



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0616694-6 B1



(22) Data do Depósito: 25/09/2006

(45) Data de Concessão: 10/03/2020

(54) Título: PROCESSO PARA PREPARAR COMPRIMIDO FARMACÊUTICO COM 80 E 96% EM PESO COM BASE NO PESO SECO DE VILDAGLIPTINA E METFORMINA OU SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS

(51) Int.Cl.: A61K 31/155; A61K 31/40; A61P 3/10; A61K 9/20; A61K 9/48; (...).

(30) Prioridade Unionista: 29/09/2005 US 60/722,624.

(73) Titular(es): NOVARTIS AG.

(72) Inventor(es): YATINDRA JOSHI; JAMES KOWALSKI; ALAN EDWARD ROYCE; JAY PARTHIBAN LAKSHMAN; WEI-QIN TONG; MADHAV VASANTHAVADA.

(86) Pedido PCT: PCT US2006037198 de 25/09/2006

(87) Publicação PCT: WO 2007/041053 de 12/04/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 28/03/2008

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, COMPRIMIDO E PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DOS MESMOS. Esta invenção refere-se a uma formulação compreendendo um inibidor da dipeptidilpeptidase IV (DPP-IV), de preferência vildagliptina e metformina, a comprimidos compreendendo essas formulações e a processos para sua preparação.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"PROCESSO PARA PREPARAR COMPRIMIDO FARMACÊUTICO COM 80 E 96% EM PESO COM BASE NO PESO SECO DE VILDAGLIPTINA E METFORMINA OU SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS".

[0001] Esta invenção refere-se a uma formulação compreendendo um inibidor da dipeptidilpeptidase IV (DPP-IV), de preferência vildagliptina e metformina, a comprimidos compreendendo essas formulações e a processos para sua preparação.

[0002] Metformina é amplamente prescrita para reduzir a glicose sangüínea em pacientes com NIDDM e é comercializada em concentrações de 500, 750, 850 e 1.000 mg. Entretanto, porque é um fármaco de curta ação, metformina requer uma dosagem duas ou três vezes ao dia (comprimido de 500 - 850 mg 2-3/dia ou 1.000 mg duas vezes ao dia com refeições). O agente anti-hiperglicêmico de biguanida metformina apresentado na patente norte-americana nº 3.174.901 é atualmente comercializado nos Estados Unidos na forma de seu sal cloridrato (Glucophage®), Bristol-Myers Squibb Company). A preparação de metformina (dimetildiguanida) e seu sal cloridrato é o estado da técnica e foi primeiro apresentada por Emil A. Werner e James Bell, J. Chem. Soc. 121, 1922, 1790-1794. A metformina pode ser administrada, por exemplo, na forma comercializada sob as marcas GLUCOPHAGE®.

[0003] A metformina aumenta a sensibilidade à insulina em tecidos periféricos dos hospedeiros. A metformina também está envolvida na inibição da absorção de glicose pelo intestino, supressão de gliconeogênese hepática e inibição da oxidação de ácidos graxos. Regimes de dosagem adequados de metformina incluem doses unitárias de 500 mg duas a três vezes ao dia e podem se acumular até cinco vezes ao dia ou 850 mg uma ou duas vezes ao dia. [Martindale, The Complete Drug Reference.

[0004] O termo "metformina", conforme aqui empregado, refere-se a metformina ou seu sal farmaceuticamente aceitável, como o sal cloridrato, o sal fumarato de metformina (2:1) e o sal succinato de metformina (2:1), conforme expostos no Pedido norte-americano nº de série 09/262.526, depositado em 4 de março de 1999, o sal bromidrato, o p- clorofenóxi acetato ou o embonato, e outros sais conhecidos de metformina de ácidos carboxílicos mono e dibásicos, incluindo aqueles apresentados na patente norte-americana nº 3.174.901, todos coletivamente chamados de metformina. É preferível que a metformina aqui empregada seja o sal cloridrato de metformina, a saber, aquele comercializado como GLUCOPHAGE-D ou GLUCOPHAGE XR (marca da Bristol-Myers Squibb Company).

[0005] No presente contexto, "um inibidor de DPP-IV", "metformina", "uma glitazona" ou qualquer glitazona específica, como "pioglitazona", "rosiglitazona", também pretende compreender qualquer de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, sua forma cristalina, hidrato, solvato, diastereoisômero ou enantiômero.

[0006] Os compostos inibidores de DPP-IV preferidos aos quais esta invenção se refere principalmente são descritos abaixo:

[0007] No presente contexto, "um inibidor de DPP-IV" também pretende compreender seus metabólitos ativos e pró-fármacos, como metabólitos ativos e pró-fármacos de inibidores de DPP-IV. Um "metabólito" é um derivado ativo de um inibidor de DPP-IV produzido quando o inibidor de DPP-IV é metabolizado. Um "pró-fármaco" é um composto que seja metabolizado em um inibidor de DPP-IV ou seja metabolizado no(s) mesmo(s) metabólito(s) que um inibidor de DPP-IV.

[0008] Inibidores de DPP-IV são conhecidos na técnica. Por exemplo, inibidores de DPP-IV são, em cada caso, genérica e especificamente apresentados, por exemplo, Nos WO 98/19998, DE

19616 486 A1, WO 00/34241, WO 95/15309, WO 01/72290, WO 01/52825, WO 9310127, WO 9925719, WO 9938501, WO 9946272, WO 9967278 e WO 9967279.

[0009] Inibidores de DPP-IV preferidos são descritos nos seguintes pedidos de patentes: WO 02053548, particularmente os compostos 1001 a 1293 e exemplos 1 a 124, WO 02067918, particularmente os compostos 1.000 a 1278 e 2001 a 2159, WO 02066627, particularmente os exemplos descritos, WO 02/068420, particularmente todos os compostos especificamente relacionados nos exemplos I a LXIII e os análogos correspondentes descritos, compostos igualmente preferidos sendo os 2(28), 2(88), 2(119), 2(136), descritos na tabela que relata IC₅₀, WO 02083128, especificamente os exemplos 1 a 13, US 2003096846, particularmente os compostos especificamente descritos, WO 2004/037181, particularmente os exemplos 1 a 33 e os compostos das reivindicações 3 a 5, WO 0168603, particularmente os compostos dos exemplos 1 a 109, EP1258480, particularmente os compostos dos exemplos 1 a 60, WO 0181337, particularmente os exemplos 1 a 118, WO 02083109, particularmente os exemplos 1A a 1D, WO 030003250, particularmente os compostos dos exemplos 1 a 166, mais preferivelmente 1 a 8, WO 03035067, particularmente os compostos descritos nos exemplos, WO 03/035057, particularmente os compostos descritos nos exemplos, US2003216450, particularmente os exemplos 1 a 450, WO 99/46272, particularmente os compostos das reivindicações 12, 14, 15 e 17, WO 0197808, particularmente os compostos da reivindicação 2, WO 03002553, particularmente os compostos dos exemplos 1 a 33, WO 01/34594, particularmente os compostos descritos nos exemplos 1 a 4, WO 02051836, particularmente os exemplos 1 a 712, EP1245568, particularmente os exemplos 1 a 7, EP1258476, particularmente os exemplos 1 a 32, US

2003087950, particularmente os exemplos descritos, WO 02/076450, particularmente os exemplos 1 a 128, WO 03000180, particularmente os exemplos 1 a 162, WO 03000181, particularmente os exemplos 1 a 66, WO 03004498, particularmente os exemplos 1 a 33, WO 0302942, particularmente os exemplos 1 a 68, US 6482844, particularmente os exemplos descritos, WO 0155105, particularmente os compostos relacionados nos exemplos 1 e 2, WO 0202560, particularmente os exemplos 1 a 166, WO 03004496, particularmente os exemplos 1 a 103, WO 03/024965, particularmente os exemplos 1 a 54, WO 0303727, particularmente os exemplos 1 a 209, WO 0368757, particularmente os exemplos 1 a 88, WO 03074500, particularmente os exemplos 1 a 72, exemplos 4.1 a 4.23, exemplos 5.1 a 5.10, exemplos 6.1 a 6.30, exemplos 7.1 a 7.23, exemplos 8.1 a 8.10, exemplos 9.1 a 9.30, WO 02038541, particularmente os exemplos 1 a 53, WO 02062764, particularmente os exemplos 1 a 293, de preferência o composto do exemplo 95 (cloridrato de 2-{{3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2 diidro-6-isoquinolinil}óxi} acetamida), WO 02308090, particularmente os exemplos 1-1 a 1-109, exemplos 2-1 a 2-9, exemplo 3, exemplos 4-1 a 4-19, exemplos 5-1 a 5-39, exemplos 6-1 a 6-4, exemplos 7-1 a 7-10, exemplos 8-1 a 8-8, exemplos 7-1 a 7-7 da página 90, exemplos 8-1 a 8-59 das páginas 91 a 95, exemplos 9-1 a 9-33, exemplos 10-1 a 10-20, US 2003225102, particularmente os compostos 1 a 115, compostos dos exemplos 1 a 121, de preferência compostos a) a z), aa) a az), ba) a bz), ca) a cz) e da) a dk), WO 0214271, particularmente os exemplos 1 a 320 e US 2003096857, WO 2004/052850, particularmente os compostos especificamente descritos, como os exemplos 1 a 42 e compostos da reivindicação 1, DE 102 56 264 A1, particularmente os compostos descritos, como os exemplos 1 a 181 e os compostos da reivindicação 5, WO 04/076433, particularmente os compostos especificamente

descritos, como os relacionados na tabela A, de preferência os compostos relacionados na tabela B, de preferência os compostos I a XXXXVII, ou compostos das reivindicações 6 a 49, WO 04/071454, particularmente os compostos especificamente descritos, por exemplo, compostos 1 a 53 ou compostos das tabelas Ia a If, ou compostos das reivindicações 2 a 55, WO 02/068420, particularmente os compostos especificamente descritos, como os compostos I a LXIII ou Exemplo I e análogos 1 a 140 ou Exemplo 2 e análogos 1 a 174 ou Exemplo 3 e análogos 1, ou Exemplo 4 a 5, ou Exemplo 6 e análogos 1 a 5, ou Exemplo 7 e análogos 1-3, ou Exemplo 8 e análogo 1, ou Exemplo 9, ou Exemplo 10 e análogos 1 a 531, também sendo preferidos compostos da reivindicação 13, WO 03/000250, particularmente os compostos especificamente descritos, como os compostos 1 a 166, de preferência compostos dos exemplos 1 a 9, WO 03/024942, particularmente os compostos especificamente descritos, como os compostos 1 a 59, compostos da tabela 1 (1 a 68), compostos das reivindicações 6, 7, 8, 9, WO 03024965, particularmente os compostos especificamente descritos, como os compostos 1 a 54, WO 03002593, particularmente os compostos especificamente descritos, como os compostos da tabela 1 ou das reivindicações 2 a 15, WO 03037327, particularmente os compostos especificamente descritos, como os compostos dos exemplos 1 a 209 WO 03/000250, particularmente os compostos especificamente descritos, como os compostos 1 a 166, de preferência compostos dos exemplos 1 a 9, WO 03/024942, particularmente os compostos especificamente descritos, como os compostos 1 a 59, compostos da tabela 1 (1 a 68), compostos das reivindicações 6, 7, 8, 9, WO 03024965, particularmente os compostos especificamente descritos, como os compostos 1 a 54, WO 03002593, particularmente os compostos especificamente descritos, como os compostos da tabela 1 ou das reivindicações 2 a 15, WO03037327,

particularmente os compostos especificamente descritos, como os compostos dos exemplos 1 a 209, WO 0238541, WO 0230890, Pedido norte-americano nº de série 09/788.173, depositado em 16 de fevereiro de 2001 (documento do procurador LA50), particularmente os exemplos descritos, WO99/38501, particularmente os exemplos descritos, WO99/46272, particularmente os exemplos descritos e DE19616 486 A1, particularmente val-pyr, val-tiazolidida, isoleucil-tiazolidida, isoleucil-pirrolidida e sais fumarato de isoleucil-tiazolidida e isoleucil-pirrolidida, WO 0238541, particularmente os compostos especificamente descritos, como os compostos dos exemplos 1 a 53, WO 03/002531, particularmente os compostos especificamente descritos de preferência os compostos relacionados nas páginas 9 a 13, mais preferivelmente os compostos dos exemplos 1 a 46 e, ainda mais preferivelmente, os composto do exemplo 9, patente norte-americana nº 6.395.767, de preferência os compostos dos exemplos 1 a 109, mais preferivelmente o composto do exemplo 60.

[00010] Inibidores de DPP-IV preferidos adicionais incluem os exemplos específicos apresentados nas patentes norte-americanas números 6124305 e US 6107317, nos Pedidos de Patentes Internacionais, Números de Publicação WO 9819998, WO 95153 09 e WO 9818763; como 1[2- [(5 cianopiridin-2-il)aminoetilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina e (2S)- 1-[(2S)-2 amino-3,3-dimetilbutanoil]-2-pirrolidinacarbonitrila.

[00011] O WO 9819998 apresenta N-(glicil N'-substituída)-2-ciano pirrolidinas, em particular 1-[2-[5-cianopiridin-2-il] amino]- etilamino] acetil-2-ciano- (S)- pirrolidina. Compostos preferidos descritos no WO03/002553 são relacionados nas páginas 9 a 11 e são incorporados no presente pedido por referência. O pedido de patente publicado WO 0034241 e a patente publicada US 6110949 apresentam adamantil-amino-acetil-2-ciano pirrolidinas N-substituídas

e N-(glicil substituída)-4-ciano pirrolidinas, respectivamente. Inibidores de DPP-IV de interesse são particularmente aqueles citados nas reivindicações 1 a 4. Em particular, esses pedidos descrevem o composto 1-[(3-hidróxi-1-adamantil) amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina (também conhecido como LAF237).

[00012] O WO 9515309 apresenta aminoácido 2- cianopirrolidina amidas como inibidores de DPP-IV, e o WO 9529691 apresenta derivados peptídica de diésteres de ácidos alfa-aminoalquilfosfônicos, particularmente aqueles com prolina ou estruturas relacionadas. Inibidores de DPP-IV de interesse são particularmente aqueles citados nas Tabelas 1 a 8. No WO 01/72290, inibidores de DPP-IV de interesse são particularmente aqueles citados no exemplo 1 e nas reivindicações 1, 4 e 6. O WO 9310127 apresenta ésteres borônicos de prolina utilizáveis como inibidores de DPP-IV. Inibidores de DPP-IV de interesse são particularmente aqueles citados nos exemplos 1 a 19. O pedido de patente publicado WO 9925719 apresenta sulfostina, um inibidor de DPP-IV preparado por cultura de um microorganismo *Streptomyces*. O WO 9938501 apresenta anéis heterocíclicos de 4 a 8 elementos N-substituídos. Inibidores de DPP-IV de interesse são particularmente aqueles citados nas reivindicações 15 a 20.

[00013] O WO 9946272 apresenta compostos fosfóricos como inibidores de DPP-IV. Inibidores de DPP-IV de interesse são particularmente aqueles citados nas reivindicações 1 a 23.

[00014] Outros inibidores de DPP-IV preferidos são os compostos de fórmula I, II ou III apresentados no pedido de patente WO 03/057200 nas páginas 14 a 27. Inibidores de DPP-IV mais preferidos são os compostos especificamente descritos nas páginas 28 e 29.

[00015] Os pedidos de patentes publicados WO 9967278 e WO 9967279 apresentam pró-fármacos de DPP-IV e inibidores da forma A-B-C, em que C é um inibidor estável ou instável de DPP-IV.

