre 0 y 10 minutos, se libera entre el 85 y el 99,5 % del principio activo, y  
ii) entre 10 y 15 minutos, se libera entre el 90 y el 99,5 % del principio activo,

preferentemente, en donde,

i) entre 0 y 10 minutos, se libera entre el 88 y el 99,5 % del principio activo, y  
ii) entre 10 y 15 minutos, se libera entre el 95 y el 99,5 % del principio activo,

55 o preferentemente

i) entre 0 y 10 minutos, se libera entre el 89 y el 94 % del principio activo, y  
ii) entre 10 y 15 minutos, se libera entre el 96 y el 99 % del principio activo.

60 El método de paletas para medir la tasa de disolución del fármaco (% de liberación) se usa con 1.000 ml de HCl 0,01 N. Estos métodos son bien conocidos y se describen en la técnica, tal como en cualquier libro de texto de química analítica o en la publicación de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) USP-NF (2004 - Capítulo 711) que describe las normas aplicables de la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos.

También se describe un proceso para preparar un comprimido de inhibidor de la DPP-IV sometido a compresión directa

en forma farmacéutica unitaria, en donde:

i) al menos el 80 % y lo más preferentemente el 90 % de las partículas que comprenden el inhibidor de la DPP-IV que es LAF237, en forma libre o en forma de sal de adición de ácido, en el comprimido tiene una distribución del tamaño de partícula de entre 10 y 250  $\mu\text{m}$  y al menos el 35 % de la distribución del tamaño de partícula de las partículas que comprenden LAF237 en forma libre o en forma de sal de adición de ácido en el comprimido es entre 50  $\mu\text{m}$  y 150  $\mu\text{m}$ , como se mide mediante difracción láser,

ii) el contenido de agua del comprimido es inferior al 5 % después de 1 semana a 25 °C y al 60 % de HR, y  
iii) la relación entre el espesor y el peso del comprimido es de 0,002 a 0,06 mm

que comprende:

10 (a) mezclar en % en peso, sobre una base de peso en seco:

(i) el 5–60 % en peso, sobre una base de peso en seco, del inhibidor de la DPP-IV que es LAF237 en forma libre o en forma de sal de adición de ácido; y  
(ii) al menos un excipiente seleccionado de un diluyente, un disgregante y un lubricante, para formar una formulación de inhibidor de la DPP-IV en forma de un polvo para formación de comprimidos, que se

15 puede someter a compresión directa hasta obtener un comprimido; y

(b) comprimir la formulación preparada durante la etapa (a) para formar el comprimido de inhibidor de la DPP-IV en forma farmacéutica unitaria.

Preferentemente, el proceso descrito anteriormente comprende:

20 (a) mezclar en % en peso, sobre una base de peso en seco:

(i) el 5–60 % en peso, sobre una base de peso en seco, del inhibidor de la DPP-IV que es LAF237 en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;  
(ii) el 40–95 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un diluyente farmacéuticamente aceptable;  
25 (iii) el 0–20 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un disgregante farmacéuticamente aceptable; y  
(iv) el 0,1–10 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un lubricante farmacéuticamente aceptable,

para formar una formulación de inhibidor de la DPP-IV en forma de un polvo para formación de comprimidos, que se  
30 puede someter a compresión directa hasta obtener un comprimido; y  
(b) comprimir la formulación preparada durante la etapa (a) para formar el comprimido de inhibidor de la DPP-IV en forma farmacéutica unitaria.

Lo más preferentemente, el proceso comprende:

35 (a) mezclar en % en peso, sobre una base de peso en seco:

(i) el 25–35 % en peso, sobre una base de peso en seco, del inhibidor de la DPP-IV que es LAF237 en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;  
(ii) el 40–95 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un diluyente farmacéuticamente aceptable;  
40 (iii) el 0–10 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un disgregante farmacéuticamente aceptable; y  
(iv) el 0,25–6 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un lubricante farmacéuticamente aceptable,  
para formar una formulación de inhibidor de la DPP-IV en forma de un polvo para formación de comprimidos, que se  
45 puede someter a compresión directa hasta obtener un comprimido; y  
(b) comprimir la formulación preparada durante la etapa (a) para formar el comprimido de inhibidor de la DPP-IV en forma farmacéutica unitaria.

