



(12) PATENT

(11) 346101

(13) B1

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20200301	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2006.09.25 PCT/US2006/037198
(22)	Inng.dag	2020.03.12	(85)	Videreføringsdag	2020.03.12
(24)	Løpedag	2006.09.25	(30)	Prioritet	2005.09.29, US, 60/722,624
(41)	Alm.tilgj	2008.06.27			
(45)	Meddelt	2022.02.14			
(62)	Avdelt fra	20082048, 2008.04.29			
(73)	Innehaver	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 BASEL, Sveits Alan Edward Royce, RR4 Box 9LE, PA18353 SAYLORSBURG, USA Yatindra Joshi, 38 Walker Drive, NJ08540 PRINCETON, USA Madhav Vasanthavada, 15 Minuteman Court, NJ07920 BASKING RIDGE, USA Jay Parthiban Lakshman, 215 Vista Drive, NJ07927 CEDAR KNOLLS, USA Wei-Qin Tong, 1 Wellington Drive, NJ07920 BASKING RIDGE, USA James Kowalski, 3727 Symes Drive, NJ08502 BELLE MEAD, USA ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig				
(54)	Benevnelse	Farmasøytisk tablett eller direkte sammenpresset tablett			
(56)	Anførte publikasjoner	NO 20074048 A, WO 01/52825 A2, WO 2004/110422 A1 AHREN B ET AL: "Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year" DIABETES CARE, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, ALEXANDRIA, VA, US, vol. 28, no. 8, August 2005 (2005-08), sider 1936-1940; XP002344250			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse angår en formulering som innbefatter en dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) inhibitor foretrukket vildagliptin og metformin, tabletter som innbefatter slike formuleringer og fremgangsmåter for fremstilling derav.

Foreliggende oppfinnelse angår en formulering som innbefatter en dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) inhibitor som er vildagliptin, og metformin. Formuleringen en farmasøytisk tablett eller en direkte sammenpresset tablett.

5 Metformin har blitt omfattende beskrevet for å redusere blodglukose hos pasienter med NIDDM og er markedsført i 500, 750, 850 og 1000 mg styrker. Imidlertid, på grunn av at det er et korttidsvirkende legemiddel, krever metformin to ganger daglig eller tre ganger daglig dosering (500 - 850 mg tablett 2-3/dag eller 1000 mg bid med måltider). Det biguanidantihyperglykemiske midlet metformin beskrevet i U.S. Patent nr. 10 3.174.901 blir i dag markedsført i USA i form av dets hydrokloridsalt (Glucophage®), Bristol-Myers Squibb Company). Fremstillingen av metformin (dimetyldiguanid) og dets hydrokloridsalt er kjent og beskrevet først av Emil A. Werner og James Bell, J. Chem. Soc. 121, 1922, 1790-1794. Metformin kan administreres for eksempel i formen som den markedsføres under varemerket GLUCOPHAGE™.

15 Metformin øker sensitiviteten til insulin i perifert vev hos verten. Metformin er også involvert i inhibering av glukoseabsorpsjon fra tarmen, suppresjon av hepatisk glukoneogenese og inhibering av fettsyreoksidasjon. Egnede doseringsregimer av Metformin inkluderer enhetsdoser på 500 mg til to til tre ganger daglig og kan til og 20 med bygges opp til fem ganger daglig eller 850 mg én eller to ganger daglig. [Martindale, The Complete Drug Reference].

Begrepet "metformin" slik det anvendes heri, refererer til metformin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav slik som hydrokloridsaltet, metformin (2:1) 25 fumaratsalt og metformin (2:1) succinatsalt slik det er beskrevet i US-søknad serienr. 09/262.526 inngitt 4. mars 1999, hydrobromidsaltet, p-klorfenoksyacetatet eller embonatet, og andre kjente metforminsalter av mono- og dibasiske karboksylsyrer som inkluderer de som er beskrevet i US Patent nr. 3.174.901, hvor alle saltene kollektivt refereres til som metformin. Det er foretrukket at metforminet anvendt heri er 30 metforminhydrokloridsaltet, nemlig det som markedsføres som GLUCOPHAGE-D eller GLUCOPHAGE XR (Bristol-Myers Squibb Companys varemerker).

I foreliggende tablett er "en DPP-IV inhibitor" og "metformin", også tiltenkt å innbefatte et hvilket som helst farmasøytisk akseptabelt salt derav, krystallform, hydrat, 35 solvat, diastereoisomer eller enantiomer derav.

Diverse DPP-IV inhibitorforbindelser er beskrevet nedenfor:

I foreliggende sammenheng er "en DPP-IV inhibitor" også tiltenkt å innbefatte aktive metabolitter og prodrug derav, slike som aktive metabolitter og prodrug av DPP-IV inhibitorer. En "metabolitt" er et aktivt derivative av en DPP-IV inhibitor fremstilt når
5 DPP-IV inhibitoren metaboliseres. Et "prodrug" er en forbindelse som enten metaboliseres til en DPP-IV inhibitor eller metaboliseres til samme metabolitt(er) som en DPP-IV inhibitor.

DPP-IV inhibitorer er kjente i litteraturen. For eksempel er DPP-IV inhibitorer i hvert
10 tilfelle generisk og spesifikt beskrevet for eksempel i WO 98/19998, DE19616 486 A1, WO 00/34241, WO 95/15309, WO 01/72290, WO 01/52825, WO 9310127, WO 9925719, WO 9938501, WO 9946272, WO 9967278 og WO 9967279.