[00016] De preferência, a N-peptidil-O-aroil hidroxilamina é um composto de fórmula VII

(VII)

em que

j é 0, 1 ou 2;

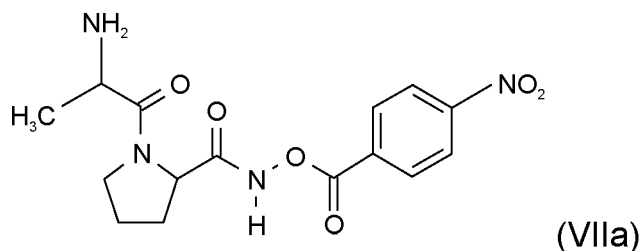
R_{ε1} representa a cadeia colateral de um aminoácido natural;

e

R₂ representa alcóxi inferior, alquila inferior, halogênio ou nitro;

ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

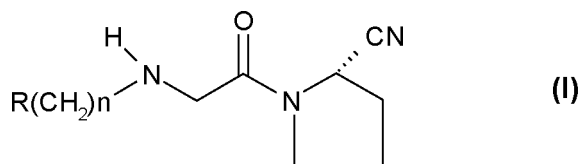
[00017] Em uma modalidade muito preferida da invenção, a N-peptidil-O-aroil hidroxilamina é um composto de fórmula VIIa



ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

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

[00018] Mais preferivelmente, os inibidores são N-(glicil substituída)-2-cianopirrolidinas de fórmula (I)



em que

R é adamantila substituída; e

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

[00019] O termo "adamantila substituída" se refere a adamantila, isto é, 1- ou 2-adamantila, substituída por um ou mais, por exemplo, dois substituintes selecionados de alquila, $-OR_1$ ou $-NR_2R_3$, em que R_1 , R_2 e R_3 são independentemente hidrogênio, alquila, (C_1 - C_8 alcanoíla), carbamila ou $-CO-NR_4R_5$, em que R_4 e R_5 são independentemente alquila, arila não substituída ou substituída, e em que um de R_4 e R_5 é, além disso, hidrogênio, ou R_4 e R_5 representam juntos C_2 - C_7 alquilenos.

[00020] O termo "arila", de preferência, representa fenila. Fenila substituída é, de preferência, fenila substituída por um ou mais, por exemplo, dois, substituintes selecionados de, por exemplo, alquila, alcóxi, halogênio e trifluorometila.

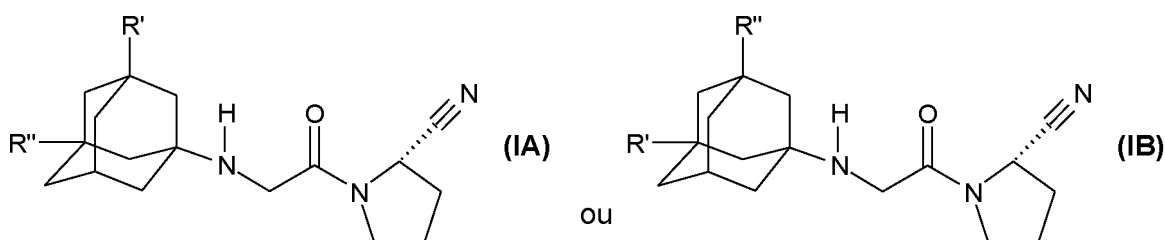
[00021] O termo "alcóxi" se refere a alquil-O-.

[00022] O termo "halogênio" ou "halo" se refere a flúor, cloro, bromo e iodo.

[00023] O termo "alquilenos" se refere a uma ponte de cadeia linear de 2 a 7 átomos de carbono, de preferência de 3 a 6 átomos de carbono, mais preferivelmente 5 átomos de carbono.

[00024] Um grupo preferido de compostos da invenção são os compostos de fórmula (I), em que o substituinte na adamantila está ligado a uma cabeça de ponte ou a um metileno adjacente a uma cabeça de ponte. Em compostos de fórmula (I) em que a fração glicil-2-cianopirrolidina está ligada a uma cabeça de ponte, o substituinte R' na adamantila é, de preferência, 3-hidróxi. Em compostos de fórmula (I) em que a fração glicil-2-cianopirrolidina está ligada a um metileno adjacente a uma cabeça de ponte, o substituinte R' na adamantila é, de preferência, 5-hidróxi.

[00025] A presente invenção se refere particularmente a um composto de fórmula (IA) ou (IB)



em que

R' representa hidróxi, C₁-C₇ alcóxi, C₁-C₈ alcanoilóxi ou R₅R₄N-CO-O-, em que R₄ e R₅ são independentemente C₁-C₇ alquila ou fenila que é não substituída ou substituída por um substituinte selecionado de C₁-C₇ alquila, C₁-C₇ alcóxi, halogênio e trifluorometila, e em que R₄ é, além disso, hidrogênio; ou R₄ e R₅ representam juntos C₃-C₆ alquilenos; e

R'' representa hidrogênio; ou

R' e R'' representam independentemente C₁-C₇ alquila;

em forma livre ou em forma de um sal de adição ácidos farmacologicamente aceitável.

[00026] Esses compostos inibidores de DPP-VI de fórmula (I), (IA) ou (IB) são conhecidos e estão descritos na patente norte-americana nº 6.166.063, expedida em 26 de dezembro de 2.000, e no WO 01/52825. Apresenta-se particularmente a (S)-1 -{2-[5-cianopiridin-2il)amino]etil-aminoacetil)-2-ciano- pirrolidina ou (S)-1 -[(3-hidróxi-1 adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina (LAF237). Eles podem existir em forma livre ou em forma de sal de adição ácidos. Sais farmacologicamente aceitáveis, isto é, não tóxicos e fisiologicamente aceitáveis, são preferidos, embora outros sais também sejam úteis, por exemplo, no isolamento ou purificação dos compostos desta invenção. Embora os sais de adição ácidos preferidos sejam os cloridratos, sais de ácido metanossulfônico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, láctico e acético também podem ser utilizados.

[00027] Inibidores de DPP-IV preferidos são aqueles descritos por

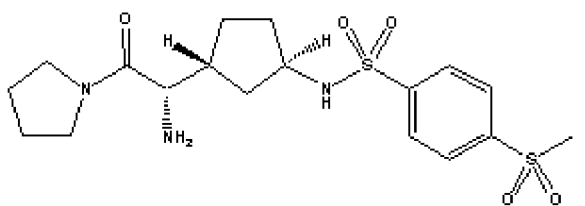
Mona Patel e col. (Expert Opinion Investig Drugs. 2003 Apr;12(4):623-33) no parágrafo 5, particularmente P32/98, K-364, FE-999011, BDPX, NVP-DDP-728 e outros, essa publicação sendo aqui incorporada por referência, particularmente os inibidores de DPP-IV descritos.

[00028] FE-999011 é descrito no pedido de patente WO 95/15309 página 14, como composto nº 18.

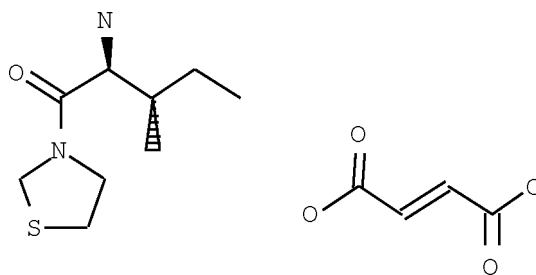
[00029] Outros inibidor preferido é o composto BMS-477118 apresentado na Patente norte-americana nº 6.395.767 (composto do exemplo 60) também conhecido como (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxitriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1-oxoetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrila, benzoato (1:1), conforme representado na Fórmula M do pedido de patente WO 2004/052850 na página 2, e a base livre correspondente, (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidróxi-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1-oxoetil]-2-azabicyclo-[3.1.0]hexano-3-carbonitrila (M') e seu monoidrato (M'') conforme representado na Fórmula M do pedido de patente WO 2004/052850 na página 3. O composto BMS-477118 também é conhecido como saxagliptina.

[00030] Outro inibidor preferido é o composto GSK23A apresentado em WO 03/002531 (exemplo 9) também conhecido como cloridrato de (2S,4S)- 1-((2R)-2-Amino-3-[(4-metoxibenzil)sulfonil]-3-metilbutanoil)-4-fluoropirro-lidina-2-carbonitrila.

[00031] Outros inibidores de DPP-IV da invenção muito preferidos são descritos no pedido de patente internacional WO 02/076450 (particularmente os exemplos 1 a 128) e por Wallace T. Ashton (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 859-863) particularmente o composto 1 e os compostos relacionados nas tabelas 1 e 2. O composto preferido é o composto 21e (tabela 1) de fórmula



[00032] P32/98 ou P3298 (número CAS: 251572-86-8) também conhecido como 3-[(2S,3S)-2-amino-3-metil-1-oxopentil]tiazolidina pode ser usado como mistura de 3-[(2S,3S)-2-amino-3-metil-1-oxopentil]tiazolidina e (2E)-2-butenodioato (2:1), conforme mostrado abaixo:



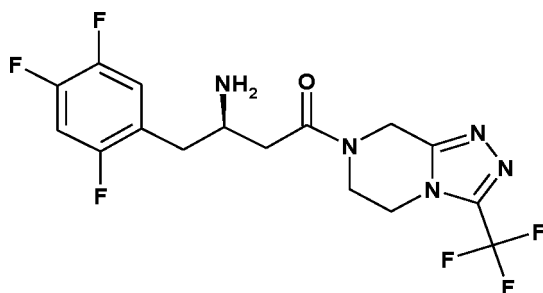
e é descrito no WO 99/61431 e também em Diabetes 1998, 47, 1253-1258, em nome de Probiobrug, e também o composto P 93/01 descrito pela mesma companhia.

[00033] Outros inibidores de DPP-IV preferidos são os compostos apresentados no pedido de patente WO 02/083128, como nas reivindicações 1 a 5. Os inibidores de DPP-IV mais preferidos são os compostos especificamente descritos pelos exemplos 1 a 13 e as reivindicações 6 a 10.

[00034] Outros inibidores de DPP-IV preferidos são descritos nos pedidos de patentes WO 2004/037169, particularmente aqueles descritos nos exemplos 1 a 48, e WO 02/062764, particularmente os exemplos descritos de 1 a 293, ainda mais preferidos são os compostos 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-diidro-6-isoquinolinacarboxamida e 2-{[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-diidro-6-isoquinolil]óxi}acetamida descritos na página 7 e também no pedido de patente WO2004/024184, particularmente nos exemplos

de referência 1 a 4.

[00035] Outros inibidores de DPP-IV preferidos são descritos no pedido de patente WO 03/004498, particularmente os exemplos 1 a 33 e, mais preferivelmente, o composto da fórmula



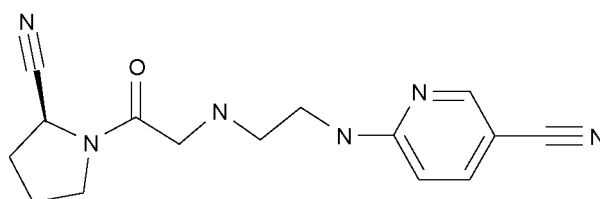
MK-0431

descrito pelo exemplo 7 e também conhecido como MK-0431 ou Sitagliptina.

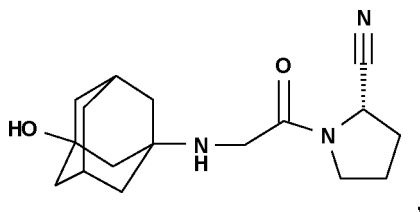
[00036] Inibidores de DPP-IV preferidos também são descritos no pedido de patente WO 2004/037181, particularmente os exemplos 1 a 33, mais preferivelmente os compostos descritos nas reivindicações 3 a 5.

[00037] Inibidores de DPP-IV preferidos são adamantil-amino-acetil-2-ciano pirrolidinas N-substituídas, N (glicil substituído)-4-ciano pirrolidinas, N- (glicil N'-substituída)-2-cianopirrolidinas, N-aminoacil tiazolidinas, N-aminoacil pirrolidinas, L-allo-isoleucil tiazolidina, L-treo-isoleucil pirrolidina e L-allo-isoleucil pirrolidina, 1-[2-[(5-cianopiridin-2-il) amino] etilamino] acetil-2-ciano- (S)-pirrolidina e seus sais farmacêuticos.

[00038] São particularmente preferidos dicloridrato de 1-{2-[(5-cianopiridin-2-il) amino] etilamino} acetil-2 (S)- ciano-pirrolidina (DPP728), de fórmula



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



e L-treo-isoleucil tiazolidina (código do composto de acordo com Probiodrug: P32/98 conforme acima descrito), MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-diidro-6-isoquinolinacar-boxamida e 2-[[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-diidro-6-isoquinolil] óxi} acetamida e, opcionalmente em qualquer caso, seus sais farmacêuticos.

[00039] DPP728 e LAF237 são compostos muito preferidos e são especificamente apresentados no Exemplo 3 do WO 98/19998 e no Exemplo 1 de WO 00/34241, respectivamente. O inibidor de DPP-IV P32/98 (veja acima) é especificamente descrito em Diabetes 1998, 47, 1253-1258. DPP728 e LAF237 podem ser formulados conforme descrito na página 20 de WO 98/19998 ou em WO 00/34241. As formulações preferidas para a administração de LAF237 são descritas no pedido provisório norte-americano nº 60/604274.

[00040] São particularmente preferidos inibidores de DPP-IV ativos por via oral.

[00041] Em cada caso, em particular nas reivindicações de composto e nos produtos finais dos exemplos operacionais, a matéria dos produtos finais, as preparações farmacêuticas e as reivindicações são aqui incorporadas no presente pedido por referência às publicações ou pedidos de patentes aqui mencionados.

[00042] Os compostos inibidores de DPP-IV, por exemplo, aqueles de fórmula (I), e seus sais de adição ácidos farmacêuticamente

aceitáveis correspondentes, podem ser combinados com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis e, opcionalmente, um ou mais adjuvantes farmacêuticos convencionais e administrados por via enteral, por exemplo, por via oral, na forma de comprimidos, cápsulas, caplets e outras, ou parenteral, por exemplo, intravenosa, na forma de soluções ou suspensões injetáveis estéreis. As composições enterais e parenterais podem ser preparadas por meios convencionais.

[00043] Os compostos inibidores de DPP-IV, por exemplo, aqueles de fórmula (I), e seus sais de adição ácidos farmacêuticamente aceitáveis correspondentes, podem ser formulados em composições farmacêuticas enterais e parenterais contendo uma quantidade da substância ativa que seja eficaz para o tratamento de condições mediadas por inibição de DPP-IV, essas composições em forma de dosagem unitária e essas composições compreendendo um veículo farmacêuticamente aceitável.

[00044] Os compostos inibidores de DPP-IV, por exemplo, aqueles de fórmula (I), incluindo aqueles de cada um de seus sub-âmbitos e cada um dos exemplos, podem ser administrados em forma enantiomericamente pura, por exemplo, >98%, de preferência >99%; ou juntamente com o enantiômero R, por exemplo, em forma racêmica. As faixas de dosagem acima se baseiam nos compostos de fórmula (I), excluindo a quantidade do enantiômero R.

[00045] Em vista de sua capacidade de inibir DPP-IV, os compostos inibidores de DPP-IV, por exemplo, aqueles de fórmula (I), e seus sais de adição ácidos farmacêuticamente aceitáveis correspondentes, são utilizáveis no tratamento de condições mediadas por inibição de DPP-IV. Com base nisso e em achados na literatura, espera-se que os compostos aqui apresentados sejam utilizáveis no tratamento de condições, como diabetes melito não dependente de insulina, artrite, obesidade, transplante de aloenxerto e osteoporose por calcitonina.

Além disso, com base nas funções dos peptídios do tipo glucagon, como GLP-1 e GLP-2, e sua associação com a inibição de DPP-IV, espera-se que os compostos aqui apresentados sejam utilizáveis, por exemplo, para produzir um efeito sedativo ou ansiolítico, ou para atenuar alterações catabólicas pós-cirúrgicas e respostas hormonais ao estresse, ou para reduzir a mortalidade e a morbidade após infarto do miocárdio, ou no tratamento de condições relacionadas aos efeitos acima que possam ser mediados por níveis de GLP-1 e/ou GLP-2.

[00046] Mais especificamente, por exemplo, os compostos inibidores de DPP-IV, por exemplo, aqueles de fórmula (I), e seus sais de adição ácidos farmacêuticamente aceitáveis correspondentes, melhoram a resposta precoce à insulina em um desafio com glicose oral e, conseqüentemente, são utilizáveis no tratamento de diabetes melito não dependente de insulina.