50 Preferentemente, la composición mezclada usada en la etapa (a) se selecciona de las formulaciones preferidas descritas en el presente documento.

El inhibidor de la DPP-IV es LAF237 en forma libre o en forma de sal de adición de ácido, los diluyentes preferidos son celulosa microcristalina o lactosa o, preferentemente, una combinación de celulosa microcristalina y lactosa, el disgregante preferido es glicolato sódico de almidón y el lubricante preferido es estearato de magnesio.

55 En una mejor realización, el proceso comprende:

(a) mezclar en % en peso, sobre una base de peso en seco:

(i) el 20–35 % o preferentemente el 25–30 % en peso, sobre una base de peso en seco, del inhibidor de la DPP-IV que es LAF237, en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;  
(ii) el 25–70 % en peso o preferentemente el 35–50 % en peso, sobre una base de peso en seco, de una celulosa microcristalina farmacéuticamente aceptable, tal como Avicel PH 102;  
(iii) el 5–40 % en peso o preferentemente el 18–35 % en peso, sobre una base de peso en seco, de una lactosa farmacéuticamente aceptable;

- (iv) el 0–10 % en peso o preferentemente el 1–4 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un glicolato sódico de almidón farmacéuticamente aceptable; y
- (v) el 0,25–6 % en peso o preferentemente el 0,5–4 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un estearato de magnesio farmacéuticamente aceptable,
- 5 para formar una formulación de inhibidor de la DPP-IV en forma de un polvo para formación de comprimidos, que se puede someter a compresión directa hasta obtener un comprimido; y
- (b) comprimir la formulación preparada durante la etapa (a) para formar el comprimido de inhibidor de la DPP-IV en forma farmacéutica unitaria.
- 10 También se describe un proceso para preparar un comprimido de inhibidor de la DPP-IV sometido a compresión directa en forma farmacéutica unitaria que comprende:
- (a) mezclar en % en peso, sobre una base de peso en seco:
- (i) el 30–32 % en peso, sobre una base de peso en seco, del inhibidor de la DPP-IV que es LAF237, en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;
- 15 (ii) el 40–45 % en peso, sobre una base de peso en seco, de una celulosa microcristalina farmacéuticamente aceptable (Avicel PH 102);
- (iii) el 20–25 % en peso, sobre una base de peso en seco, de una lactosa farmacéuticamente aceptable;
- (iv) el 1,5–2 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un glicolato sódico de almidón farmacéuticamente aceptable; y
- 20 (v) el 0,1–2 % en peso, sobre una base de peso en seco, de estearato de magnesio, para formar una formulación de inhibidor de la DPP-IV en forma de un polvo para formación de comprimidos, que se puede someter a compresión directa hasta obtener un comprimido; y
- (b) comprimir la formulación preparada durante la etapa (a) para formar el comprimido de inhibidor de la DPP-IV en forma farmacéutica unitaria.
- 25 También se describe un proceso para preparar un comprimido de inhibidor de la DPP-IV sometido a compresión directa en forma farmacéutica unitaria que comprende:
- (a) mezclar en % en peso, sobre una base de peso en seco:
- (i) el 23–28 % en peso, sobre una base de peso en seco, del inhibidor de la DPP-IV que es LAF237, en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;
- 30 (ii) el 45–50 % en peso, sobre una base de peso en seco, de una celulosa microcristalina farmacéuticamente aceptable (Avicel PH 102);
- (iii) el 20–25 % en peso, sobre una base de peso en seco, de una lactosa farmacéuticamente aceptable;
- (iv) el 1,5–2 % en peso, sobre una base de peso en seco, de un glicolato sódico de almidón farmacéuticamente aceptable; y
- 35 (v) el 0,1–2 % en peso, sobre una base de peso en seco, de estearato de magnesio, para formar una formulación de inhibidor de la DPP-IV en forma de un polvo para formación de comprimidos, que se puede someter a compresión directa hasta obtener un comprimido; y
- (b) comprimir la formulación preparada durante la etapa (a) para formar el comprimido de inhibidor de la DPP-IV en forma farmacéutica unitaria.