Foretrukne DPP-IV inhibitorer er beskrevet i de følgende patentsøknader: WO
15 02053548 særlig forbindelser 1001 til 1293 og eksempler 1 til 124, WO 02067918 særlig forbindelser 1000 til 1278 og 2001 til 2159, WO 02066627 særlig de beskrevne eksemplene, WO 02/068420 særlig alle forbindelsene spesifikt listet i eksemplene I til LXIII og de beskrevne korresponderende analogene, enda mer foretrukne forbindelser er 2(28), 2(88), 2(119), 2(136) beskrevet i tabellen som rapporterer IC₅₀, WO
20 02083128 særlig eksempler 1 til 13, US 2003096846 særlig de spesifikt beskrevne forbindelsene, WO 2004/037181 særlig eksempler 1 til 33 og forbindelser i kravene 3 til 5, WO 0168603 særlig forbindelser i eksempler 1 til 109, EP1258480 særlig forbindelser i eksempler 1 til 60, WO 0181337 særlig eksempler 1 til 118, WO 02083109 særlig eksempler 1A til 1D, WO 030003250 særlig forbindelser i eksempler 1
25 til 166, mest foretrukket 1 til 8, WO 03035067 særlig forbindelsene beskrevet i eksemplene, WO 03/035057 særlig forbindelsene beskrevet i eksemplene, US2003216450 særlig eksempler 1 til 450, WO 99/46272 særlig forbindelsene i krav 12, 14, 15 og 17, WO 0197808 særlig forbindelsene i krav 2, WO 03002553 særlig forbindelsene i eksempler 1 til 33, WO 01/34594 særlig forbindelsene beskrevet i
30 eksemplene 1 til 4, WO 02051836 særlig eksempler 1 til 712, EP1245568 særlig eksempler 1 til 7, EP1258476 særlig eksempler 1 til 32, US 2003087950 særlig de beskrevne eksempler, WO 02/076450 særlig eksempler 1 til 128, WO 03000180 særlig eksempler 1 til 162, WO 03000181 særlig eksempler 1 til 66, WO 03004498 særlig eksempler 1 til 33, WO 0302942 særlig eksempler 1 til 68, US 6482844 særlig de
35 beskrevne eksempler, WO 0155105 særlig forbindelsene listet i eksempler 1 og 2, WO 0202560 særlig eksempler 1 til 166, WO 03004496 særlig eksempler 1 til 103, WO 03/024965 særlig eksempler 1 til 54, WO 0303727 særlig eksempler 1 til 209, WO

0368757 særlig eksempler 1 til 88, WO 03074500 særlig eksempler 1 til 72, eksempler 4.1 til 4.23, eksempler 5.1 til 5.10, eksempler 6.1 til 6.30, eksempler 7.1 til 7.23, eksempler 8.1 til 8.10, eksempler 9.1 til 9.30, WO 02038541 særlig eksempler 1 til 53, WO 02062764 særlig eksempler 1 til 293, foretrukket forbindelsen i eksempel 95 (2-
5 {{3-(Aminometyl)-4-butoksy-2-neopentyl-1-okso-1,2 dihydro-6-isoquinolinyloxy}acetamidhydroklorid), WO 02308090 særlig eksempler 1-1 til 1-109, eksempler 2-1 til 2-9, eksempel 3, eksempler 4-1 til 4-19, eksempler 5-1 til 5-39, eksempler 6-1 til 6-4, eksempler 7-1 til 7-10, eksempler 8-1 til 8-8, eksempler 7-1 til 7-7 på side 90, eksempler 8-1 til 8-59 på sider 91 til 95, eksempler 9-1 til 9-33, eksempler
10 10-1 til 10-20, US 2003225102 særlig forbindelser 1 til 115, forbindelser i eksempler 1 til 121, foretrukket forbindelser a) til z), aa) til az), ba) til bz), ca) til cz) og da) til dk), WO 0214271 særlig eksempler 1 til 320 og US 2003096857, WO 2004/052850 særlig de spesifikt beskrevne forbindelsene slik som eksempler 1 til 42 og forbindelser i krav 1, DE 102 56 264 A1 særlig de beskrevne forbindelsene slik som eksempler 1 til 181 og
15 forbindelsene i krav 5, WO 04/076433 særlig forbindelsene spesifikt beskrevet, slik som de som er listet i tabell A, foretrukket forbindelsene listet i tabell B, foretrukket forbindelser I til XXXVII, eller forbindelser i krav 6 til 49, WO 04/071454 særlig de spesifikt beskrevne forbindelser for eksempel forbindelser 1 til 53 eller forbindelser i tabeller Ia til If, eller forbindelser i kravene 2 til 55, WO 02/068420 særlig
20 forbindelsene spesifikt beskrevet, slik som forbindelsene I til LXIII eller eksempel I og analoger 1 til 140 eller eksempel 2 og analoger 1 til 174 eller eksempel 3 og analoger 1, eller eksempel 4 til 5, eller eksempel 6 og analoger 1 til 5, eller eksempel 7 og analoger 1-3, eller eksempel 8 og analog 1, eller eksempel 9, eller eksempel 10 og analoger 1 til 531 enda mer foretrukket er forbindelser i krav 13, WO 03/000250 særlig forbindelsene spesifikt beskrevet, slik som forbindelser 1 til 166, foretrukket forbindelser i eksempler
25 1 til 9, WO 03/024942 særlig forbindelsene spesifikt beskrevet, slik som forbindelser 1 til 59, forbindelser i tabell 1 (1 til 68), forbindelser i krav 6, 7, 8, 9, WO 03024965 særlig forbindelsene spesifikt beskrevet, slik som forbindelser 1 til 54, WO 03002593 særlig forbindelsene spesifikt beskrevet, slike forbindelser i tabell 1 eller i krav 2 til 15,
30 WO 03037327 særlig forbindelsene spesifikt beskrevet, slike forbindelser i eksempler 1 til 209, WO 03/000250 særlig forbindelsene spesifikt beskrevet, slik som forbindelsene 1 til 166, foretrukket forbindelsene i eksempler 1 til 9, WO 03/024942 særlig forbindelsene spesifikt beskrevet, slike forbindelser 1 til 59, forbindelser i tabell 1 (1 til 68), forbindelser i krav 6, 7, 8, 9, WO 03024965 særlig forbindelsene spesifikt
35 beskrevet, slike forbindelser 1 til 54, WO 03002593 særlig forbindelsene spesifikt beskrevet, slike forbindelser i tabell 1 eller i krav 2 til 15, WO 03037327 særlig forbindelsene spesifikt beskrevet, slik som forbindelser i eksempler 1 til 209, WO