[00047] Os compostos inibidores de DPP-IV, particularmente os compostos de fórmula I, IA ou IB, utilizáveis nesta invenção são higroscópicos, apresentam problemas de estabilidade e não são inerentemente compactáveis. Conseqüentemente, há necessidade de apresentar uma composição de livre escoamento e coesiva capaz de ser comprimida em comprimidos fortes, com um perfil de dissolução *in vitro* aceitável e boa estabilidade dos ingredientes ativos. Os comprimidos podem ser definidos como formas farmacêuticas de dosagem sólidas contendo substâncias medicamentosas com ou sem cargas adequadas. São produzidos por compressão ou compactação de uma formulação contendo o ingrediente ativo e certos excipientes selecionados para auxiliar no processamento e para melhorar as propriedades do produto. Os comprimidos podem ser revestidos ou não revestidos e são feitos com materiais pulverulentos cristalinos. Podem incluir vários diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes, agentes de deslizamento e, em muitos casos, corantes. Os excipientes

usados são classificados de acordo com a função que desempenham. Por exemplo, um agente de deslizamento pode ser usado para melhorar o escoamento da mistura em pó na tremonha e para a matriz de comprimido.

[00048] Houve um uso disseminado de comprimidos desde a última parte do século XIX, e a maior parte das formas de dosagem farmacêutica são comercializadas como comprimidos. As principais razões da popularidade do comprimido como forma de dosagem são a simplicidade, baixo custo e velocidade de produção. Outras razões incluem a estabilidade do produto medicamentoso, a conveniência de embalagem, transporte e distribuição. Para o paciente ou consumidor, os comprimidos oferecem conveniência de administração, facilidade de uma dosagem precisa, pequeno tamanho, portabilidade, suavidade de sabor, facilidade de administração e aparência distintiva elegante.

[00049] Os comprimidos podem ser simples, revestidos com película ou açúcar, bisseccionados gofrados, em camadas ou de liberação prolongada. Podem ser feitos em vários tamanhos, formatos e cores. Os comprimidos podem ser engolidos, mastigados ou dissolvidos na cavidade bucal ou debaixo da língua. Podem ser dissolvidos em água para aplicação local ou tópica. Comprimidos estéreis normalmente são usados para soluções parenterais e para implante debaixo da pele.

[00050] Além dos ingredientes ativos ou terapêuticos, os comprimidos podem conter inúmeros materiais inertes conhecidos como excipientes. Podem ser classificados de acordo com o papel que desempenham no comprimido final. A composição principal inclui uma carga, aglutinante, lubrificante e agente de deslizamento. Outros excipientes que conferem características físicas ao comprimido acabado são agentes corantes e sabores, no caso de comprimidos mastigáveis. Sem excipientes, a maioria dos fármacos e ingredientes

farmacêuticos não poderia ser diretamente compactada em comprimidos. Isso é principalmente devido às propriedades de escoamento e coesivas ruins da maioria dos fármacos. Tipicamente, os excipientes são adicionados a uma formulação para conferir boas características de escoamento e compressão ao material que é comprimido. Essas propriedades são conferidas mediante etapas de pré-tratamento, como granulação a úmido, lingotagem, secagem por pulverização, esferonização ou cristalização.

[00051] Os lubrificantes são tipicamente adicionados para evitar que os materiais para compressão grudem nas punções, minimizar o atrito durante a compressão do comprimido e permitir a reação do comprimido compactado da matriz. Esses lubrificantes são comumente incluídos na mistura de comprimido final em quantidades normalmente de cerca de 1% em peso.

[00052] Outras características desejáveis dos excipientes incluem as seguintes:

- Alta compressibilidade para permitir que comprimidos fortes sejam preparados a baixas forças de compressão;
- Conferir qualidades coesivas ao material pulverulento;
- Taxa aceitável de desintegração;
- Boas propriedades de escoamento que possam melhorar o escoamento de outros excipientes na fórmula;
- Coesividade (para evitar que o comprimido esfarele durante o processamento, transporte e manipulação).

[00053] Há três processos comercialmente importantes para preparar comprimidos: granulação a úmido, compressão direta e granulação a seco (lingotagem ou compactação com rolo). O método de preparação e o tipo de excipientes são selecionados para dar à formulação de comprimido as características físicas desejadas que permitam uma rápida compressão dos comprimidos. Depois da

compressão, os comprimidos têm de ter inúmeros atributos adicionais, como aparência, dureza, capacidade de desintegração e um perfil de dissolução aceitável. A escolha das cargas e outros excipientes dependerá das propriedades químicas e físicas do fármaco, do comportamento da mistura durante o processamento e das propriedades dos comprimidos finais. Estudos de pré-formulação são feitos para determinar a compatibilidade química e física do componente ativo com os excipientes propostos.

[00054] As propriedades do fármaco, suas formas de dosagem e a economia da operação determinarão a seleção do melhor processo para compressão. Genericamente, tanto a granulação a úmido, quanto a compressão direta são usadas no desenvolvimento de um comprimido.

[00055] O método de granulação a seco pode ser usado quando um dos constituintes, o fármaco ou o diluente, tem propriedades coesivas suficientes para ser comprimido. O método consiste na misturação, lingotagem dos ingredientes, peneiração a seco, lubrificação e compressão.

[00056] O método de granulação a úmido é usado para converter uma mistura em pó em grânulos com propriedades adequadas de escoamento e coesivas para compressão. O procedimento consiste na misturação dos pós em um misturador adequado, seguido pela adição da solução de granulação sob cisalhamento aos pós misturados, para se obter uma granulação. A massa úmida é, então, peneirada através de uma peneira adequada e secada por secagem em bandeja ou secagem em leito fluidizado. Alternativamente, a massa úmida pode ser secada e passada através de um moinho. O processo global inclui a pesagem, misturação do pó seco, granulação a úmido, secagem, moagem, misturação do lubrificante e compressão.

[00057] Em geral, pós não têm propriedades adesivas ou coesivas

suficientes para formar grânulos duros e fortes. Normalmente, um aglutinante é necessário para ligar as partículas de pó entre si, devido às propriedades coesivas ruins da maioria dos pós. Fármacos sensíveis ao calor e à umidade normalmente não podem ser fabricados usando-se granulação a úmido. O grande número de etapas de processamento e o tempo de processamento são problemas devido ao alto nível dos custos de fabricação. Também se sabe que a granulação a úmido reduz a compressibilidade de alguns excipientes farmacêuticos, como celulose microcristalina.

[00058] A compressão direta é considerada como um processo relativamente rápido, em que os materiais pulverulentos são comprimidos diretamente, sem alterar as propriedades físicas e químicas do fármaco. O(s) ingrediente(s) ativo(s), os excipientes de compressão direta e outras substâncias auxiliares, como um agente de deslizamento e lubrificante são misturados em um misturador de invólucro duplo ou aparelho de baixo cisalhamento similar, antes de serem compactados em comprimidos. Acredita-se que esse tipo de misturação seja essencial para preparar formas de dosagem "farmaceuticamente aceitáveis". Alguns cientistas farmacêuticos acreditam que a maneira pela qual um lubrificante é adicionado a uma formulação tem de ser cuidadosamente controlada. Portanto, lubrificantes normalmente são adicionados a uma granulação por misturação suave. Também se acredita que uma misturação prolongada de um lubrificante com uma granulação possa afetar materialmente a dureza e o tempo de desintegração dos comprimidos resultantes. Uma misturação excessiva dos lubrificantes com os ingredientes granulados pode causar impermeabilização do grânulo e reduzir a dureza do comprimido ou a resistência do comprimido compactado. Por essas razões, condições de misturação de alto cisalhamento não são usadas para preparar formas de dosagem de

compressão direta.

[00059] As vantagens da compressão direta incluem uniformidade de misturação, poucas etapas de fabricação envolvidas, isto é, o processo global envolve a pesagem dos pós, misturação e compressão, portanto, menor custo; eliminação do calor e umidade, boa dissociação de partícula e estabilidade física.

[00060] Fabricantes farmacêuticos prefeririam usar técnicas de compressão direta, em vez de métodos de granulação a úmido ou a seco, por causa do rápido tempo de processamento e das vantagens de custo. Entretanto, a compressão direta normalmente é limitada àquelas situações em que o fármaco ou ingrediente ativo tem as características físicas requeridas para formar comprimidos farmaceuticamente aceitáveis. Entretanto, um ou mais excipientes freqüentemente têm de ser combinados com o ingrediente ativo antes de o método de compressão direta poder ser usado, pois muitos ingredientes não têm as propriedades necessárias. Como cada excipiente adicionado à formulação aumenta o tamanho de comprimido do produto final, os fabricantes freqüentemente estão limitados ao uso do método de compressão direta em formulações contendo uma baixa dose do ingrediente ativo por comprimido compactado.

[00061] Uma forma de dosagem sólida contendo um fármaco de alta dose, isto é, o próprio fármaco compreende uma parte substancial do peso do comprimido compactado total, somente poderia ser diretamente comprimida se o próprio fármaco tivesse características físicas suficientes, por exemplo, coesividade, para que os ingredientes fossem diretamente comprimidos e se o fármaco fosse apropriadamente formulado.

[00062] Para um exemplo, o inibidor de DPP-IV, por exemplo, aqueles de fórmula (I), é considerado como um fármaco de alta dose.

A maioria das formulações de comprimidos incluem uma faixa de 70 - 85% em peso de inibidor de DPP-IV por comprimido. Esse fármaco de alta dose, combinado com suas características físicas razoavelmente ruins para compressão direta, não permitiu a compressão direta como um método para preparar o comprimido final. Além disso, os ingredientes ativos têm baixa estabilidade na presença de água, outro fator que milita contra o uso do método de granulação a úmido.

[00063] Outra limitação da compressão direta como um método de fabricação de comprimidos é o tamanho em potencial dos comprimidos compactados. Se a quantidade de ingrediente ativo for alta, pode-se escolher um formulador farmacêutico para granular a úmido o ingrediente ativo com outros excipientes para se obter um comprimido de tamanho aceitável com a quantidade desejada de ingrediente ativo. A quantidade de carga, aglutinante ou outros excipientes necessária na granulação a úmido é menor que a requerida para a compressão direta, pois o processo de granulação a úmido contribui para as propriedades físicas desejadas do comprimido.

[00064] Apesar das vantagens da compressão direta, como tempo e custos de processamento reduzidos, a granulação a úmido é amplamente usada na indústria para preparar formas de dosagem sólidas. A granulação a úmido é frequentemente preferida com relação à compressão direta, porque a granulação a úmido tem uma chance maior de superar quaisquer problemas associados às características físicas de vários ingredientes na formulação. Isso fornece um material que tem o escoamento requerido e as propriedades coesivas necessárias para se obter uma forma de dosagem sólida aceitável.

[00065] A popularidade da granulação a úmido em comparação com a compressão direta se baseia em pelo menos três vantagens. Em primeiro lugar, a granulação a úmido confere ao material a ser comprimido melhores propriedades de umectação, particularmente no

caso de substâncias medicamentosas hidrofóbicas. A adição de excipientes hidrofílicos torna a superfície do fármaco hidrofóbico mais hidrofílica, reduzindo os problemas de desintegração e dissolução. Em segundo lugar, a uniformidade de teor da forma de dosagem sólida em geral é melhorada com a granulação a úmido, porque todos os grânulos normalmente contêm a mesma quantidade de fármaco. Finalmente, evita-se a segregação do(s) fármaco(s) dos excipientes.

[00066] A segregação poderia ser um problema em potencial com a compressão direta. O tamanho e o formato das partículas que compõem o granulado a ser comprimido são otimizados mediante o processo de granulação a úmido. Isso é porque quando um sólido seco é granulado a úmido, o aglutinante "gruda" as partículas entre si, de modo que se aglomeram em grânulos esféricos.

[00067] Como há uma importante quantidade de metformina presente na formulação da invenção, o tamanho e o formato do comprimido resultante são problemáticos para uma fácil administração oral a um paciente, assim como para um fácil processo de fabricação do comprimido que atenda a todas as exigências aqui descritas. Assim, há necessidade na indústria de técnicas e formulações farmacêuticas que permitam aos fabricantes preparar comprimidos de combinação de inibidor de DPP-IV e metformina de alta dose (alta carga de fármaco). Os comprimidos de inibidor de DPP-IV e metformina de alta dose têm de atender a todas as exigências aqui relacionadas com, de preferência, um número e uma quantidade limitados de excipientes farmacêuticos para reduzir o tamanho do comprimido.

[00068] É um objetivo da invenção apresentar uma formulação compreendendo um inibidor de DPP-IV e metformina na forma de um pó para compactação de livre escoamento e coesivo, capaz de ser facilmente granulado ou compactado em um comprimido.

[00069] É um objetivo adicional da invenção apresentar um comprimido de alta carga de fármaco em forma de dosagem unitária compreendendo um inibidor de DPP-IV e metformina, com um perfil de dissolução aceitável, assim como graus aceitáveis de dureza, friabilidade e resistência a lascamento, assim como um tempo de desintegração apropriado e uma alta estabilidade dos ingredientes ativos no comprimido.

[00070] A vildagliptina é sensível à umidade e, conseqüentemente, sujeita a questões de estabilidade do produto, isto é, degradação do ingrediente ativo. Para superar esse problema, o requerente desenvolveu uma formulação (com excipientes selecionados) e um processo de compressão direta (para evitar a granulação a úmido), para se obterem comprimidos com boas propriedades, por exemplo, dureza, friabilidade e com melhor estabilidade do ingrediente ativo, mas com apenas 25% de carga de fármaco.

[00071] A metformina é tipicamente produzida por um processo de granulação a úmido com uma alta carga de fármaco e é sabidamente muito difícil de processar. Também se sabe que a compactação com rolo é inaceitável, devido às propriedades de compactação ruins, e um processo de compressão direta não é recomendado para essas formulações de alta carga de fármaco. Sabe-se que uma compressibilidade ruim e a friabilidade do comprimido são questões e, portanto, foram outra importante ênfase durante o desenvolvimento. Outros desafios identificados foram os seguintes:

- Grande quantidade de metformina, portanto, comprimidos grandes e baixa carga de fármaco LAF237.
- Processamento ruim de metformina.
- A metformina é um processo de granulação a úmido, e se sabe que a umidade é prejudicial para LAF.

[00072] Assim, há uma necessidade não atendida de fornecer aos

pacientes diabéticos um comprimido compactado compreendendo entre 25 e 100 mg de vilagliprina e e até 1.000 mg de metformina com um tamanho de comprimido aceitável, boas propriedades de comprimido, por exemplo, dureza, friabilidade e estabilidade dos ingredientes ativos.

[00073] É um objetivo adicional da invenção apresentar um comprimido em forma de dosagem unitária compreendendo um inibidor de DPP-IV e metformina, com uma alta carga de fármaco, para reduzir o tamanho do comprimido, em que os ingredientes ativo permanecem estáveis.

[00074] É um objetivo adicional da invenção apresentar um processo para a preparação de uma formulação ou comprimido compreendendo um inibidor de DPP-IV e metformina, ou, em qualquer caso, seu sal.

[00075] A presente invenção apresenta uma formulação compreendendo um inibidor de DPP-IV e metformina na forma de um pó para compactação, capaz de ser compactado em um comprimido com tamanho adequado, dureza, estabilidade, rápido desintegração e um padrão de dissolução aceitável.

[00076] Além dos ingredientes ativos, o pó para compactação contém inúmeros materiais inertes conhecidos como excipientes. Podem ser classificados de acordo com o papel que desempenho no comprimido final. A composição principal inclui cargas, aglutinantes ou diluentes, lubrificantes, desintegrantes e agentes de deslizamento. Outros excipientes que conferem características físicas ao comprimido acabado são agentes corantes e sabores, no caso de comprimidos mastigáveis. Tipicamente, os excipientes são adicionados a uma formulação para conferir boas características de escoamento e compressão ao material que é comprimido.

[00077] A formulação preferida desta invenção compreende o

seguinte: os ingredientes ativos que são o composto inibidor de DPP-IV e metformina e um aglutinante.

[00078] Exemplos de aglutinantes farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não se limitam a, amidos; celuloses e seus derivados, por exemplo, celulose microcristalina, hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose e hidroxipropilmetil celulose; sacarose; dextrose; xarope de milho; polissacarídeos; e gelatina. O aglutinante, por exemplo, pode estar presente em uma quantidade de cerca de 1% a cerca de 40% em peso da composição, de preferência de 1% a 30% ou de 1% a 25% ou de 1 % a 20%.