Antes de la etapa de compresión (b), se aplica preferentemente una etapa de tamizado a la formulación para la eliminación básica de la formación de grumos, es decir, para eliminar los aglomerados/las tortas.

- 45 El inhibidor de la DPP-IV es 1-[3-hidroxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidin-2(S)-carbonitrilo (LAF237 o vildagliptina).

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de los comprimidos sometidos a compresión directa descritos en el presente documento para el tratamiento de afecciones, tales como diabetes *mellitus* de tipo 2, artritis, obesidad, trasplante de aloinjertos, osteoporosis por calcitonina, insuficiencia cardíaca, metabolismo alterado de la glucosa, IGT (intolerancia a la glucosa), enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer y Parkinson, para modular hiperlipidemia, para modular afecciones asociadas a la hiperlipidemia o para reducir los niveles de VLDL, LDL y Lp(a), enfermedades cardiovasculares o renales, por ejemplo, miocardiopatía diabética, hipertrofia ventricular izquierda o derecha, engrosamiento hipertrófico medial en las arterias o los grandes vasos, hipertrofia de la vasculatura mesentérica, hipertrofia mesangial, trastornos neurodegenerativos y trastornos cognitivos, para producir un efecto sedante o ansiolítico, para atenuar los cambios catabólicos posquirúrgicos y las respuestas hormonales al estrés, para reducir la morbilidad tras un infarto de miocardio, el tratamiento de las afecciones relacionadas con los efectos anteriores que pueden estar mediadas por los niveles de GLP-1 o GLP-2.

60 Los siguientes ejemplos no son según las reivindicaciones:

#### Ejemplo 1

A fin de preparar el tamaño del comprimido de 25 mg (comprimido sometido a compresión directa), se prepara un tamaño de lote de 7 kg usando las cantidades correspondientes a lo siguiente por unidad: se mezclan 25 mg por unidad del

compuesto 1-[3-hidroxi-adamant-1-ilamino]-acetil]-pirrolidina-2(S)-carbonitrilo con 35,1 mg de celulosa microcristalina, 17,5 mg de lactosa anhidra y 1,6 mg de glicolato sódico de almidón. Los ingredientes se mezclan previamente entre sí en una mezcladora de cubo comercial y, a continuación, se tamizan a través de una pantalla de 500 µm u 850 µm. La mezcla se vuelve a mezclar en la mezcladora de cubo y, a continuación, se añade la cantidad necesaria del estearato de magnesio para obtener los 0,8 mg de estearato de magnesio por tamaño de comprimido de 25 mg. El mezclado en cada etapa se realiza a aproximadamente 150-450 rotaciones, para garantizar la homogeneidad de la mezcla. Despues de volver a mezclar en la mezcladora de cubo, la mezcla se puede someter a formación de comprimidos en una máquina de formación de comprimidos convencional. El peso individual de comprimido en el comprimido de 25 mg es de 80 mg. Los comprimidos que tienen 50 mg de principio activo pesan 160 mg y los comprimidos de 100 mg de principio activo pesan 320 mg, respectivamente. La mezcla es un polvo que tiene una excelente compresibilidad en el tamaño deseado del comprimido.

### Ejemplo 2

Se puede aplicar el mismo proceso que el descrito anteriormente en el Ejemplo 1 para producir el comprimido de 50 mg preferido descrito a continuación (sometido a compresión directa).

Componentes	Composición por unidad (mg)	Cantidad por lote (kg)
Sustancia farmacéutica de LAF 237	50,00	65,0
Celulosa microcristalina, PH102 (Ph. Eur., NF)	95,68	124,38
Lactosa anhidra DT (USP, Ph. Eur.)	47,82	62,17
Glicolato sodio de almidón (USP, Ph. Eur.)	4,00	5,2
Esterato de magnesio (Ph. Eur, NF)	2,50	3,25
Peso total, por comprimido o por lote	200,0	260,0

**Ejemplo 3:** Los comprimidos preparados de acuerdo con la Descripción y los Ejemplos anteriores se pueden someter a ensayo de la siguiente manera.