0238541, WO 0230890, US-søknad serienr. 09/788,173 inngitt 16. februar 2001 (fullmektigfil LA50) særlig beskrevne eksempler, WO99/38501 særlig beskrevne eksempler, W099/46272 særlig beskrevne eksempler og DE19616486 A1 særlig val-pyr, val-tiazolidid, isoleucyl-tiazolidid, isoleucyl-pyrrolidid og fumarsalter av isoleucyl-tiazolidid og isoleucyl-pyrrolidid, WO 0238541 særlig forbindelsene spesifikt
 5 beskrevet, slike forbindelser som i eksempler 1 til 53, WO 03/002531 særlig forbindelsene spesifikt beskrevet foretrukket forbindelsene listet på side 9 til 13, mest foretrukket forbindelsene i eksempler 1 til 46 og enda mer foretrukket forbindelsene i eksempel 9, US Patent nr. 6.395.767 foretrukket forbindelse i eksempler 1 til 109, mest
 10 foretrukket forbindelse i eksempel 60.

Ytterligere foretrukne DPP-IV inhibitorer inkluderer de spesifikke eksemplene beskrevet i US Patenter nr. 6124305 og 6107317, Internasjonale Patentsøknader, Publikasjonsnr. WO 9819998, WO 95153 09 og WO 9818763; slik som 1-[2-[(5
 15 eyanopyridin-2-yl)aminoetyl-amino]acetyl-2-cyano-(S)-pyrrolidin og (2S)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetylbutanoyl]-2-pyrrolidinkarbonitril.

WO 9819998 beskriver N-(N'-substituerte glycy)-2-cyanopyrrolidiner, særlig 1-[2-[5-Cyanopyridin-2-yl] amino]-etyl-amino] acetyl-2-cyano-(S)-pyrrolidin. Foretrukne
 20 forbindelser beskrevet i WO03/002553 er listet på sider 9 til 11. Publisert patentsøknad WO 0034241 og publisert patent US 6110949 beskriver N-substituerte adamantyl-amino-acetyl-2-cyanopyrrolidiner og N-(substituerte glycy)-4-cyanopyrrolidiner respektivt. DPP-IV inhibitorer av interesse er særlig de som er angitt i krav 1 til 4. Spesielt beskriver disse søknadene forbindelsen 1-[[[3-Hydroksey-1-adamantyl]amino]-
 25 acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidin (også kjent som LAF237).

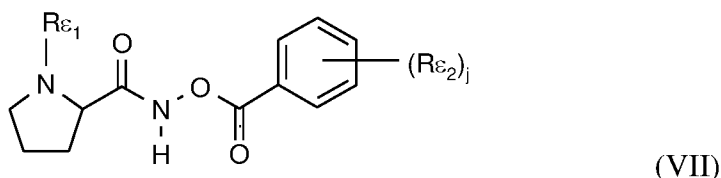
WO 9515309 beskriver aminosyre 2-cyanopyrrolidinamider som inhibitorer av DPP-IV og WO 9529691 beskriver peptidylderivater av diestere av alfa-aminoalkylfosfonsyrer, særlig de med prolin eller relaterte strukturer. DPP-IV inhibitorer av interesse er særlig
 30 de som er angitt i Tabell 1 til 8. I WO 01/72290 er DPP-IV inhibitorer av interesse særlig de som er angitt i eksempel 1 og krav 1, 4 og 6. WO 9310127 beskriver prolinborsyreestere anvendelige som DPP-IV inhibitorer. DPP-IV inhibitorer av interesse er særlig de som er sitert i eksempler 1 til 19. Publisert patentsøknad WO 9925719 beskriver sulfostin, en DPP-IV inhibitor fremstilt ved dyrking av en
 35 Streptomyces mikroorganisme. WO 9938501 beskriver N-substituerte 4- til 8-leddede heterocykliske ringer. DPP-IV inhibitorer av interesse er særlig de som er angitt i krav 15 til 20.

WO 9946272 beskriver fosforsyreforbindelser som inhibitorer av DPP-IV. DPP-IV inhibitorer av interesse er særlig de angitt i krav 1 til 23.