[00079] Opcionalmente, um, dois, três ou mais diluentes podem ser adicionados à formulação da invenção. Exemplos de cargas farmacologicamente aceitáveis e diluentes farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não se limitam a, açúcar de confeitaria, açúcar compressível, dextratos, dextrina, dextrose, lactose, manitol, celulose microcristalina, celulose em pó, sorbitol, sacarose e talco. A carga e/ou diluente, por exemplo, pode estar presente em uma quantidade de cerca de 15% a cerca de 40% em peso da composição. Os diluentes preferidos incluem celulose microcristalina, que é fabricada pela hidrólise controlada de alfa-celulose, obtida como uma polpa a partir de materiais vegetais fibrosos, com soluções de ácido mineral diluídas. Depois da hidrólise, a hidrocelulose é purificada por filtração, e a suspensão aquosa é secada por pulverização para formar partículas secas porosas de uma ampla distribuição de tamanhos. Celulose microcristalina adequada terá um tamanho de partícula médio de cerca de 20 nm a cerca de 200 nm. A celulose microcristalina é disponível em vários fornecedores. Celulose microcristalina adequada inclui Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 103, Avicel PH 105 e Avicel PH 200, fabricadas pela FMC Corporation. Particularmente preferida na prática desta invenção é a Avicel PH 102, que tem a menor área de

superfície estrutura de poros. De preferência, a celulose microcristalina está presente em uma formulação de comprimido em uma quantidade de cerca de 25% a cerca de 70% em peso. Outra faixa preferida desse material é de cerca de 30% a cerca de 35% em peso; ainda outra faixa preferida é de cerca de 30% a cerca de 32% em peso. Outro diluente é a lactose. De preferência, a lactose é triturada com um tamanho de partícula médio entre cerca de 50 µm e cerca de 500 µm antes da formulação. A lactose está presente na formulação de comprimido em uma quantidade de cerca de 5% a cerca de 40% em peso, e pode ser de cerca de 18% a cerca de 35% em peso, e, o mais preferivelmente, pode ser de cerca de 20% a cerca de 25% em peso.

[00080] Opcionalmente, um, dois, três ou mais desintegrantes podem ser adicionados à formulação da invenção. Exemplos de desintegrantes farmacêuticamente aceitáveis incluem, mas não se limitam a, amidos; argilas; celulosas; alginatos; gomas; polímeros reticulados, por exemplo, polivinil pirrolidona reticulada, carboximetilcelulose cálcica reticulada e carboximetilcelulose sódica reticulada; polissacarídeos de soja; e goma guar. O desintegrante, por exemplo, pode estar presente em uma quantidade de cerca de 2% a cerca de 20%, por exemplo, de cerca de 5% a cerca de 10%, por exemplo, cerca de 7% em peso da composição. Um desintegrante também é um componente opcional, mas útil, da formulação de comprimido. Desintegrantes são incluídos para assegurar que o comprimido tenha uma taxa aceitável de desintegração. Desintegrantes típicos incluem derivados de amido e sais de carboximetilcelulose. Amido glicolato de sódio é o desintegrante preferido para esta formulação. De preferência, o desintegrante está presente na formulação de comprimido em uma quantidade de cerca de 0% a cerca de 10% em peso, e pode ser de cerca de 1% a cerca de 4% em peso, e, o mais preferivelmente, pode ser de cerca de 1,5%

a cerca de 2,5% em peso.

[00081] Opcionalmente, um, dois, três ou mais lubrificantes podem ser adicionados à formulação da invenção. Exemplos de lubrificantes farmaceuticamente aceitáveis e agentes de deslizamento farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não se limitam a, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, amidos, talco, fosfato de cálcio tribásico, estearato de magnésio, estearato de alumínio, estearato de cálcio, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, polietileno glicol, celulose em pó e celulose microcristalina. O lubrificante, por exemplo, pode estar presente em uma quantidade de cerca de 0,1% a cerca de 5% em peso da composição; ao passo que o agente de deslizamento, por exemplo, pode estar presente em uma quantidade de cerca de 0,1% a cerca de 10% em peso. Lubrificantes são tipicamente adicionados para evitar que os materiais de comprimido grudem nas punções, minimizar o atrito durante a compactação do comprimido e permitir a remoção do comprimido compactado da matriz. Esses lubrificantes são comumente incluídos na mistura de comprimido final em quantidades normalmente menores que 1% em peso. O componente lubrificante pode ser hidrofóbico ou hidrofílico. Exemplos desses lubrificantes incluem ácido esteárico, talco e estearato de magnésio. O estearato de magnésio reduz o atrito entre a parede da matriz e a mistura de comprimido durante a compressão e ejeção dos comprimidos. Ajuda a evitar a adesão dos comprimidos às punções e matrizes. O estearato de magnésio também auxilia no escoamento do pó na tremonha e na matriz. Tem uma faixa de tamanhos de partículas de 450 - 550 microns e uma faixa de densidade de 1,00 – 1,80 g/mL. É estável e não se polimeriza dentro da mistura de comprimido. O lubrificante preferido, estearato de magnésio, também é empregado na formulação. De preferência, o lubrificante está presente na formulação de comprimido em uma quantidade de cerca de 0,25% a cerca de 6%;

também é preferido um nível de cerca de 0,5% a cerca de 4% em peso; e, mais preferivelmente, de cerca de 0,1% a cerca de 2% em peso. Outros possíveis lubrificantes incluem talco, polietileno glicol, sílica e óleos vegetais endurecidos. Em uma modalidade opcionalmente da invenção, o lubrificante não está presente na formulação, mas é pulverizado sobre as matrizes ou punções, em vez de ser adicionado diretamente à formulação.

[00082] Outras cargas ou veículos sólidos convencionais, como amido de milho, fosfato de cálcio, sulfato de cálcio, estearato de cálcio, estearato de magnésio, ácido esteárico, mono- e diestearato de glicerila, sorbitol, manitol, gelatina, gomas naturais ou sintéticas, como carboximetil celulose, metil celulose, alginato, dextrano, goma-arábica, goma karaya, goma de alfarroba, tragacanto e outras, diluentes, aglutinantes, lubrificantes, desintegradores, agentes corantes e de sabor poderiam ser opcionalmente empregados.

[00083] Exemplos adicionais de excipientes utilizáveis que podem ser opcionalmente adicionados à composição da invenção são descritos no Handbook of pharmaceutical excipients, 3ª edição, editado por A.H.Kibbe, publicado por: American Pharmaceutical Association, Washington DC, ISBN: 0-917330-96-X, ou Handbook of Pharmaceutical Excipients (4ª edição), editado por Raymond C Rowe – publicado por: Science and Practice, que são aqui incorporados por referência.

[00084] Assim, em uma primeira modalidade, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica de alta carga de fármaco compreendendo entre 50 e 98%, entre 50% e 96%, entre 60% e 98%, entre 60% e 96% ou entre 70 e 98%, entre 70% e 96%, entre 80 e 98% ou entre 80 e 96% em peso, com base no peso seco, de ingredientes ativos, em que os ingredientes ativos consistem em um inibidor de DPP-IV, de preferência vildagliptina e metformina, ou, em

cada caso, seu sal farmaceuticamente aceitável.

[00085] Em uma segunda modalidade, a invenção se refere a um comprimido de alta carga de fármaco ou comprimido diretamente compactado, compreendendo entre 50 e 98%, entre 50% e 96%, entre 60% e 98%, entre 60% e 96% ou entre 70 e 98%, entre 70% e 96%, de preferência entre 80 e 98% ou entre 80 e 96% em peso, com base no peso seco, de ingredientes ativos, em que os ingredientes ativos consistem em um inibidor de DPP-IV, de preferência vildagliptina e metformina, ou, em cada caso, seu sal farmaceuticamente aceitável.

[00086] Uma composição ou comprimido conforme acima descrito, em que a metformina está na forma de grânulos.

[00087] Uma composição ou comprimido conforme acima descrito, em que a metformina está na forma de grânulos, e em que os grânulos contêm pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[00088] Uma composição ou comprimido conforme acima descrito, em que a metformina está na forma de grânulos, e em que os grânulos contêm um aglutinante.

[00089] Uma composição ou comprimido conforme acima descrito, em que a metformina está na forma de grânulos compreendendo entre 1 e 25% de um aglutinante (1 a 25% do peso do grânulo com base no peso seco).

[00090] Um comprimido conforme aqui descrito, obtido por compressão direta dos grânulos de metformina com vildagliptina e opcionalmente pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[00091] Uma composição ou comprimido conforme acima descrito, compreendendo entre 1 e 25% de um aglutinante, de preferência entre 1 e 20% de preferência entre 1 e 12%, entre 2,9 e 11% ou entre 6,5 e 9,5% ou entre 7,5 e 17,5% ou entre 12,5 e 17,5% em peso, com base no peso seco, de um aglutinante farmaceuticamente aceitável.

[00092] Uma composição ou comprimido conforme acima descrito, compreendendo pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável adicional que seja um lubrificante, de preferência entre 0,1% e 5%, entre 0,1% e 2% ou entre 0,1% e 1,5% em peso da composição ou comprimido, ou entre 0,1% e 1% em peso da composição ou comprimido. Uma composição farmacêutica ou comprimido conforme aqui descrito, em que o lubrificante é estearato de magnésio.

[00093] Uma composição farmacêutica ou comprimido conforme aqui descrito, em que o aglutinante é selecionado de amidos; celulosas e seus derivados, por exemplo, celulose microcristalina, hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose e hidroxipropilmetil celulose; sacarose; dextrose; xarope de milho; polissacarídeos; e gelatina.

[00094] Uma composição farmacêutica ou comprimido conforme aqui descrito, em que o aglutinante é selecionado de celulosas e seus derivados, de preferência uma hidroxipropilcelulose (HPC).

[00095] As razões aqui descritas foram obtidas com base no peso seco para os inibidores de DPP-IV, metformina e excipientes, por exemplo, o aglutinante.

[00096] Uma composição farmacêutica conforme aqui descrita que está na forma de uma forma de dosagem unitária. A forma de dosagem unitária é qualquer tipo de forma de dosagem farmacêutica, como cápsulas, comprimidos (de preferência comprimidos diretamente compactados), grânulos, comprimidos mastigáveis e outros.

[00097] Em uma modalidade adicional, a presente invenção se refere a um comprimido ou composição farmacêutica compreendendo como ingredientes ativos,

i) entre 0,5 e 35% ou entre 1,5 e 35%, de preferência entre 0,5 e 20% ou 1,5 e 20% de um inibidor de DPP-IV, de preferência vildagliptina ou seu sal farmacêuticamente aceitável,

ii) entre 65 e 98,5%, de preferência entre 80 e 98,5% de

metformina ou seu sal farmaceuticamente aceitável,

e em que a metformina está na forma de grânulos compreendendo entre 1 e 25% de um aglutinante (1 a 25% do peso do grânulo com base no peso seco), ou

o comprimido de alta carga de fármaco ou composição farmacêutica de alta carga de fármaco aqui descrito compreendendo como ingredientes ativos,

i) entre 0,5 e 35% ou entre 1,5 e 35%, de preferência entre 0,5 e 20% ou 1,5 e 20% de um inibidor de DPP-IV, de preferência vildagliptina ou seu sal farmaceuticamente aceitável,

ii) entre 65 e 98,5%, de preferência entre 80 e 98,5% de metformina ou seu sal farmaceuticamente aceitável,

e em que a metformina está na forma de grânulos compreendendo entre 1 e 25% de um aglutinante (1 a 25% do peso do grânulo com base no peso seco).

[00098] Um comprimido ou composição farmacêutica conforme aqui descrita, em que os grânulos compreendem entre 1 e 20%, de preferência entre 3 e 13%, entre 4,9 e 12% ou entre 7,5 e 10,5% ou entre 7,5 e 17,5% ou entre 12,5 e 17,5% em peso, com base no peso seco, de um aglutinante farmaceuticamente aceitável.

[00099] Um comprimido ou composição farmacêutica conforme aqui descrita, em que o aglutinante é selecionado de amidos; celulosas e seus derivados, por exemplo, celulose microcristalina, hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose e hidroxipropilmetil celulose; sacarose; dextrose; xarope de milho; polissacarídeos; e gelatina.

[000100] Um comprimido ou composição farmacêutica conforme aqui descrita, em que o aglutinante é selecionado de celulosas e seus derivados, de preferência hidroxipropilcelulose (HPC).

[000101] As composições e comprimidos aqui reivindicados contêm, de preferência, pelo menos um excipiente farmaceuticamente

aceitável.

[000102] Excipientes farmacologicamente aceitáveis convencionais adicionais, pelo menos um, por exemplo, 1, 2, 3 ou 4, podem ser opcionalmente adicionados às formulações aqui descritas como os aglutinantes, diluentes, desintegrantes, cargas sólidas ou veículos convencionais aqui descritos. De preferência, a formulação contém no máximo 25% ou 20% ou, de preferência, 17,5 ou 15% ou 11% em peso, com base no peso seco, de um excipiente farmacologicamente aceitável incluindo o aglutinante.

[000103] Um comprimido ou composição farmacêutica conforme aqui descrita compreendendo entre 1 e 12%, de preferência entre 2,9 e 11% ou entre 6,5 e 9,5% ou entre 7,5 e 17,5% ou entre 12,5 e 17,5% em peso, com base no peso seco, de um aglutinante farmacologicamente aceitável e, opcionalmente, entre 0,1 e 10% em peso, com base no peso seco, de um excipiente farmacologicamente aceitável adicional (um, dois ou mais), por exemplo, entre 0,1% e 2% em peso da composição/comprimido de um lubrificante (por exemplo, estearato de magnésio). De preferência, os grânulos compreendem entre 3 e 13%, entre 4,9 e 12% ou entre 7,5 e 10,5%, ou entre 7,5 e 17,5% ou entre 12,5 e 17,5%, em peso, com base no peso seco, de um aglutinante farmacologicamente aceitável.

[000104] Um comprimido ou composição farmacêutica conforme aqui descrita compreendendo entre 50 e 98%, entre 70 e 98%, ou de preferência entre 80 e 98% ou entre 80 e 96% em peso, com base no peso seco, de ingredientes ativos, em que os ingredientes ativos consistem, de preferência, em vildagliptina e metformina, ou, em cada caso, seu sal farmacologicamente aceitável.

[000105] Um comprimido ou composição farmacêutica conforme aqui descrita compreendendo pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável adicional.

[000106] Um comprimido ou composição farmacêutica conforme aqui descrita, em que o excipiente farmaceuticamente aceitável adicional pode ser cargas, aglutinantes ou diluentes, lubrificantes, desintegrantes e agentes de deslizamento. Outros excipientes que conferem características físicas ao comprimido acabado são agentes corantes e sabores, no caso de comprimidos mastigáveis.

[000107] Um comprimido ou composição farmacêutica conforme aqui descrita compreendendo pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável adicional que seja um lubrificante, de preferência entre 0,1% e 5% ou entre 0,1% e 2% em peso da composição, mais preferivelmente entre 0,5% e 1,5% em peso da composição/comprimido.

[000108] Um comprimido ou composição farmacêutica conforme aqui descrita compreendendo entre 0,1 a 5%, de preferência entre 0,1 a 2% ou 0,5 a 1,5% de estearato de magnésio.

[000109] Um comprimido ou composição farmacêutica conforme aqui descrita, em que o lubrificante é estearato de magnésio.

[000110] Um comprimido ou composição farmacêutica conforme aqui descrita, em que os grânulos de metformina são produtos por granulação a úmido ou em fusão com o aglutinante.

[000111] Um comprimido ou composição farmacêutica conforme aqui descrita, em que os grânulos de metformina são produzidos por granulação a úmido com água ou um solvente selecionado de um solvente orgânico como etanol, isopropanol, acetato de etila, glicofurol, propileno glicol.

[000112] Um comprimido ou composição farmacêutica conforme aqui descrita, em que os grânulos de metformina são produzidos por granulação em fusão. Processos de granulação em fusão são descritos em muitas publicações como "Hot-melt extrusion Technique": A Review; Iranian Journal of Pharmaceutical Research (2004) 3: 3-16;

Rina Chokshi et al., ou o artigo de revisão de Jörg Breitenbach "Melt extrusion: from process to drug delivery technology": European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 54 (2002) 107-117, ambos aqui incorporados por referência.

[000113] Um comprimido ou composição farmacêutica conforme aqui descrita, em que a vildagliptina está presente na forma de uma substância medicamentosa.