### 20 Métodos de evaluación de los comprimidos

1. Peso promedio de los comprimidos. Se pesan veinte comprimidos en una balanza analítica y se calcula el peso promedio de los comprimidos.
2. Resistencia a la rotura de los comprimidos (kilopondio-kp). Se someten a ensayo 5 comprimidos individualmente usando un dispositivo de ensayo de resistencia a la trituración Schleuniger y se calcula la resistencia a la rotura promedio.
3. Friabilidad (% de pérdida). Se someten 10 comprimidos, pesados con precisión, a un ensayo de friabilidad de 10 minutos usando un friabilador Roche. Los comprimidos se desempolvan, se vuelven a pesar y se calcula la pérdida de peso debida a la friabilidad como porcentaje del peso inicial.
4. Tiempo de disgrecación DT de la dispersión (el ensayo para comprimidos dispersables definido en la Farmacopea Británica, 1988, Volumen II, página 895 - BP 1988). Se someten a ensayo 6 comprimidos de acuerdo con el ensayo de la BP definido anteriormente (sin discos) para los comprimidos dispersables. Para ello, se utiliza agua a una temperatura de entre 19 y 21 °C.
5. Calidad de dispersión. De acuerdo con el ensayo de uniformidad de dispersión de la BP para comprimidos dispersables (BP 1988, Volumen II, página 895), se colocan dos comprimidos en 100 ml de agua a entre 19 y 21 °C y se dejan dispersar.

### 30 Métodos de evaluación de gránulos

1. Pérdida por secado (LOD en inglés). El contenido de humedad residual del gránulo (LOD) se puede determinar en una muestra de 3-4 g usando un analizador de humedad Computrac ajustado a 90 °C operado de acuerdo con el procedimiento del fabricante.
2. Diámetro medio en peso (WMD en inglés). Se tamiza una muestra de 10 g de gránulos durante 2 minutos con las amplitudes de pulso y tamizado adecuadas en un tamizador sónico Allen Bradley de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se usan tamices de 300 µm, 250 µm, 200 µm, 150 µm, 100 µm, 53 µm y 40 µm. El WMD se calcula a partir del porcentaje acumulativo de distribución del tamaño inferior usando un programa informático.

**Ejemplo 4:**

## Robustez de fabricación mejorada

Se lleva a cabo una evaluación preliminar de la compactibilidad en una prensa Carver usando diferentes formulaciones, así como mezclas binarias de LAF 237 con diferentes excipientes, por ejemplo, celulosa microcristalina (Avicel PH102).

Los datos demuestran que las presentes composiciones reivindicadas, al ser comprimidas con niveles crecientes de presión (fuerza de compresión), muestran un aumento sustancialmente útil en la resistencia de los comprimidos. En particular, por ejemplo, la mezcla de LAF237 y Avicel muestra un aumento sustancialmente útil de la resistencia de los comprimidos. Estos resultados indicaron que, desde el punto de vista de la compactibilidad, la celulosa microcristalina, por ejemplo, Avicel, sería un excipiente preferido para combinarse con LAF237. Con el aumento de la presión (fuerza de compresión), las presentes formulaciones reivindicadas y los intervalos seleccionados muestran un aumento sustancialmente útil de la resistencia de los comprimidos.

Se lleva a cabo un estudio de compactibilidad (D. Becker, comunicación personal) en una prensa instrumentada Korsch de estación individual con sensores de fuerza y desplazamiento en los punzones superior e inferior.

15 A partir de estos datos, se desprende claramente que es muy probable que los comprimidos de LAF237 tengan una dureza/resistencia a la trituración deficiente, a menos que se diluyan usando una carga suficiente con una excelente compactibilidad. Las presentes formulaciones reivindicadas y los intervalos seleccionados están especialmente adaptados para proporcionar la compactibilidad requerida. La celulosa microcristalina, por ejemplo, Avicel, es una buena opción como carga en este sentido.