- 5 Andre foretrukne DPP-IV inhibitorer er forbindelsene med formel I, II eller III beskrevet i patentsøknad WO 03/057200 på side 14 til 27. Mest foretrukne DPP-IV inhibitorer er de forbindelsene som spesifikt er beskrevet på sider 28 og 29.

- 10 Publiserte patentsøknader WO 9967278 og WO 9967279 beskriver DPP-IV prodrug og inhibitorer med form A-B-C hvor C er enten en stabil eller ustabil inhibitor av DPP-IV.

Foretrukket er N-peptidyl-O-arylhydroksylaminet en forbindelse med formel VII



- 15 hvori

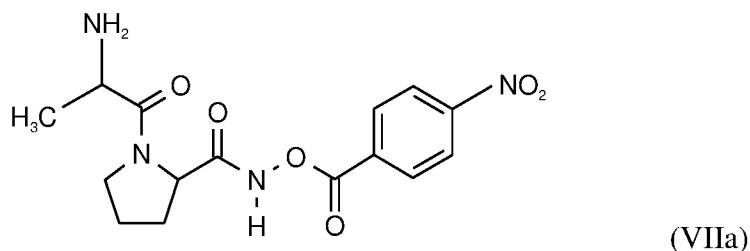
j er 0, 1 eller 2;

R_{ε1} representerer sidekjeden til en naturlig aminosyre; og

R_{ε2} representerer lavere alkoksy, lavere alkyl, halogen eller nitro; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 20

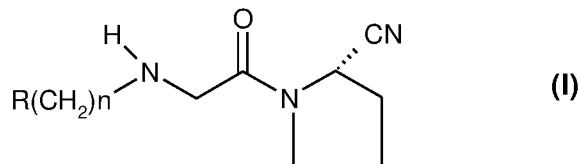
I en svært foretrukket utførelsesform er N-peptidyl-O-arylhydroksylaminet en forbindelse med formel VIIa



- 25 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

N-Peptidyl-O-arylhydroksylaminer, for eksempel med formel VII eller VIIa, og deres fremstilling er beskrevet av H.U. Demuth et al. i J. Enzyme Inhibition 1988, Vol. 2, sider 129-142, særlig på sider 130-132.

Mest foretrukket er inhibitorene *N*-(substituert glycy)-2-cyanopyrrolidiner med formel (I)



5 hvori

R er substituert adamantyl; og

n er 0 til 3; i fri form eller i syreaddisjonsaltform.

Begrepet "substituert adamantyl" refererer til adamantyl, dvs. 1- eller 2-adamantyl, substituert med en eller flere, for eksempel to substituenten valgt fra alkyl, -OR₁ eller -NR₂R₃, hvor R₁, R₂ og R₃ er uavhengig hydrogen, alkyl, (C₁-C₈alkanoyl), karbamyl eller -CO-NR₄R₅, hvor R₄ og R₅ er uavhengig alkyl, usubstituert eller substituert aryl og hvor en av R₄ og R₅ ytterligere er hydrogen eller R₄ og R₅ sammen representerer C₂-C₇alkylen.

15

Begrepet "aryl" representerer foretrukket fenyl. Substituert fenyl er foretrukket fenyl substituert med en eller flere, for eksempel to, substituenten valgt fra for eksempel alkyl, alkoksy, halogen og trifluormetyl.

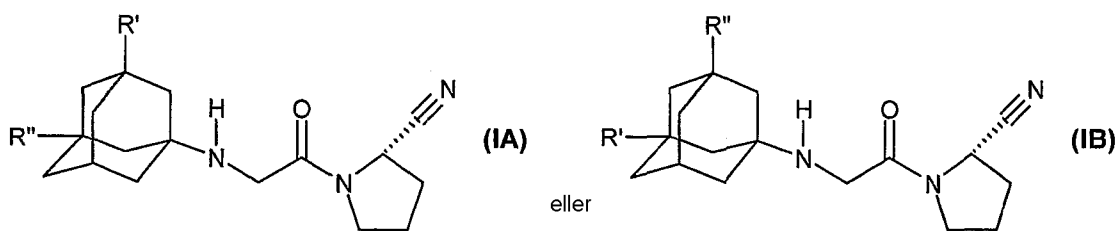
20 Begrepet "alkoksy" refererer til alkyl-O-.

Begrepet "halogen" eller "halo" refererer til fluor, klor, brom og jod.

Begrepet "alkylen" refererer til en rettkjedet bro med 2 til 7 karbonatomer, foretrukket 3 til 6 karbonatomer, mest foretrukket 5 karbonatomer.

En foretrukket gruppe av forbindelser er forbindelsene med formel (I), hvori substituent på adamantylet er bundet til et brohode eller et metylen tilstøtende et brohode. Forbindelser med formel (I), hvori glycy-2-cyanopyrrolidinbestanddelen er bundet til et brohode, er R' substituenten på adamantylet foretrukket 3-hydroksy. Forbindelser med formel (I), hvori lycyl-2-cyanopyrrolidinbestanddelen er bundet til et metylen tilstøtende et brohode, er R' substituenten på adamantylet foretrukket 5-hydroksy.