[000114] Um comprimido ou formulação conforme aqui descrita, em que o inibidor de DPP-IV, de preferência vildagliptina, representa entre 0,5 e 35% ou entre 1,5 e 35% dos ingredientes ativos, isto é, de inibidor de DPP-IV + metformina.

[000115] Um comprimido ou composição farmacêutica conforme aqui descrita, em que a vildagliptina está na forma de partículas, e em que pelo menos 40%, de preferência 60%, mais preferivelmente 80% ainda mais preferivelmente 90% de vildagliptina têm uma distribuição de tamanhos de partículas de menos de 250 μm ou, de preferência, entre 10 e 250 μm , ou em que pelo menos 25% ou pelo menos 35% da distribuição de tamanhos de partículas está entre 50 e 150 μm .

[000116] Um comprimido ou composição farmacêutica conforme aqui descrita, em que a vildagliptina está na forma de partículas.

[000117] Um comprimido ou composição farmacêutica conforme aqui descrita, em que as partículas de vildagliptina são produzidas por granulação em solvente.

[000118] Um comprimido ou composição farmacêutica conforme aqui descrita em que o solvente usado para o processo de granulação é, de preferência, selecionado de etanol, isopropanol, acetato de etila, glicofurool ou propileno glicol.

[000119] Uma composição farmacêutica conforme aqui descrita, que está contida em uma cápsula ou está na forma de um comprimido, de preferência, um comprimido compactado ou um comprimido

diretamente compactado. O comprimido pode, além disso, ser revestido com uma película, por exemplo, um revestimento de película de pré-mistura de Opadry.

[000120] Uma composição farmacêutica conforme aqui descrita, em que a formulação representa uma das camadas de um comprimido de duas camadas ou de três camadas. Um comprimido em duas camadas preferido de acordo com a invenção conteria uma primeira camada compreendendo uma formulação da invenção e, além disso, uma formulação de metformina ou glitazona (por exemplo, pioglitazona ou rosiglitazona ou, em qualquer caso, seu sal farmacêutico) como uma segunda camada.

[000121] Uma formulação de acordo com a invenção compreendendo um ingrediente ativo adicional que seja uma glitazona, por exemplo, pioglitazona ou rosiglitazona, ou um secretagogo de insulina, como as sulfoniluréias, por exemplo, Glipizida, gliburida e Amaryl; ligantes do receptor de sulfoniluréia insulínótropicos, como meglitinidas, por exemplo, nateglinida e repaglinida. A glitazona ou sulfoniluréias podem estar compreendidas nos grânulos de metformina (metformina + aglutinante + glitazona ou metformina + aglutinante + sulfoniluréias) ou com a substância medicamentosa LAF237.

[000122] Um comprimido de duas camadas ou três camadas, em que as formulações de acordo com a invenção representam uma camada, e uma glitazona, por exemplo, pioglitazona, rosiglitazona ou sulfoniluréias, está presente em uma segunda camada.

[000123] Excipientes farmacêuticamente aceitáveis convencionais adicionais (pelo menos um, por exemplo, 1, 2, 3, ou 4 excipientes) podem ser opcionalmente adicionados às formulações aqui descritas como os diluentes, desintegrantes, cargas ou veículos sólidos convencionais aqui descritos. De preferência, a formulação contém no máximo 25%, 20% , 17,5 ou 13% em peso, com base no peso seco,

de um excipiente farmacêuticamente aceitável incluindo o aglutinante, isto é, aglutinante presente nos grânulos de metformina.

[000124] Mais preferivelmente, a composição farmacêutica compreende entre 0,1 a 5%, de preferência entre 0,5 e 3% ou 0,5 e 1,5% de um lubrificante farmacêuticamente aceitável, de preferência estearato de magnésio.

[000125] As composições acima descritas podem compreender um ou dois diluentes selecionados de celulose microcristalina, como Avicel PH 102, e lactose.

[000126] No presente pedido, a referência a um desintegrante farmacêuticamente aceitável significa que pelo menos um desintegrante, uma mistura de, por exemplo, 2 ou 3 desintegrantes também está coberta.

[000127] No presente pedido, a referência a um lubrificante farmacêuticamente aceitável significa que pelo menos um lubrificante, uma mistura de, por exemplo, 2 ou 3 lubrificantes também está coberta.

[000128] O inibidor de DPP-IV preferido é LAF237, diluentes preferidos são celulose microcristalina ou lactose ou, de preferência, uma combinação de celulose microcristalina e lactose, o desintegrante preferido é amido glicolato de sódio, o aglutinante preferido é um aglutinante do tipo celulose (celuloses e seus derivados), por exemplo, HPC, e o lubrificante preferido é estearato de magnésio.

[000129] As formulações acima descritas são particularmente adaptadas para a produção de comprimidos farmacêuticos, por exemplo, comprimidos compactados ou comprimidos diretamente compactados, caplets ou cápsulas e conferem características físicas necessárias, dissolução e perfis de liberação de fármaco requeridos por aqueles versados na técnica. Conseqüentemente, em uma modalidade adicional, a presente invenção refere-se ao uso de

qualquer uma das formulações acima descritas, para a fabricação de comprimidos farmacêuticos, caplets ou cápsulas, em particular para granulação, compressão direta e granulação a seco (lingotagem ou compactação com rolos).

[000130] As formulações acima também são particularmente úteis para a produção de comprimidos, particularmente comprimidos compactados ou comprimidos diretamente compactados.

[000131] Em particular, os comprimidos obtidos com as formulações acima descritas têm problemas de friabilidade muito baixos, resistência à fragmentação muito boa, melhor robustez de fabricação, razões ótimas de espessura de comprimido para peso de comprimido (comprimidos compactados diretamente), menos água na formulação, particularmente no comprimido compactado diretamente, bom tempo de dispersão e desintegração, DT, de acordo com a Farmacopéia Britânica 1988, boa qualidade de dispersão.

[000132] Esta presente invenção envolve misturação, granulação e compressão. A escolha das qualidades dos excipientes também levou em consideração o tamanho de partícula mantido dentro de uma faixa que permita a homogeneidade da mistura em pó e uniformidade de teor dos ingredientes ativos. As vantagens do uso da formulação da invenção são que confere compressibilidade, coexistência e escoamento da mistura em pó. Além disso, a compressão proporciona um custo de produção unitário competitivo, prazo de validade, elimina o calor e a umidade, permite excelente dissociação da partícula, estabilidade física e assegura a uniformidade dos tamanhos das partículas.

[000133] As vantagens descritas das composições reivindicadas também são muito úteis para, por exemplo, compactação com rolos ou granulação a úmido, compressão e compressão direta ou para encher cápsulas.

[000134] No desenvolvimento das composições farmacêuticas aqui descritas, o requerente descobriu que os comprimidos compactados, particularmente comprimidos diretamente compactados, são particularmente vantajosos se:

i) as partículas compreendendo o inibidor de DPP-IV tiverem uma distribuição de tamanhos de partículas de menos de 250 μm , de preferência entre 10 e 250 μm , e/ou

ii) o teor de água do comprimido for de menos de 10% após 1 semana a 25°C e 60% de umidade ambiente (UR).

[000135] Assim, em uma modalidade adicional (a), a presente invenção refere-se a uma formulação farmacêutica ou um comprimido compactado conforme aqui descrito, em que a dispersão contém partículas compreendendo inibidor de DPP-IV, de preferência LAF237, em forma livre ou em forma de sal de adição ácidos, e em que pelo menos 60%, de preferência 80%, e mais preferivelmente 90% da distribuição de tamanhos de partículas no comprimido são de menos de 250 μm ou, de preferência, entre 10 e 250 μm .

[000136] A presente invenção se refere a uma formulação farmacêutica ou um comprimido compactado conforme aqui descrito, em que a dispersão contém partículas compreendendo inibidor de DPP-IV, de preferência LAF237, em forma livre ou em forma de sal de adição ácidos, e em que pelo menos 60%, de preferência 80%, e mais preferivelmente 90% da distribuição de tamanhos de partículas no comprimido são maiores que 10 μm .

[000137] O termo "em que a metformina está na forma de grânulos" significa que o inibidor de DPP-IV não está presente nos grânulos contendo metformina.

[000138] O termo "em que pelo menos 60%, de preferência 80%, e mais preferivelmente 90%" significa pelo menos 60%, de preferência pelo menos 80% e mais preferivelmente pelo menos 90%.

[000139] O termo "em que pelo menos pelo menos 25%, de preferência 35%, e mais preferivelmente 45%" significa pelo menos 25%, de preferência pelo menos 35% e mais preferivelmente pelo menos 45%.

[000140] Em particular, a presente invenção se refere a uma formulação farmacêutica ou um comprimido compactado conforme aqui descrito, em que a dispersão contém partículas compreendendo inibidor de DPP-IV, de preferência LAF237, em forma livre ou em forma de sal de adição ácidos, e em que pelo menos 25%, de preferência 35% e mais preferivelmente 45% da distribuição de tamanhos de partículas no comprimido estão entre 50 e 150 μm .

[000141] Em uma segunda modalidade, esta invenção se refere a uma formulação farmacêutica ou um comprimido compactado conforme aqui descrito, em que a dispersão contém partículas compreendendo inibidor de DPP-IV, de preferência LAF237, em forma livre ou em forma de sal de adição ácidos, e em que:

i) pelo menos 60%, de preferência 80% e mais preferivelmente 90% da distribuição de tamanhos de partículas no comprimido são menores que 250 μm , de preferência entre 10 e 250 μm ,

ii) o teor de água do comprimido é menor que 10% após 1 semana a 25°C e 60% de UR.

[000142] De preferência, esta invenção se refere a uma formulação farmacêutica ou um comprimido compactado conforme aqui descrito, em que a dispersão contém partículas compreendendo inibidor de DPP-IV, de preferência LAF237, em forma livre ou em forma de sal de adição ácidos, e em que:

i) pelo menos 25%, de preferência 35% e mais preferivelmente 45% da distribuição de tamanhos de partículas no comprimido estão entre 50 e 150 μm ,

ii) o teor de água do comprimido é menor que 10% após 1

semana a 25°C e 60% de UR, ou o teor de água do comprimido é menor que 5% após 1 semana a 25°C e 60% de UR.

[000143] De preferência, as partículas de DPP-IV, particularmente as partículas de LAF237 compreendem mais de 70% de inibidor de DPP-IV, mais preferivelmente mais de 90% ou 95% e, ainda mais preferivelmente, mais de 98% de inibidor de DPP-IV.

[000144] De preferência, as partículas de LAF237 compreendem mais de 70% de LAF237, mais preferivelmente mais de 90% ou 95% e, ainda mais preferivelmente, mais de 98% de LAF237.

[000145] Descobriu-se que a distribuição de tamanhos de partículas selecionada de inibidor de DPP-IV, particularmente LAF237, era particularmente importante para proporcionar a melhor compactação dos comprimidos.

[000146] Os excipientes preferidos com uma distribuição de tamanhos de partículas adaptada podem ser escolhidos, por exemplo, no Handbook of Pharmaceutical Excipients (4ª edição), editado por Raymond C Rowe – publicado por: Science and Practice.

[000147] O tamanho de partícula do fármaco, por exemplo, tamanho das partículas de LAF237, é controlado por cristalização, secagem e/ou moagem/peneiramento (exemplos não limitativos são descritos abaixo). O tamanho de partícula também pode ser cominuído usando-se compactação com rolos e moagem/peneiramento. A produção do tamanho de partícula certo é bem conhecido e está descrita na técnica, como em "Pharmaceutical dosage forms: volume 2, 2ª edição, Ed.: H.A.Lieberman, L.Lachman, J.B.Schwartz (Capítulo 3: SIZE REDUCTION)".

[000148] O processo para obter o tamanho de partícula de LAF237 apropriado também é descrito no pedido de patente WO 2005/067976, que é aqui incorporado por referência.

[000149] Múltiplos tamanhos de partículas foram estudados, e se

descobriu que a faixa de tamanhos específica aqui descrita proporciona bons resultados de compactação.

[000150] ESTIMATIVA DA DISTRIBUIÇÃO DE TAMANHOS DE PARTÍCULAS POR PENEIRAMENTO ANALÍTICO: A distribuição de tamanhos de partículas é medida usando-se análise de peneira, Espectroscopia de Correlação de Fótons ou difração de laser (padrão internacional ISO 13320-1), ou zona de leitura eletrônica, obstrução de luz, sedimentação ou microscopia, que são procedimentos bem conhecidos por aqueles versados na técnica. O peneiramento é um dos métodos mais antigos de classificação de pós por distribuição de tamanhos de partículas. Esses métodos são bem conhecidos e estão descritos na técnica, como em qualquer livro texto de química analítica ou na Farmacopéia Norte-americana (USP) publicação USP-NF (2004 - Capítulo 786 - (The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD)) que descreve os padrões exigidos pela Administração Norte-americana de Alimentos e Fármacos (FDA). As técnicas usadas são, por exemplo, descritas em Pharmaceutical dosage forms: volume 2, 2ª edição, Ed.: H.A.Lieberman, L.Lachman, J.B.Schwartz, que é um bom exemplo. Também menciona (página 187) métodos adicionais: zona de leitura eletrônica, obstrução de luz, permeação de ar, sedimentação em gás ou líquido.

[000151] Em uma medição por peneira a jato de ar do tamanho das partículas, suga-se ar para cima, através de uma peneira, a partir de uma fenda rotativa, de modo que o material na peneira seja fluidizado. Ao mesmo tempo, aplica-se uma pressão negativa ao fundo da peneira, que remove as partículas finas para um dispositivo coletor. As análises de tamanho e a determinação do tamanho de partícula médio são efetuadas por remoção das partículas da extremidade de finos da distribuição de tamanho mediante uso de peneiras únicas consecutivamente. Veja também "Particle Size Measurement", 5ª Ed. ,

p. 178, vol. 1; T. Allen, Chapman & Hall, Londres, UK, 1997, para maiores detalhes sobre isso. Para aqueles versados na técnica, a medição de tamanho é, portanto, de caráter convencional.

[000152] O teor de água do comprimido pode ser medido usando-se o método de perda em secagem ou o método de Karl-Fischer, que são métodos bem conhecidos para aqueles versados na técnica (por exemplo, o teor de água pode ser medido por perda em secagem por termogravimetria). Esses métodos são bem conhecidos e estão descritos na técnica em qualquer livro texto de química analítica (J.A. Dean, Analytical Chemistry Handbook, Seção 19, McGraw-Hill, Nova Iorque, 1995) ou na Farmacopéia Norte-americana (USP) publicação USP-NF (2004) que descreve os padrões exigidos pela Administração Norte-americana de Alimentos e Fármacos (FDA) ((2004 – USP - Capítulo 921).

[000153] Esta invenção apresenta em particular um comprimido compactado ou comprimido diretamente compactado que é capaz de se dispersar em água em um período de 15 a 50 minutos ou 20 - 45 minutos, para fornecer uma dispersão que seja capaz de atravessar uma tela de peneira com uma abertura de malha de 710 μm de acordo como teste da Farmacopéia Britânica aqui definido para comprimidos dispersíveis.

[000154] Um comprimido de acordo com a invenção, além de ser rapidamente dispersível em água, tem a vantagem adicional de atender ao teste da Farmacopéia Britânica (B.P.) para comprimidos dispersíveis com relação aos tempos de dispersão e à qualidade de dispersão (isto é, passagem através de uma peneira de 710 μm).

[000155] De preferência, o tempo de dispersão de um comprimido de acordo com a invenção é de menos de 15 minutos, mais preferivelmente de menos de 12 minutos e, o mais preferivelmente, de menos de 10 minutos.

[000156] Uma vantagem adicional dos comprimidos de acordo com a invenção é que, como se forma uma dispersão relativamente fina, o comprimido terá um menor tempo de dissolução e, portanto, o fármaco pode ser absorvido na corrente sangüínea muito mais rapidamente. Além disso, os rápidos tempos de dispersão e as dispersões relativamente finas obtidas com comprimidos de acordo com a invenção também são vantajosos para comprimidos deglutíveis. Assim, comprimidos de acordo com a invenção podem ser apresentados tanto para dispersão em água, quanto para deglutição direta. Os comprimidos de acordo com a invenção que devem ser engulidos são, de preferência, revestidos com película para facilitar a deglutição.