**Ejemplo 5: Friabilidad**

La evaluación se lleva a cabo usando un instrumento Manesty Betapress con 6 ajustes diferentes: ajustes de velocidad de deformación de 66-90 rpm (63.000-86.000 TPH) y fuerza de 7,5-15 kN. Las pruebas usan un utensilio de borde biselado de cara plana (FFBE en inglés) de 9 mm de diámetro para los comprimidos de 250 mg y de 10 mm de diámetro para los comprimidos de 310 mg (se usan otros diámetros en función del peso del comprimido sometido a ensayo). El peso total de los comprimidos se seleccionó de modo que tanto los comprimidos de 9 como los de 10 mm de FFBE tuvieran 100 mg de LAF237 y un espesor de comprimido idéntico. Los resultados medidos son la friabilidad, el perfil de compresión, el perfil de velocidad de deformación y la variación de peso. El diseño del estudio y los resultados de friabilidad obtenidos a partir del estudio se usan para determinar las variables (distribución del tamaño de partícula en la formulación, peso del comprimido, espesor y peso del comprimido, contenido de agua en el comprimido, etc.) que influyen en el resultado de la dureza.

**Ejemplo 6: Tensión mecánica (distribución del tamaño de partícula)**

35 El material en el intervalo de tamaño de partícula deseado se puede producir a partir de cualquier forma de vildagliptina, por ejemplo, vildagliptina amorfa, mediante tensión mecánica. Esta tensión puede estar mediada por el impacto, el cizallamiento o la compresión. En la mayoría de los equipos de trituración disponibles en el mercado se produce una combinación de estos principios. Para la vildagliptina, se usa preferentemente un molino mecánico de impacto o de chorro. 40 El molino de impacto mecánico más preferible puede estar equipado con diferentes tipos de batidores, pantallas, revestimientos o con placas de pasadores. Para el presente proceso se usa preferentemente un molino de impacto con batidor de placas y una pantalla de hendidura de 5 \* 2,5 cm. La velocidad de impacto debe ser variable entre 20 y 100 m/s (como velocidad periférica) para adaptarse a cualquier variación entre lotes. En el presente caso, se usa una velocidad periférica del batidor de aproximadamente 40 - 50 m/s.

**REIVINDICACIONES**

1. Un comprimido farmacéutico sometido a compresión directa, en donde la dispersión comprende partículas que comprenden un inhibidor de la DPP-IV que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido y en donde
  - 5 i) al menos el 80 % de la distribución del tamaño de partícula de las partículas que comprenden (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido en el comprimido es entre 10  $\mu\text{m}$  y 250  $\mu\text{m}$  y al menos el 35 % de la distribución del tamaño de partícula de las partículas que comprenden (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido en el comprimido es entre 50  $\mu\text{m}$  y 150  $\mu\text{m}$ , como se mide mediante difracción láser;
  - 10 ii) el contenido de agua del comprimido es inferior al 5 % después de 1 semana a 25 °C y al 60 % de humedad ambiental; y
  - 15 iii) la relación entre el espesor y el peso del comprimido es de 0,002 a 0,06 mm/mg.
2. El comprimido farmacéutico sometido a compresión directa de la reivindicación 1, en donde el comprimido comprende entre 20 mg y 120 mg de (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 20 3. El comprimido farmacéutico sometido a compresión directa de la reivindicación 1, en donde el comprimido comprende entre 25 mg y 100 mg de (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 25 4. El comprimido farmacéutico sometido a compresión directa de cualquier reivindicación anterior, que comprende (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina y un diluyente farmacéuticamente aceptable, en donde la relación del peso de (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina, sobre una base de peso en seco, respecto al peso del diluyente en el comprimido es de 0,5 a 0,25.
- 30 5. El comprimido farmacéutico sometido a compresión directa de la reivindicación 4, en donde la relación del peso de (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina, sobre una base de peso en seco, respecto al peso del diluyente en el comprimido es de 0,4 a 0,28.
- 35 6. El comprimido farmacéutico sometido a compresión directa de cualquier reivindicación anterior, en donde la relación entre el espesor y el peso del comprimido es de 0,01 a 0,03 mm/mg.
7. El comprimido farmacéutico sometido a compresión directa de cualquier reivindicación anterior, en donde el comprimido comprende (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido, celulosa microcristalina, lactosa, glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio.
- 40 8. El comprimido farmacéutico sometido a compresión directa de cualquier reivindicación anterior, en donde el comprimido comprende celulosa microcristalina.