Det beskrives særlig en forbindelse med formel (IA) eller (IB)



hvor

R' representerer hydrokso, C₁-C₇alkoksy, C₁-C₈alkanoyloksy eller R₅R₄N-CO-O-,
hvor R₄

- 5 og R₅ uavhengig er C₁-C₇alkyl eller fenyl som er usubstituert eller substituert med
en substituent valgt fra C₁-C₇alkyl, C₁-C₇alkoksy, halogen og trifluormetyl og hvor R₄
ytterligere er hydrogen; eller R₄ og R₅ sammen representerer C₃-C₆alkylen; og
R'' representerer hydrogen; eller
R' og R'' uavhengig representerer C₁-C₇alkyl;

10

i fri form eller i form av et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonsalt.

Disse DPP-IV inhibitorforbindelser med formel (I), (IA) eller (IB) er kjente og
beskrevet i US Patent nr. 6.166.063, meddelt 26. desember 2000 og WO 01/52825.

- 15 Særlig beskrevet er (S)-1 -{2-[5-cyanopyridin-2-yl]amino]etyl-aminoacetyl}-2-cyano-
pyrrolidin eller (S)-1-[(3-hydrokso-1 adamantyl)amino]acetyl-2-cyano-pyrrolidin
(LAF237). De kan eksistere i fri form eller i syreaddisjonsaltform. Farmasøytisk
akseptable, dvs. ikke-toksiske og fysiologisk akseptable salter er foretrukket, selv om
andre salter også er anvendelige, for eksempel ved isolering eller rensing av
20 forbindelsene. Selv om de foretrukne syreaddisjonsaltene er hydroklorider, kan salter
av metansulfonsyre, svovelsyre, fosforsyre, sitronsyre, melkesyre og eddiksyre kan også
anvendes.

- Foretrukne DPP-IV inhibitorer er de beskrevet av Mona Patel og kol. (Expert Opinion
25 Investig Drugs. 2003 Apr;12(4):623-33) i avsnitt 5, særlig P32/98, K-364, FE-999011,
BDPX, NVP-DDP-728 og andre, hvilken publikasjon er herved innbefattet med
referanse særlig de beskrevne DPP-IV inhibitorene.

FE-999011 er beskrevet i patentsøknad WO 95/15309 side 14, som forbindelse nr. 18.

30

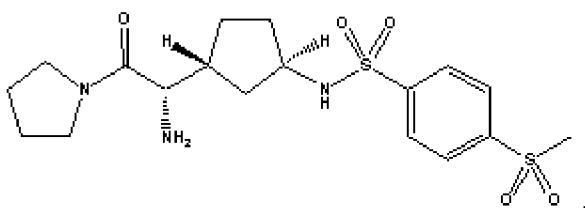
En annen foretrukket inhibitor er forbindelsen BMS-477118 beskrevet i US Patent nr.
6.395.767 (forbindelse i eksempel 60) også kjent som (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-
hydrokso-1,2,3,4-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-yl)-1-oksoetyl]-2-azabicyclo[3.1.0]heksan-3-

karbonitril, benzoat (1:1) slik det er angitt i Formel M i patentsøknad WO 2004/052850 på side 2, og den korresponderende frie basen, (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hydroksoy-tricyklo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)-1-oksoetyl]-2-azabicyklo-[3.1.0]heksan-3-karbonitril (M') og dets monohydrat (M'') slik det er angitt i Formel M i patentsøknaden
 5 WO 2004/052850 på side 3. Forbindelsen BMS-477118 er også kjent som saksagliptin.

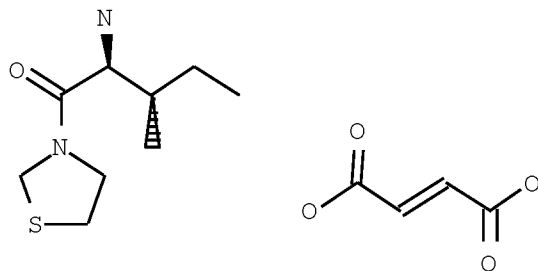
En annen foretrukket inhibitor er forbindelsen GSK23A beskrevet i WO 03/002531 (eksempel 9) også kjent som (2S,4S)-1-((2R)-2-Amino-3-[(4-metoksybenzyl)sulfonyl]-3-metylbutanoyl)-4-fluorpyrrolidin-2-karbonitrilhydroklorid.

10

Andre svært foretrukne DPP-IV inhibitorer er beskrevet i Internasjonal patentsøknad WO 02/076450 (særlig eksempler 1 til 128) og av Wallace T. Ashton (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 859-863) særlig forbindelsen 1 og forbindelsene listet i tabellene 1 og 2. Den foretrukne forbindelsen er forbindelsen 21e
 15 (tabell 1) med formel



P32/98 eller P3298 (CAS nummer: 251572-86-8) også kjent som 3-[(2S,3S)-2-amino-3-metyl-1-okso-pentyl]tiaolidin kan anvendes som 3-[(2S,3S)-2-amino-3-metyl-1-okso-pentyl]tiaolidin og (2E)-2-butendioat (2:1) blanding slik som det er vist nedenfor
 20



og er beskrevet i WO 99/61431 og også i Diabetes 1998, 47, 1253-1258, fra Probiodrugs og også forbindelsen P 93/01 beskrevet av samme selskap.