[000157] Em uma modalidade adicional, a presente invenção se refere a uma formulação farmacêutica ou um comprimido compactado conforme aqui descrito, em que:

i) entre 0 e 45 minutos, 90 e 99,5 % de LAF237 são liberados, e

ii) entre 10 e 45 minutos, 70 e 99 % de metformina são liberados.

[000158] O método de pá para medir a taxa de dissolução do fármaco (% de liberação) é usado com 1.000 mL de HCl a 0,01 N. Esses métodos são bem conhecidos e estão descritos na técnica, como em qualquer livro texto de química analítica ou na Farmacopéia Norte-americana (USP) publicação USP-NF (2004 - Capítulo 711) que descreve os padrões exigidos pela Administração Norte-americana de Alimentos e Fármacos (FDA).

[000159] A invenção também apresenta um processo para a preparação de uma formulação farmacêutica compreendendo um inibidor de DPP-IV, de preferência LAF237 ou seus sais farmacêuticos, e metformina ou seus sais farmacêuticos, que compreende:

- i) a granulação de metformina e um aglutinante,
- ii) a secagem dos grânulos contendo metformina e o aglutinante,

- iii) a misturação da substância medicamentosa inibidora de DPP-IV, de preferência LAF237, com os grânulos contendo metformina e o aglutinante,

- iv) opcionalmente, um lubrificante, por exemplo, estearato de magnésio é misturado com a mistura obtida na etapa iii),

[000160] A invenção também apresenta um processo para a preparação de um comprimido farmacêutico compreendendo um inibidor de DPP-IV, de preferência LAF237 ou seus sais farmacêuticos, e metformina ou seus sais farmacêuticos, que compreende:

- i) a granulação de metformina e um aglutinante,
- ii) a secagem dos grânulos contendo metformina e o aglutinante,

- iii) a misturação da substância medicamentosa inibidora de DPP-IV, de preferência LAF237, com os grânulos contendo metformina e o aglutinante,

- iv) opcionalmente, um lubrificante, por exemplo, estearato de magnésio é misturado com a mistura obtida na etapa iii),

- v) a compressão da mistura resultante para formar comprimidos em forma de dosagem unitária.

[000161] A mistura resultante está na forma de um pó para compactação, capaz de ser compactado em um comprimido.

[000162] O nível de umidade final da granulação após a secagem (LOD) também pode ser crítica na obtenção de propriedades de compactação adequadas e do escoamento da granulação a úmido de metformina (se a LOD for baixa demais, as propriedades de compactação e a friabilidade do comprimido são ruins, ao passo que, se a LOD for alta demais, a granulação causará captação significativa

e/ou começará a formar agregados e restringir o escoamento do pó). A LOD alvo proposto é de ~2% (faixa de 0,5 a 3,5, de preferência, a faixa de 1,5 a 2,4%).

[000163] Conseqüentemente, em uma modalidade preferida, durante a etapa ii), os grânulos são secados a uma LOD de 0,5 - 3,5%, de preferência de 1,5 - 2,4%. (LOD: perda na secagem (método definido na USP)).

[000164] De preferência, a granulação da etapa i) é uma granulação a úmido ou uma granulação em fusão.

[000165] Resultados inesperadamente bons foram observados se a metformina e o aglutinante forem granulados por granulação em fusão (etapa i)). As formulações ou comprimidos finais obtidos exibem as vantagens aqui descritas, por exemplo, melhor dureza, baixa friabilidade, boa compactação, dissolução e estabilidade.

[000166] Assim, em um aspecto preferido, metformina e o aglutinante são misturados, e a mistura é passada através de um extrusor para granulação em fusão.

[000167] De preferência, o extrusor é ajustado entre 140 e 220 °C, ou entre 155 e 205 °C ou entre 170 e 190 °C na zona de misturação.

[000168] De preferência, a etapa de compressão v) é uma compressão direta da mistura resultante das etapas iii) ou iv).

[000169] Em modalidades adicionais, os processos acima descritos podem compreender:

- Uma etapa i) para que, ao término da etapa ii), a metformina esteja na forma de grânulos compreendendo entre 1 e 25% ou entre 1 e 20%, de preferência entre 1 e 20%, mais preferivelmente entre 3 e 13%, entre 4,9 e 12% ou entre 7,5 e 10,5% ou entre 7,5 e 17,5% ou entre 12,5 e 17,5% em peso, com base no peso seco, de um aglutinante farmacologicamente aceitável.

- Uma etapa i) em que pelo menos um excipiente

farmaceuticamente aceitável adicional, como um diluente ou um desintegrante, seja adicionado à mistura a ser misturada. De preferência, o(s) excipiente(s) farmaceuticamente aceitável(eis) adicional(ais) não representam mais de 25%, de preferência menos de 17,5% ou 15% em peso, com base no peso seco, do peso do grânulo.

- Uma etapa iii) em que pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável adicional, como um diluente ou um desintegrante, seja adicionado à mistura a ser misturada.

- Uma etapa de revestimento adicional é aplicada ao núcleo comprimido resultante (comprimido).

- Os núcleos comprimidos são opcionalmente secados a uma LOD de < 1%, de preferência < 0,5%, antes do revestimento do comprimido.

[000170] O inibidor de DPP-IV preferido é LAF237, os diluentes preferidos são celulose microcristalina ou lactose ou, de preferência, uma combinação de celulose microcristalina e lactose, o desintegrante preferido é amido glicolato de sódio, e o lubrificante preferido é estearato de magnésio.

[000171] Antes da etapa (1), aplica-se, de preferência, uma etapa de peneiramento à formulação para remoção básica dos grumos, isto é, para se livrar de quaisquer aglomerados/tortas. Antes da etapa (3), aplica-se, de preferência, uma etapa de peneiramento a LAF237, antes de ser adicionado aos grânulos de metformina.

[000172] Em outra modalidade, a presente invenção cobre uma cápsula compreendendo as composições farmacêuticas acima descritas.

[000173] O produto final é preparado na forma de comprimidos, cápsulas ou similares, por emprego de maquinaria de compressão convencional ou similar.

[000174] Um comprimido obtido por um dos processos aqui

descritos, que tem uma dureza compreendida entre 14 kp e 30 kp a uma força de compressão de 15 kN, e/ou uma friabilidade entre 0,5% e 0,18% a uma força de compressão de 15 a 20 kN.

[000175] Mais preferivelmente, o inibidor de DPP-IV para as formulações aqui descritas, comprimidos compactados ou processos é selecionado de dicloridrato de 1-{2-[(5-cianopiridin-2-il) amino] etilamino} acetil-2 (S)- ciano-pirrolidina, (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, L-treo-isoleucil tiazolidina, MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-diidro-6-isoquinolinacarboxamida e 2-{[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-diidro-6-isoquinolil]óxi}acetamida e, opcionalmente em qualquer caso, seus sais farmacêuticos.

[000176] Mais preferivelmente, o inibidor de DPP-IV é 1-[3-hidróxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2(S)-carbonitrila (LAF237 ou vildagliptina) ou seu sal farmacêutico.

[000177] A dosagem de (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina (vildagliptina) está, de preferência, entre 10 e 150 mg ao dia, mais preferivelmente entre 25 e 150 mg ou 50 e 100 mg ou 25 e 100 mg ao dia. Exemplos preferidos de dosagem oral diária são de 25, 30, 35, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, ou 100 mg. A aplicação do ingrediente ativo pode ocorrer até três vezes ao dia, de preferência uma ou duas vezes ao dia.

[000178] Glitazonas que podem ser combinadas a uma formulação da invenção na forma de uma combinação tripla são bem conhecidas na técnica e estão descritas em muitas publicações.

[000179] Glitazonas em desenvolvimento são a AZ242 (AstraZeneca) fase 2; KRP-297 (Kyorin, licenciada da Merck) fase 1-2; MCC-555 (Mitsubishi Chemicals, licenciada da J&J) fase 2; JTT-501 (Japan Tobacco, licenciada da Pharmacia) fase 2.

[000180] As glitazonas 5-{[4-(2-(5-etil-2-piridil)etóxi)fenil]-

metil}tiazolidina-2,4-diona (pioglitazona, EP 0 193 256 A1), 5-{[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etóxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona, EP 0 306 228 A1), 5-{[4-((3,4-diidro-6-hidróxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metóxi)-fenil]-metil}tiazolidina-2,4-diona (troglitazona, EP 0 139 421), (S)-((3,4-diidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona, EP 0 207 605 B1), 5-(2,4-dioxothiazolidin-5-ilmetil)-2-metóxi-N-(4-trifluorometil-benzil)benzamida (KRP297, JP 10087641-A), 5-[6-(2-fluoro-benzilóxi)-naftalen-2-ilmetil]tiazolidina-2,4-diona (MCC555, EP 0 604 983 B1), 5-{[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxopropil)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (darglitazona, EP 0 332 332), 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637, US 4.997.948), 5-{[4-(1-metil-cicloexil)metóxi)-fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (ciglitazona, US 4.287.200) são, em cada caso, geral e especificamente apresentadas nos documentos citados entre parênteses depois de cada substância, em cada caso em particular nas reivindicações de composto e nos produtos finais dos exemplos operacionais, a matéria dos produtos finais, as preparações farmacêuticas e as reivindicações são aqui incorporadas no presente pedido por referência a essas publicações. A preparação de DRF2189 e de 5-{[4-(2-(2,3-diidroindol-1-il)etóxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona é descrita em B.B. Lohray et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 1619-1630; Exemplos 2d e 3g nas páginas 1627 e 1628. A preparação de 5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-fenilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona e dos outros compostos em que A é feniletinila aqui mencionados pode ser realizada de acordo com os métodos descritos em J. Wrobel et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 1084-1091.

[000181] Em particular, MCC555 pode ser formulado conforme exposto na página 49, linhas 30 e 45, da EP 0 604 983 B1; englitazona conforme exposto na página 6, linha 52, à página 7, linha 6, ou análogo aos Exemplos 27 ou 28 na página 24 da EP 0 207 605 B1; e

darglitazona e 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etóxi]}benzil}-tiazolidina-2,4-diona (BM-13.1246) pode ser formulada conforme exposto na página 8, linha 42 à linha 54 da EP 0 332 332 B1. AY-31637 pode ser administrado conforme apresentado na coluna 4, linhas 32 a 51 da US 4.997.948, e rosiglitazona conforme exposto na página 9, linhas 32 a 40 da EP 0 306 228 A1, esta última, de preferência, como seu sal maleato. Rosiglitazona pode ser administrada na forma como é comercializada, por exemplo, sob a marca AVANDIA®. Troglitazona pode ser administrada na forma como é comercializada, por exemplo, sob as marcas ReZulin®, PRELAY®, ROMOZIN® (no Reino Unido) ou NOSCAL® (no Japão). Pioglitazona pode ser administrada conforme apresentado no Exemplo 2 da EP 0 193 256 A1, de preferência na forma do sal monoclóridrato. Dependendo das necessidades do paciente individual, pode ser possível administrar pioglitazona na forma em que comercializada, por exemplo, sob a marca ACTOS®. Ciglitazona pode, por exemplo, ser formulada conforme apresentado no Exemplo 13 da US 4.287.200.

[000182] Para administração de uma glitazona a um paciente diabético adulto (peso corporal: 50 kg), por exemplo, a dose por dia normalmente é de 0,01 a 1.000 mg, de preferência 0,1 a 500 mg. Essa dose pode ser administrada uma a várias vezes ao dia. Particularmente, quando se emprega cloridrato de pioglitazona como sensibilizador de insulina, a dose de cloridrato de pioglitazona por dia normalmente é de 7,5 a 60 mg, de preferência 15 a 45 mg. Quando se emprega troglitazona como o sensibilizador de insulina, a dose de troglitazona por dia normalmente é de 100 a 1.000 mg, de preferência 200 a 600 mg. Quando se emprega rosiglitazona (ou seu maleato) como o sensibilizador de insulina, a dose de rosiglitazona por dia normalmente é de 1 a 12 mg, de preferência 2 a 12 mg.

[000183] A glitazona é, de preferência, pioglitazona, cloridrato de

pioglitazona, troglitazona ou rosiglitazona (ou seu sal maleato), de maneira particularmente preferida cloridrato de pioglitazona.

[000184] A dose de ACTOS® (pioglitazona) não deve exceder 45 mg uma vez ao dia em monoterapia ou em combinação com sulfoniluréia, metformina ou insulina. ACTOS em combinação com metformin pode ser iniciada a 15 mg ou 30 mg uma vez ao dia. A atual dose de metformin pode ser continuada após o início da terapia com ACTOS. É improvável que a dose de metformina requeira ajuste devido a hipoglicemia durante a terapia de combinação com ACTOS. ACTOS é disponível em comprimidos de 15 mg, 30 mg, e 45 mg.

[000185] AVANDIA® (rosiglitazona) pode ser administrada a uma dose inicial de 4 mg como uma única dose diária, ou dividida e administrada de manhã e à noite. Para pacientes que respondam inadequadamente após 8 a 12 semanas de tratamento, conforme determinado pela redução na FPG, a dose pode ser aumentada para 8 mg ao dia como monoterapia ou em combinação com metformina. A dose de AVANDIA não deve exceder 8 mg ao dia como uma única dose ou dividida duas vezes ao dia. AVANDIA é disponível em comprimidos de 2 mg, 4 mg, e 8 mg.

[000186] A dosagem de terapia antidiabética com metformina deve ser individualizada com base na eficácia e tolerabilidade, enquanto não exceder a dose diária máxima recomendada, que é de 2.000 mg. Metformina é amplamente prescrita para reduzir a glicose sangüínea em pacientes com NIDDM e é comercializada nas concentrações de 500, 750, 850 e 1.000 mg. Entretanto, como é um fármaco de curta ação, metformina requer dosagem duas vezes ao dia ou três vezes ao dia (comprimido de 500 - 850 mg 2 - 3/dia ou 1.000 mg duas vezes ao dia com as refeições). De preferência, a dosagem usada na presente invenção está entre 250 e 2.000 mg, de preferência entre 250 e 1.000 mg. Uma composição farmacêutica, comprimido ou cápsula de acordo

com a invenção aqui descrita, compreendendo 250 mg, 500 mg, 850 mg ou 1.000 mg de metformina ou seu sal farmacêutico.

[000187] Assim, em uma modalidade adicional, a presente invenção se refere a um comprimido ou formulação da invenção, em que os ingredientes ativos consistem em:

i) 50 a 2.000 mg de metformina, de preferência 250 a 1.000 mg de metformina

ii) 25 a 100 mg de um inibidor de DPP-4, de preferência vildagliptina.

[000188] A presente invenção também se refere a uma forma de dosagem unitária farmacêutica, de preferência um comprimido ou cápsula, compreendendo uma formulação da invenção, e em que os ingredientes ativos consistem em:

i) 50 a 2.000 mg de metformina, de preferência 250 e 1.000 mg de metformina

ii) 25 a 100 mg de um inibidor de DPP-4, de preferência vildagliptina, de preferência 25 to 50 mg de vildagliptina.

[000189] A presente invenção também se refere a uma forma de dosagem unitária farmacêutica, de preferência um comprimido ou cápsula, compreendendo uma formulação da invenção, e em que os ingredientes ativos consistem em:

i) 25 mg de vildagliptina e 250 mg de metformina, ou em qualquer caso, seu sal farmacêutico,

ii) 25 mg de vildagliptina e 500 mg de metformina, ou em qualquer caso, seu sal farmacêutico,

iii) 25 mg de vildagliptina e 850 mg de metformina, ou em qualquer caso, seu sal farmacêutico,

iv) 25 mg de vildagliptina e 1.000 mg de metformina, ou em qualquer caso, seu sal farmacêutico,

v) 50 mg de vildagliptina e 500 mg de metformina, ou em

qualquer caso, seu sal farmacêutico,

vi) 50 mg de vildagliptina e 850 mg de metformina, ou em qualquer caso, seu sal farmacêutico, ou

vii) 50 mg de vildagliptina e 1.000 mg de metformina, ou em qualquer caso, seu sal farmacêutico.