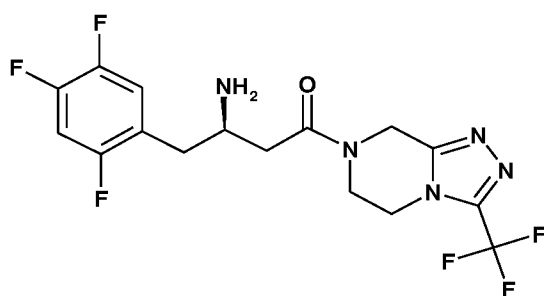
25

Andre foretrukne DPP-IV inhibitorer er forbindelsene beskrevet i patentsøknad WO 02/083128 slik som i krav 1 til 5. Mest foretrukne DPP-IV inhibitorer er forbindelsene spesifikt beskrevet i eksempler 1 til 13 og i kravene 6 til 10.

Andre foretrukne DPP-IV inhibitorer er beskrevet i patentsøknadene WO 2004/037169 særlig de beskrevet i eksemplene 1 til 48 og WO 02/062764 særlig de beskrevet i eksempler 1 til 293, enda mer foretrukket er forbindelsene 3-(aminometyl)-2-isobutyl-1-okso-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinkarboksamid og 2-{{3-(aminometyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1-okso-1,2-dihydro-6-isoquinolyl}oksy}acetamid beskrevet på side 7 og også i 5 patentsøknad WO2004/024184 særlig i referanseeksempler 1 til 4.

Andre foretrukne DPP-IV inhibitorer er beskrevet i patentsøknaden WO 03/004498 særlig eksempler 1 til 33 og mest foretrukket forbindelsen med formel

10



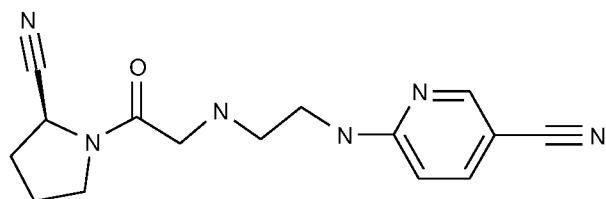
MK-0431

beskrevet i eksempel 7 og også kjent som MK-0431 eller Sitagliptin.

Foretrukne DPP-IV inhibitorer er også beskrevet i patentsøknad WO 2004/037181 særlig eksempler 1 til 33, mest foretrukket forbindelsene beskrevet i kravene 3 til 5. 15

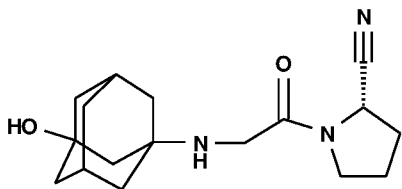
Foretrukne DPP-IV inhibitorer er N-substituerte adamantyl-amino- acetyl-2-cyano pyrrolidiner, N (substituerte glycy)l-4-cyanopyrrolidiner, N-(N'-substituerte glycy)l-2-cyanopyrrolidiner, N-aminoacyltiazolidiner, N-aminoacylpyrrolidiner, L-allo-isoleucyl 20 tiazolidin, L-treo-isoleucylpyrrolidin og L-allo-isoleucylpyrrolidin, 1-[2-[(5-cyanopyridin-2-yl)amino]etyl-amino]acetyl-2-cyano-(S)-pyrrolidin og farmasøytiske salter derav.

Særlig foretrukket er 1-{2-[(5-cyanopyridin-2-yl)amino]etyl-amino}acetyl-2(S)-cyano-pyrrolidindihydroklorid (DPP728) med formel 25



særlig dihydrokloridet derav,

og (S)-1-[(3-hydroksy-1-adamantyl)amino]acetyl-2-cyano-pyrrolidin (LAF237) med formel



og L-treo-isoleucyltiiazolidin (forbindelseskode i henhold til Probiodrug: P32/98 som beskrevet ovenfor), MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(aminometyl)-2-isobutyl-1-okso-4-fenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinkarboksamid og 2-{[3-(aminometyl)-2-isobutyl-4-fenyl-1-okso-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]oksy}acetamid og eventuelt i et hvilket som helst tilfelle farmasøytiske salter derav.

DPP728 og LAF237 er de svært foretrukne forbindelsene og er spesifikt beskrevet i eksempel 3 i WO 98/19998 og Eksempel 1 av WO 00/34241, respektivt. DPP-IV inhibatoren P32/98 (se ovenfor) er spesifikt beskrevet i Diabetes 1998, 47, 1253-1258. DPP728 og LAF237 kan formuleres slik det er beskrevet på side 20 i WO 98/19998 eller i WO 00/34241. De foretrukne formuleringene for administrasjon av LAF237 er beskrevet i US "provisional" søknad nr. 60/604274.

Særlig foretrukket er oralt aktive DPP-IV inhibitorer.

DPP-IV inhibitorforbindelsene, for eksempel de med formel (I), og deres korresponderende farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter, kan kombineres med en eller flere farmasøytisk akseptable bærere og, eventuelt, et eller flere andre vanlige farmasøytiske hjelpestoffer og administreres enteralt, for eksempel oralt, i form av tabletter, kapsler, kapletter etc. eller parenteralt, for eksempel intravenøst, i form av sterile injiserbare løsninger eller suspensjoner. De enterale og parenterale sammensetningene kan fremstilles ved vanlige metoder.

DPP-IV inhibitorforbindelsene for eksempel de med formel (I), og deres korresponderende farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter, kan formuleres til enterale og parenterale farmasøytiske sammensetninger som inneholder en mengde av den aktive substansen som er effektiv for å behandle tilstander mediert av DPP-IV inhibering, slike sammensetninger i enhetsdoseringsform og slike sammensetninger som innbefatter en farmasøytisk akseptabel bærer.

DPP-IV inhibitorforbindelsene, for eksempel de med formel (I), som inkluderer de av hver av undertypene derav og hvert av eksemplene, kan administreres i enantiomerisk ren form, for eksempel >98%, foretrukket >99%; eller sammen med R enantiomeren, 5 for eksempel i racemisk form. De ovenfor angitte doseringsområdene er basert på forbindelsene med formel (I), som ekskluderer mengden av R enantiomeren.

I lys av deres evne til å inhibere DPP-IV, er DPP-IV inhibitorforbindelsene for eksempel de med formel (I), og deres korresponderende farmasøytisk akseptable 10 syreaddisjonssalter, anvendelige ved behandling av tilstander mediert av DPP-IV inhibering. Basert på det som er angitt ovenfor og funnene i litteraturen, forventes det at forbindelsene beskrevet heri er anvendelige ved behandling av tilstander, slik som ikke-insulinavhengig diabetes mellitus, artritt, fedme, allografttransplantasjon og kalsitonin-osteoporose. I tillegg, basert på rollen til glukagonlignende peptider, slik som GLP-1 15 og GLP-2, og deres assosiasjon med DPP-IV inhibering, forventes at forbindelsene beskrevet heri er anvendelige for eksempel for å gi en sedativ eller anksiolytisk effekt, eller for å attenuere post-kirurgiske katabolske forandringer og hormonelle responser på stress, eller å redusere dødelighet og sykelighet etter myokardisk infarkt, eller ved behandling av tilstander relatert til de ovenfor angitte effekter som kan medieres ved 20 GLP-1 og/eller GLP-2 nivåer.

Mer spesifikt forbedrer, for eksempel DPP-IV inhibitorforbindelsene for eksempel de med formel (I), og deres korresponderende farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter, 25 tidlig insulinrespons ovenfor en oral glukoseutfordring og, er derfor, anvendelig ved behandling av ikke-insulinavhengig diabetes mellitus.

DPP-IV inhibitorforbindelsene, særlig forbindelsene med formel I, IA eller IB, , er hygroskopiske, som gir stabilitetsproblemer, og er i bunn og grunn ikke compatible. Som en konsekvens av dette, er det et behov for å tilveiebringe en frittflytende og 30 kohesiv sammensetning i stand til å bli sammenpresset til sterke tabletter med en akseptabel *in vitro* oppløsningsprofil og god stabilitet når det gjelder de aktive ingrediensene. Tabletter kan defineres som faste farmasøytiske doseringsformer som inneholder legemiddelsubstanser med eller uten egnede fyllstoffer. De fremstilles ved sammenpressing eller sammenblanding av en formulering som inneholder den aktive 35 ingrediensen og visse eksipienter valgt til å hjelpe til ved prosessering og for å forbedre egenskapene til produktet. Tabletter kan være belagt eller ikke-belagte og fremstilles fra pulverisert, krystallinsk materiale. De kan inkludere forskjellige fortynningsmidler,

bindemidler, desintegreringsmidler, smøremidler, glidemidler og i mange tilfeller fargestoffer. Eksipienter som klassifiseres i henhold til funksjonen de utøver. For eksempel kan et glidemiddel anvendes for å forbedre strømmingen av pulverblandingen i fylletrakten og inn i tablett-dysen.

5

Tablettene har omfattende anvendelse siden siste del av det 19. århundret og hoveddelen av farmasøytiske doseringsformer markedsføres som tabletter. Hovedgrunnen til tablett-populariteten som en doseringsform er enkeltheten, lave kostnader og produksjonshastigheten. Andre grunner inkluderer stabilitet av legemiddelproduktet, enkel innpakning, transport og dispergering. For pasienten eller forbrukeren gir tablettene hensiktsmessig administrasjon, enkel nøyaktig dosering, kompakt, enkel å ha med seg, akseptabel smak, enkel administrasjon og elegant distinkt utseende.

Tabletter kan være enkle, sukkerbelagte eller todelte, pregede, lagdelte eller vedvarende frigivelse. De kan fremstilles i et antall størrelser, former og farger. Tabletter kan svelges, tygges eller løses opp i det bukkale hulrommet eller under tungen. De kan løses i vann for lokal eller topisk anvendelse. Sterile tabletter blir normalt anvendt for parenterale løsninger og implantering under huden.

I tillegg til de aktive eller terapeutiske ingrediensene, kan tabletter inneholde et antall inerte materialer kjente som eksipienter. De kan klassifiseres i henhold til rollen de fremviser i den endelige tablett. Den primære sammensetningen inkluderer et fyllstoff, bindemiddel, smøremiddel og glidemiddel. Andre eksipienter som gir fysiske karakteristikk til den ferdige tablett er fargestoffer, og smaksstoffer i tilfellet tyggbare tabletter. Uten eksipienter kan de fleste legemidler og farmasøytiske ingredienser ikke direkte sammenpresses til tabletter. Denne er primært på grunn av dårlig strømming og kohesive egenskaper til de fleste legemidlene. Typisk blir eksipienter tilsatt til en formulering for å bevirke gode strømnings- og sammenpressing-karakteristikk til materialet som blir sammenpresset. Slike egenskaper blir bevirket gjennom forhåndsbehandlingstrinn, slik som våtgranulering, oppslåing, spraytørkingsfæronisasjon eller krystallisering.