[000190] A presente invenção também se refere a uma formulação ou comprimido da invenção, em que:

a) os ingredientes ativos consistem em:

i) 25 mg de vildagliptina e 250 mg de metformina, ou em qualquer caso, seu sal farmacêutico,

ii) 25 mg de vildagliptina e 500 mg de metformina, ou em qualquer caso, seu sal farmacêutico,

iii) 25 mg de vildagliptina e 850 mg de metformina, ou em qualquer caso, seu sal farmacêutico,

iv) 25 mg de vildagliptina e 1.000 mg de metformina, ou em qualquer caso, seu sal farmacêutico,

v) 50 mg de vildagliptina e 500 mg de metformina, ou em qualquer caso, seu sal farmacêutico,

vi) 50 mg de vildagliptina e 850 mg de metformina, ou em qualquer caso, seu sal farmacêutico, ou

vii) 50 mg de vildagliptina e 1.000 mg de metformina, ou em qualquer caso, seu sal farmacêutico,

e

b) a metformina está na forma de grânulos compreendendo entre 1 e 25% de um aglutinante (1 a 25% do peso do grânulo com base no peso seco), entre 1 e 20% de um aglutinante, ou entre 7,5 e 17,5 % de um aglutinante,

c) a composição ou comprimido compreende, entre 50 e 98%, entre 50% to 96%, entre 60% to 98%, entre 60% to 96% ou entre 70 e 98%, entre 70% e 96%, entre 80 e 98% ou entre 80 e 96% em

peso, com base no peso seco, de ingredientes ativos,

d) a composição compreende opcionalmente pelo menos um excipiente adicional, como entre 0,1% e 2% de estearato de magnésio.

[000191] A presente invenção também se refere a uma forma de dosagem unitária farmacêutica, de preferência um comprimido ou cápsula, compreendendo uma formulação da invenção, e em que os ingredientes ativos consistem em:

i) entre 50 e 2.000 mg de metformina, de preferência entre 250 e 1.000 mg de metformina,

ii) entre 25 to 100 mg de um inibidor de DPP-4, de preferência vildagliptina, de preferência entre 25 to 50 mg de vildagliptina, e

iii) entre 2 to 50 mg de uma glitazona, de preferência entre 2 to 8 mg de rosiglitazona ou 15 to 45 mg de pioglitazona.

[000192] Assim, em uma modalidade adicional, a presente invenção se refere a um comprimido da invenção, em que:

- a dureza do comprimido está compreendida entre 60 e 340 N,
- a friabilidade do comprimido é menor que 0,8%, e
- a espessura do comprimido está compreendida entre 4,5 e 8,3 mm.

Assim, em uma modalidade adicional, a presente invenção se refere a um comprimido da invenção, em que:

- a dureza do comprimido está compreendida entre 60 e 340 N,
- a friabilidade do comprimido é menor que 0,8%,
- a espessura do comprimido está compreendida entre 4,5 e 8,3 mm, e
- pelo menos 70% da vildagliptina se dissolvem em 30

minutos,

- pelo menos 80% da metformina HCl se dissolvem em 45 minutos,

usando-se o método de pá.

[000193] Em uma modalidade adicional, a presente invenção se refere a um comprimido ou formulação da invenção, em que metformina está na forma de seu sal HCl.

[000194] Qualquer uma das composições ou comprimidos aqui descritos, compreendendo entre 50 e 98%, entre 50% e 96%, entre 60% e 98%, entre 60% e 96% , ou entre 70 e 98%, entre 70% e 96%, ou entre 80 e 98% ou 80 e 96% em peso, com base no peso seco, de ingredientes ativos, em que os ingredientes ativos consistem em vildagliptina e metformina, ou, em cada caso, seu sal farmaceuticamente aceitável.

[000195] Em um aspecto adicional, a presente invenção se refere ao uso das formulações, cápsulas, comprimidos, comprimidos compactados, comprimidos diretamente compactados aqui descritos, para o tratamento de condições como diabetes melito não dependente de insulina, artrite, obesidade, transplante de aloenxerto, osteoporose por calcitonina, insuficiência cardíaca, metabolismo de glicose prejudicado, IGT (tolerância à glicose prejudicada), doenças neurodegenerativas como doença de Alzheimer e de Parkinson, modulação de hiperlipidemia, modulação de condições associadas à hiperlipidemia ou para reduzir os níveis de VLDL, LDL e Lp(a), doenças cardiovasculares ou renais, por exemplo, cardiomiopatia diabética, hipertrofia ventricular esquerda ou direita, espessamento medial hipertrófico das artérias e/ou em grandes vasos, hipertrofia da vascularização mesentérica, hipertrofia mesangial, transtornos neurodegenerativos e transtornos cognitivos, para produzir um efeito sedativo ou ansiolítico, para atenuar alterações catabólicas pós-

cirúrgicas e respostas hormonais ao estresse, para reduzir a mortalidade e a morbidade após infarto do miocárdio, tratamento de condições relacionadas aos efeitos acima que possam ser mediadas pelos níveis de GLP-1 e/ou GLP-2.

[000196] Em cada caso, em particular nas reivindicações de composto, os produtos finais dos exemplos operacionais, a matéria dos produtos finais, os métodos analíticos e de medição (por exemplo, documentos da USP), os métodos para obter o tamanho de partículas correto, as preparações farmacêuticas, os excipientes e as reivindicações são aqui incorporadas no presente pedido por referência às publicações ou pedidos de patentes aqui mencionados.

[000197] Esta invenção é adicionalmente ilustrada pelos exemplos a seguir:

Exemplo 1: Processo de fabricação

[000198] Devido ao endurecimento da substância medicamentosa metformina durante o armazenamento, é necessário um processo de descompactação usando um moinho oscilante (Frewitt) equipado com uma tela de 1,68 mm. A metformina é, então, pré-misturada com HPC-EXF (EXF: designação de qualidade do fabricante (Aqualon) para viscosidade e tamanho de partícula, x = extrafino. HF = nenhum significado, mas designação de viscosidade que pode ser comparada a outras qualidades de HPC, HF, GF, LF, EF) durante 1 - 2 minutos em um misturador de alto cisalhamento. Uma solução de HPC a 9% (p/p) é bombeada no granulador de alto cisalhamento a uma taxa fixa (4 minutos) até que se formem grânulos adequados (quantidade total de água ~7%). A granulação é, então, secada em um secador leito fluido até uma LOD final (perda na secagem) de ~2% (faixa de 1,5 a 2,4%). A granulação seca é passada através de um Fitzmill (equipado com uma tela de 2 mm (0,078")) ou um oscilador Frewitt (equipado com uma tela de 1,68 mm). A substância medicamentosa LAF237 é

passada através de uma peneira manual de 1 mm e misturada com a granulação de metformina moída durante 300 rotações em um misturador de caixa. O estearato de magnésio também é passado através de uma peneira manual de 1 mm e misturado com a mistura de Met/LAF durante 60 rotações. A mistura é, então, comprimida em uma prensa de comprimidos rotativa. Os núcleos comprimidos são secados a uma LOD de < 0,5% antes do revestimento do comprimido. Aplica-se um peso de revestimento de aproximadamente 5 mg/cm² durante o processo de revestimento.

Parâmetros de processo usados para fabricar lotes das formulações aqui descritas compreendendo lotes de núcleo de metformina:LAF237 a razões de 5:1, 10:1, 20:1 e 40:1

Etapas do processo de fabricação	Parâmetro de processo	Ajuste estabelecido (faixa)
Pré-misturação	Tempo	2 minutos
Moagem	Tamanho da malha	1,68 ou 2,0 mm
Granulação + (metformina + aglutinante)	Quantidade de água	7% da quantidade de granulação
	Taxa de adição	4 minutos (~200 mL/min)
	Tempo de amassamento	2 minutos após a adição de água
	Velocidade da pá/cortador	Baixa (ajuste 1)
Misturação dos grânulos (LAF237 + (metformina + aglutinante)	Tempo (número de rotações)	15 minutos (300 rotações)
Peneiramento	Tamanho da malha	1 mm
Misturação final (mistura final, incluindo, por exemplo, lubrificante opcional)	Tempo (número de rotações)	3 minutos (60 rotações)
Compressão	Velocidade de compressão	40 rpm
	Força de compressão	10 – 23 kN

[000199] Descrição do equipamento de fabricação usado para o desenvolvimento da formulação aqui descrita:

Equipamento	Tamanho/modelo	Unidade de operação
Oscilador	Frewitt	Peneiramento/descompactação
Misturador de alto cisalhamento	Collette Gral de 25 litros	Granulação
Secador de convecção	Leito fluido GPCG5	Secagem
Moinho de martelos convencional	Fitzmill	Peneiramento
Misturador de caixa ou recipiente	Recipiente de 10 e 25 litros	Misturação
Prensa de comprimidos	Manesty Beta	Compressão
Panela de revestimento perfurada	Compulab	Revestimento

Tamanhos de lotes testados

[000200] O tamanho de lote para os lotes exploratórios foi tipicamente < 1,0 kg. Durante o desenvolvimento da formulação, a granulação a úmido foi completada em um misturador Collette Gral de 25 L, com tamanhos de lote variando de 3,0 a 6,0 kg.

Declaração do potencial de escalonamento e robustez do processo final

[000201] Todos os processos incorporados nos processos de fabricação por granulação a úmido e secagem de metformina, assim como a misturação, compressão e revestimento são processos padronizados e usam equipamento padrão. O processo de secagem FBD (secador de leito fluido) tem como ponto final uma LOD de 1,5 - 2,4%.

[000202] Como o nível de umidade da granulação seca poderia ter um impacto significativo sobre as propriedades de compressão, todas as granulações são, de preferência, preparadas usando-se um misturador KG5 e secadas em um forno a uma LOD de aproximadamente 2% (faixa preferida de 1,5 - 2,4%).

Processo de fabricação: Alternativo

[000203] Etapa 1: Peneirar a metformina e HPC através de uma tela de 1.700 µm. Colocar os ingredientes peneirados em um misturador de difusão e pré-misturar a 20 rpm durante 200 rotações.

[000204] Etapa 2: Passar a mistura através de um extrusor de parafuso duplo ajustado a 180°C (na zona de misturação) – Granulação em fusão.

[000205] Etapa 3: Peneirar a granulação através de uma tela de 500 μm usando um Frewitt (etapa de moagem).

[000206] Etapa 4: Peneirar LAF237 através de uma tela de 500 μm e misturar com a granulação da etapa 3, a 20 rpm durante 300 rotações.

[000207] Etapa 5: Peneirar o estearato de magnésio através de uma tela de 1.000 μm e misturar a 20 rpm durante 60 rotações.

[000208] Etapa 6: Compressão da composição resultante

[000209] Etapa 7: Revestimento da película

Exemplo 1B: Preparação de grânulos de metformina usando o processo de granulação em fusão:

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentagem (p/p)</u>	<u>Quantidade por comprimido (mg)</u>
Fase interna		
metformina HCl		1.000
hidroxipropil celulose		99
Fase externa		
estearato de magnésio		11
vildagliptina		50
Total		1160

[000210] Os ingredientes da fase interna, isto é, cloridrato de metformina, e hidroxipropil celulose, disponível como KLUCEL EXF na Hercules Chemical Co. (Wilmington, Delaware) são combinados em um misturador de caixa durante cerca de duzentas rotações. A mistura é introduzida na seção de alimentação, ou tremonha, de um extrusor de parafuso duplo. Um extrusor de parafuso duplo adequado é o extrusor de parafuso duplo PRISM de 16 mm, disponível na Thermo Electron Corp. (Waltham, Massachusetts).

[000211] Localizada na extremidade do extrusor de parafuso duplo está uma matriz com um furo de aproximadamente três mm. O extrusor de parafuso duplo é configurado com cinco zonas, ou seções, de tambor individuais, que podem ser independentemente ajustadas a diferentes parâmetros. Partindo-se da tremonha para a matriz, as

zonas são respectivamente aquecidas às seguintes temperaturas: 40°C, 110°C, 130°C, 170°C e 185°C. As temperaturas das zonas de aquecimento não excedem a temperatura de fusão do cloridrato de metformina, que é de aproximadamente 232°C. A velocidade do parafuso é ajustada em 150 rpm, mas pode ser tão alta quando 400 rpm, e a taxa de alimentação volumétrica é ajustada para distribuir entre cerca de 30 e 45 gramas de material por minuto. A taxa de produção pode ser ajustada de 4 g/min a 80 g/min.

[000212] O extrudado, ou grânulos, do extrusor são, então, resfriados à temperatura ambiente, ao se deixar que fiquem em repouso durante aproximadamente quinze a vinte minutos. Os grânulos resfriados são subsequenteiramente peneirados através de uma tela de 500 micrômetros (isto é, uma tela de um mm).

[000213] Para a fase externa, o estearato de magnésio é peneirado através de uma tela de 1.000 micrômetros, e a substância medicamentosa vildagliptina é primeiro passada através de uma tela de 500 micrômetros. A cildagliptina é, então, misturada com os grânulos obtidos usando-se um misturador de caixa adequado durante aproximadamente 150 ou 300 rotações. O estearato de magnésio é misturado com a mistura resultante durante 50 ou 70 rotações. A mistura final resultante é comprimida em comprimidos usando-se uma prensa de comprimidos rotativa convencional (Prensa Manesty Beta) usando-se uma força de compressão que varia entre 6kN e 25 kN. Os comprimidos resultantes são monolíticos e possuem uma dureza variando de 5 kP a 35 kP. Comprimidos com uma dureza variando de 15 kP a 35 kP resultaram em uma friabilidade aceitável de menos de 1,0% p/p depois de quinhentas gotas. Além disso, esses comprimidos têm um tempo de desintegração menor do que ou igual a vinte minutos com discos a 37°C em HCl a 0,1 N.

Exemplo 2:

A. Sumário dos testes de compatibilidade estendida

[000214] Conduziu-se um estudo de compatibilidade do excipiente com as formulações aqui descritas, com excipientes padronizados a 50°C/75% (aberto) durante 4 semanas. Com base nos resultados de compatibilidade, os dados indicam que as formulações e comprimidos aqui descritos apresentam menos degradação da metformina ou LAF237.

B. Protocolo de estabilidade

[000215] Conduziram-se estudos de estabilidade a 25°C/60% de UR, 30/65% de UR e 40°C/75% de UR em garrafas de HDPE (polietileno de alta densidade) lacradas de indução, com dessecante, e a 40°C/75% de UR, abertas, sem dessecante (Aberta). As condições de estabilidade em diferentes momentos mostraram melhor resultado com as formulações e comprimidos aqui descritos.

UR = umidade relativa

(a) Tabela i) Condições de armazenamento exploratórias da estabilidade da formulação.

Intervalo	Condições de armazenamento			
	25°C/60% de UR	30°C/65% de UR	40°C/75% de UR	40°C/75% de UR, Aberta
3W				X
6W			X	X
3M	X		X	
6M	X			

(b) Tabela ii) Condições de armazenamento da estabilidade das séries de granulação em fusão e de baixa umidade

Intervalo	Condições de armazenamento				
	25°C/60% de UR	30°C/65% de UR	40°C/75% de UR	40°C/75% de UR, Aberta	
3W				X	
6W			X	X	

3M	X	[X]	X
6M	X	[X]	
12M	X	[X]	

[] = teste opcional

[000216] Resultados de estabilidade: uma boa estabilidade foi obtida com as formulações e comprimidos aqui descritos.

Estabilidade das formulações da série de baixa umidade, razão de Met:LAF 40:1

[000217] (Metformina Diretamente Comprimida) (Material pré-granulado vendido como uma "nova qualidade" para compressão direta em comprimidos) + LAF237 (granulação em solvente) resulta em uma degradação total de LAF237 de 2,9% nas condições de armazenamento fechado de 40°C/75% de UR + 6 semanas.

[000218] (Metformina granulada em água com 6,6% de HPC) + LAF237 (granulação em solvente) (formulação reivindicada) resulta em uma degradação total de LAF237 de 0,9% nas condições de armazenamento fechado de 40°C/75% de UR + 6 semanas.

[000219] Co-granulação de (metformina + LAF237) com 6,6 % de HPC resulta em uma degradação total de LAF237 de 6,6% nas condições de armazenamento fechado de 40°C/75% de UR + 6 semanas.

[000220] Além disso, o requerente testou muitas outras formulações e descobriu que uma formulação (por exemplo, comprimido em forma de dosagem unitária) compreendendo um inibidor de DPP-IV e metformina, e com uma alta carga de fármaco, proporciona melhores resultados de estabilidade, particularmente se um aglutinante estiver presente, de preferência se HPC estiver presente.

C. Condições de teste para a taxa de dissolução

[000221] O método que foi selecionado se baseava nos resultados dos estudos de desenvolvimento de método anteriores, mostrando

perfis de liberação similares de metformina e LAF237 a diferentes pH's (tampão HCl a 0,01 N, pH 4,5 e pH 6,8), assim como para as pás e cestos (50 e 100 rpm).

Aparelho USP: I (Cestos)

Velocidade de rotação: 100 rpm

Meio de dissolução: HCl a 0,01 N, desgaseificado.

Volume: 900 mL

[000222] A dissolução foi realizada (n = 3) apenas para amostras iniciais. As amostras de estabilidade à dissolução mostraram bons resultados com as formulações e comprimidos aqui descritos. As exigências de taxa de dissolução foram atendidas.

3. Composições:

[000223] Exemplos de composições para todas as concentrações de dosagem são relacionados na Tabela 3-1 a Table 3-6.

Tabela 3-1 Composição à razão de 5:1 para 250/50 mg de Met/LAF, comprimidos revestidos com película

Componente	Quantidade por comprimido (mg)	Peso por peso (%)
LAF237	50,0	15,3
Metformina HCl	250,0	76,3
Hidroxipropil celulose (Klucel® EXF)	24,7*	7,6
Estearato de magnésio	2,9	0,9
Peso total do núcleo	328,0	100,0
Revestimento de película		
Pré-mistura de Opadry**	13,1	4,0
Água purificada, USP	q.s. ^a	
Peso total do comprimido revestimento com película	341,0	
LAF237	50,0	15,24
	250,0	76,22

Componente	Quantidade por comprimido (mg)	Peso por peso (%)
Hidroxipropil celulose (Klucel® EXF)	24,75*	7,6
Estearato de magnésio	3,25	0,99
Peso total do núcleo	328,0	100,0
Revestimento de película		
Pré-mistura de Opadry**	12,0	3,53
Água purificada, USP	q.s. ^a	
Peso total do comprimido revestimento com película	340,0	

^a Removida durante o processamento.

* 9% (p/p) calculada com base na quantidade total de Metformina HCl e HPC.

Tabela 3-2 Composição a uma razão de 10:1 para 250/25 mg e 500/50 mg de Met/LAF, comprimidos revestidos com película

Componente	250/50 mg quantidade por comprimido (mg)	250/50 mg peso por peso (%)	500/50 mg quantidade por comprimido (mg)	500/50 mg peso por peso (%)
LAF237	50,0	8,3	50,0	8,2
Metformina HCl	250,0	82,7	500,0	82,7
Hidroxipropil celulose (Klucel® EXF)	24,7*	8,2	49,5*	8,2
Estearato de magnésio	2,7	0,9	5,4	0,9
Peso total do núcleo	302,0	100,0	605,0	100,0
Revestimento de película				
Pré-mistura de Opadry**	12,1	4,0	24,2	4,0
Água purificada, USP	q.s. ^a		q.s. ^a	
Peso total do comprimido revestimento com película	315,0		629,0	

Componente	250/50 mg quantidade por comprimido (mg)	250/50 mg peso por peso (%)	500/50 mg quantidade por comprimido (mg)	500/50 mg peso por peso (%)
LAF237	50,0	15,24	50,0	8,25
Metformina HCl	250,0	76,22	500,0	82,51
Hidroxipropil celulose (Klucel® EXF)	24,75*	7,55	49,5*	8,17
Estearato de magnésio	3,25	0,99	6,5	1,07
Peso total do núcleo	328,0	100,0	606,0	100,0
Revestimento de película				
Pré-mistura de Opadry**	12	3,52	18	2,89
Água purificada, USP	q.s. ^a		q.s. ^a	
Peso total do comprimido revestimento com película	340,0		624,0	

^a Removida durante o processamento.

* 9% (p/p) calculada com base na quantidade total de de metformina HCl e HPC.

Tabela 3-3 Composição a uma razão de 17:1 para 850/50 mg de Met/LAF, comprimidos revestidos com película

Componente	quantidade por comprimido (mg)	peso por peso (%)
LAF237	50,0	5,0
Metformina HCl	850,0	85,6
Hidroxipropil celulose (Klucel® EXF)	84,1*	8,5
Estearato de magnésio	8,9	0,9
Peso total do núcleo	993,0	100,0
Revestimento de película		
Pré-mistura de Opadry**	39,7	4,0
Água purificada, USP	q.s. ^a	

Componente	quantidade comprimido (mg)	por peso por peso (%)
Peso total do comprimido revestimento com película	1033,0	
LAF237	50,0	5,03
Metformina HCl	850,0	85,51
Hidroxipropil celulose (Klucel® EXF)	84,15*	8,47
Estearato de magnésio	8,85	0,99
Peso total do núcleo	994,0	100,0
Revestimento de película		
Pré-mistura de Opadry**	26	
Água purificada, USP	q.s. ^a	
Peso total do comprimido revestimento com película	1020,0	

^a Removida durante o processamento.

* 9% (p/p) calculada com base na quantidade total de de metformina HCl e HPC.

Tabela 3-4 Composição a uma razão de 20:1 para 500/25 mg e 1.000/50 mg de Met/LAF, comprimidos revestidos com película

Componente	500/25 mg quantidade por comprimido (mg)	500/25 mg peso por peso (%)	1.000/50 mg quantidade por comprimido (mg)	1.000/50 mg peso por peso (%)
LAF237	25,0	4,3	50,0	4,3
Metformina HCl	500,0	86,3	1,000,0	86,3
Hidroxipropil celulose (Klucel® EXF)	49,5*	8,5	98,9*	8,5
Estearato de magnésio	5,2	0,9	10,4	0,9
Peso total do núcleo	580,0	100,0	1159,0	100,0

Componente	500/25 mg quantidade por comprimido (mg)	500/25 mg peso por peso (%)	1.000/50 mg quantidade por comprimido (mg)	1.000/50 mg peso por peso (%)
Revestimento de película				
Pré-mistura de Opadry**	23,2	4,0	46,4	4,0
Água purificada, USP	q.s. ^a		q.s. ^a	
Peso total do comprimido revestimento com película	603,0		1206,0	
LAF237	25,0	4,31	50,0	4,31
Metformina HCl	500,0	86,21	1.000,0	86,21
Hidroxipropil celulose (Klucel® EXF)	49,5*	8,53	99*	8,53
Estearato de magnésio	5,5	0,95	11	0,95
Peso total do núcleo	580,0	100,0	1160,0	100,0
Revestimento de película				
Pré-mistura de Opadry**	18		28	2,36
Água purificada, USP	q.s. ^a		q.s. ^a	
Peso total do comprimido revestimento com película	598		1188	

^a Removida durante o processamento.

* 9% (p/p) calculada com base na quantidade total de de metformina HCl e HPC.

Tabela 3-5 Composição a uma razão de 34:1 para 850/25 mg de Met/LAF, comprimidos revestidos com película

Componente	quantidade por comprimido (mg)	peso por peso (%)
LAF237	25,0	2,6
Metformina HCl	850,0	87,8
Hidroxipropil celulose (Klucel® EXF)	84,1*	8,7
Estearato de magnésio	8,7	0,9
Peso total do núcleo	968,0	100,0
Revestimento de película		
Pré-mistura de Opadry**	38,7	4,0
Água purificada, USP	q.s. ^a	
Peso total do comprimido revestimento com película	1006,0	

^a Removida durante o processamento.

* 9% (p/p) calculada com base na quantidade total de de metformina HCl e HPC.

Tabela 3-6 Composição a uma razão de 40:1 para 1.000/25 mg de Met/LAF, comprimidos revestidos com película

Componente	quantidade por comprimido (mg)	peso por peso (%)
LAF237	25,0	2,2
Metformina HCl	1,000,0	88,2
Hidroxipropil celulose (Klucel® EXF)	98,9*	8,7
Estearato de magnésio	10,2	0,9
Peso total do núcleo	1134,0	100,0
Revestimento de película		
Pré-mistura de Opadry**	45,4	4,0
Água purificada, USP	q.s. ^a	
Peso total do comprimido revestimento com película	1179,0	

^a Removida durante o processamento.

* 9% (p/p) calculada com base na quantidade total de de metformina HCl e HPC.

[000224] Exemplo 4: Os comprimidos preparados de acordo com a descrição e os exemplos acima podem ser testados da seguinte maneira.

Método de Avaliação de Comprimido

1. Peso médio do comprimido. Vinte comprimidos são pesados em uma balança analítica, e se calcula o peso médio do comprimido.

2. Resistência de fragmentação do comprimido (kilo libra-kp). Os comprimidos são individualmente testados usando-se um testador de esmagamento Schleuniger, e se calcula a resistência média à fragmentação.

3. Friabilidade (% de perda). 10 comprimidos, pesados com precisão, são submetidos a um teste de friabilidade de 10 minutos usando-se um Friabilizador Roche. Os comprimidos são desempoados, repesados, e a perda de peso devido à friabilidade é calculada como uma porcentagem do peso inicial.

4. Tempo de dispersão e desintegração DT (o teste para comprimidos dispersíveis definido na Farmacopéia Britânica, 1988, Volume II, página 895 - BP 1988). Os comprimidos são testados de acordo com o teste BP acima definido (sem discos) para comprimidos dispersíveis. Esse utiliza água a uma temperatura de 19°- 21° C.

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

Métodos de Avaliação de Grânulos

1. Perda à Secagem (LOD). O teor de umidade residual dos grânulos (LOD) pode ser determinado em uma amostra de 3 - 4 g usando-se um analisador de umidade Computrac ajustado a 90° C, operado de acordo com os procedimentos do fabricante.

2. Diâmetro Mediano Ponderado (WMD). Uma amostra de 10 g de grânulos é peneirada durante 2 minutos a um pulso e amplitudes de peneiramento adequados em um peneirador sônico

Allen Bradley, de acordo com as instruções do fabricante. Usam-se peneiras de 300 µm, 250 µm, 200 µm, 150 µm, 100 µm, 53 µm e 40 µm. O WMD é calculado a partir da porcentagem cumulativa de distribuição de tamanho subdimensionado, usando-se um programa de computador.

Exemplo 5:

Robustez de fabricação aperfeiçoada

[000225] Uma avaliação preliminar de capacidade de compactação é realizada em uma prensa Carver usando-se diferentes formulações.

[000226] Os dados demonstram que nossas composições reivindicadas, ao serem comprimidas com níveis crescentes de pressão (força compressiva) mostram uma resistência de comprimido bem adaptada. Em particular, por exemplo, as formulações aqui descritas demonstraram uma boa resistência de comprimido e capacidade de compactação. Com uma pressão crescente (força de compressão), as formulações reivindicadas e fixas selecionadas mostram um aumento substancialmente útil na resistência do comprimido.

[000227] Um estudo de capacidade de compactação (D. Becker, comunicação pessoal) é realizada em uma prensa de estação única Korsch com instrumentos, com sensores de força e deslocamento tanto na punção superior, quanto na inferior.

[000228] Esses dados fornecem uma indicação clara de que comprimidos de LAF237 muito provavelmente têm uma dureza/resistência ao esmagamento de comprimido ruim, a menos que diluídos usando-se carga suficiente com excelente capacidade de compactação. Entretanto, as formulações reivindicadas e faixas selecionadas são particularmente adaptadas para proporcionar a capacidade de compactação requerida, particularmente para LAF237:metformina a uma razão de 1:5.

[000229] Os resultados obtidos mostram que uma dureza de comprimido conveniente pode ser obtida se os grânulos de metformina contiverem, por exemplo, entre 1 e 20%, de preferência entre 3 e 13%, entre 3 e 17,5% de um aglutinante como HPC.

Exemplo 6: Friabilidade

[000230] Realiza-se a avaliação usando-se uma Manesty Betapress a 6 ajustes diferentes: ajustes de taxa de deformação de 66 - 90 rpm (63.000 - 86.000 TPH) e força de 7,5 - 15 kN. Os ensaios usam uma ferramenta de borda chanfrada e face plana (FFBE) de 9 mm de diâmetro para comprimidos de 250 mg e 10 mm de diâmetro para comprimidos de 310 mg (usam-se outros diâmetros dependendo do peso do comprimido testado). A friabilidade, perfil de compressão, perfil de taxa de deformação e variação de peso são os resultados medidos. O projeto do estudo e os resultados de friabilidade obtidos com o estudo são usados para determinar as variáveis (distribuição de tamanho das partículas na formulação, peso do comprimido, espessura e peso do comprimido, teor de água no comprimido e outros) que têm impacto sobre o resultado de dureza. As formulações reivindicadas e faixas selecionadas são particularmente adaptadas para proporcionar a friabilidade requerida.

[000231] Exemplo - Comprimidos com Metformin:LAF237 a uma razão de 20:1 : Os resultados mostram que comprimidos compreendendo LAF237 + (grânulos de metformina sem aglutinante) têm uma friabilidade de cerca de 0,8%, ao passo que comprimidos compreendendo LAF237 + (grânulos de metformina compreendendo 12% de HPC) têm menos de 0,2% de friabilidade (a uma força de compressão de 15kN).

Exemplo 7: Tensão mecânica (distribuição de tamanhos de partículas)

[000232] O material na faixa de tamanhos de partículas desejada

pode ser produzido a partir de qualquer forma de vildagliptina, por exemplo, vildagliptina amorfa, por tensão mecânica. Essa tensão pode ser mediada por impacto, cisalhamento ou compressão. Na maioria dos equipamentos de trituração comercialmente disponíveis, ocorre uma combinação desses princípios. Para vildagliptina, usa-se, de preferência, um moinho de impacto mecânico ou jato. O moinho de impacto mecânico mais preferido pode ser equipado com diferentes tipos de batedores, telas, revestimentos ou com placas de pinos. Para nosso processo, usa-se, de preferência, um moinho de impacto com um batedor de placa e uma tela de fenda de 5 * 2,5 cm. A velocidade de impacto deve ser variável entre 20 e 100 m/s (como velocidade periférica) para se adaptar a qualquer variação de lote a lote. Em nosso caso, usa-se uma velocidade periférica do batedor de cerca de 40 - 50 m/s.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparar um comprimido farmacêutico compreendendo 80 e 96% em peso com base no peso seco de insumos ativos, em que os insumos ativos constem em um inibidor de DPP-IV que é a vildagliptina ou seu sal farmaceuticamente aceitável e metformina ou seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que compreende as seguintes etapas:

- a) granular metformina ou seu sal farmaceuticamente aceitável e um aglutinante,
- b) secar os grânulos contendo metformina e o aglutinante,
- c) misturar o inibidor de DPP-IV que é a vildagliptina ou seu sal farmaceuticamente aceitável com os grânulos contendo metformina ou seu sal farmaceuticamente aceitável e o aglutinante,
- d) opcionalmente misturar um lubrificante (por exemplo, estearato de magnésio) com a mistura obtida na etapa (c),
- e) comprimir a mistura resultante para formar comprimidos em forma de dosagem unitária,

em que a granulação da etapa (a) é granulação por fusão.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que, ao término da etapa (b), a metformina ou seu sal farmaceuticamente aceitável, está na forma de grânulos compreendendo 1 a 25% ou 3 a 13% ou 4,9 a 12% ou 7,5 a 10,5% ou 7,5 a 17,5% ou 12,5 a 17,5% em peso com base no peso seco de um aglutinante farmaceuticamente aceitável.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável adicional é adicionado à mistura a ser misturada durante a etapa (a) ou durante a etapa (c).

4. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado

pelo fato de que o excipiente farmacologicamente aceitável adicional é um diluente ou um desintegrante.

5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 4, caracterizado pelo fato de que uma etapa de revestimento adicional é aplicada ao comprimido resultante da etapa (e).

6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que compreende uma etapa de granulação (a) em que a metformina e o aglutinante são misturados, e a mistura é passada através de um extrusor para granulação em fusão.

7. Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o extrusor é ajustado entre 140 e 220 °C, ou entre 155 e 205°C ou entre 170 e 190 °C na zona de mistura.

8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 7, caracterizado pelo fato de que o aglutinante é uma celulose ou seu derivado, selecionada de celulose microcristalina, hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose e hidroxipropilmetil celulose.