Smøremidler blir typisk tilsatt for å hindre at tabletteringsmaterialer kleber seg til stempler, minimaliserer friksjon i løpet av tablett-sammenpressing og muliggjør fjerning av den sammenpressede tablett fra dysen. Slike smøremidler blir ofte inkludert i den endelige tablettblanding i mengder vanligvis på ca. 1 vekt-%.

35

Andre ønskede karakteristikk til eksipienter inkluderer følgende:

- Høy sammenpressbarhet for å muliggjøre fremstilling av sterke tabletter ved lave sammenpressingskrefter;
- Bevirke kohesive egenskaper til det pulveriserte materialet;
- 5 • Akseptabel desintegreringshastighet
- Gode strømningsegenskaper som kan forbedre strømmingen av andre eksipienter i formuleringen; og
- Kohesivhet (for å hindre tabletter fra å smuldre ved prosessering, transport og håndtering).

10

Det er tre kommersielt viktige prosesser for fremstilling av sammenpressede tabletter: våt granulering, direktesammenpressing og tørrgranulering (oppslåing eller valesammenpressing). Fremgangsmåten for fremstilling og type eksipienter velges for å gi tablettformuleringen de ønskede fysiske karakteristikkene som muliggjør rask
15 sammenpressing av tablettene. Etter sammenpressing må tablettene ha et antall ytterligere kvaliteter, slik som utseende, hardhet, desintegreringsevne og en akseptabel oppløsningsprofil. Valg av fyllstoffer og andre eksipienter vil avhenge av de kjemiske og fysiske egenskapene til legemidlet, oppførselen til blandingen i løpet av prosessering og egenskapene til de ferdige tablettene. Forhåndsformuleringsstudier gjøres for å
20 bestemme den kjemiske og fysiske kompatibiliteten til den aktive komponenten med foreslåtte eksipienter.

Egenskapene til legemidlet, dets doseringsformer og økonomien ved fremstilling vil bestemme valg av den beste prosessen for tableettering. Generelt blir både våtgranulering
25 og direkte sammenpressing anvendt ved utvikling av en tablett.

Tørrgranuleringsfremgangsmåten kan anvendes hvor en av bestanddelene, enten legemidlet eller fortynningsmidlet, har tilstrekkelig kohesive egenskapene til å bli tablettert. Fremgangsmåten består av sammenblanding, oppslåing av ingrediensene, tørr
30 screening, smøring og sammenpressing.

Våtgranuleringsfremgangsmåten anvendes for å omdanne en pulverblanding til granuler som har egnede strømnings- og kohesive egenskapene for tableettering. Fremgangsmåten består av å blande pulvere i en egnet blandeinnretning fulgt av tilsetning av
35 granuleringsløsning under skjærkrefter til de blandede pulverne for å oppnå en granulering. Dampmassen blir deretter skrudd gjennom en egnet sikt og tørket ved brettørking eller fluidisert sjikt-tørking. Alternativt kan våtmassen tørkes og passeres

gjennom en mølle. Den totale prosessen inkluderer veiing, tørrpulverblanding, våtgranulering, tørking, maling, blandingssmøring og sammenpressing.

Generelt har pulvere ikke tilstrekkelige adhesiv- eller kohesiveegenskapene for å danne
5 harde, sterke granuler. Et bindemiddel er vanligvis påkrevd for å binde pulverpartiklene
sammen på grunn av de dårlige kohesive egenskapene til de fleste pulvere. Varme og
fuktighetssensitive legemidler kan vanligvis ikke fremstilles ved anvendelse av
våtgranulering. Det store antallet prosesstrinn og prosessetid er problematisk på grunn av
høye fremstillingskostnader. Våtgranulering har også vært kjent for å redusere
10 sammenpressbarheten til noen farmasøytiske eksipienter, slik som mikrokrystallinsk
cellulose.

Direkte sammenpressing anses som en relativt rask prosess hvor de pulveriserte
materialene sammenpresses direkte uten å forandre de fysiske og kjemiske egenskapene
15 til legemidlet. De aktive ingrediensene, direktesammenpressingseksipientene og andre
hjelpesubstanser, slik som et glidemiddel og smøremiddel blandes i en
dobbeltskjellblander eller tilsvarende lavskjær apparatur før sammenpressing til
tabletter. Denne typen sammenblanding antas å være essensiell for å fremstille
"farmasøytisk akseptable" doseringsformer. Noen farmasøytiske forskere mener at
20 måten hvorved et smøremiddel tilsettes til en formulering må kontrolleres nøyaktig.
Følgelig blir smøremidler vanligvis tilsatt til en granulering ved forsiktig
sammenblanding. Det antas også at forlenget blanding av et smøremiddel med en
granulering kan materielt påvirke hardheten og desintegreringstiden for de resulterende
tablettene. Overdreven sammenblanding av smøremidler med granulatingredienser kan
25 forårsake vanntetting av granulen og redusere tablethardhet eller styrke til den
sammenpressede tablett. Av disse grunnene har høyskjærblandebetingelser ikke blitt
anvendt for fremstilling av direktesammenpressingsdoseringsformer.

Fordelene ved direktesammenpressing inkluderer enhetlighet av blandingen, færre
30 fremstillingstrinn involvert, dvs. den totale prosessen involverer veiing av pulvere,
blanding og sammenpressing, og således mindre kostnader; eliminering av varme og
fuktighet, god partikkeldissosiasjon og fysisk stabilitet.

Farmasøytiske produsenter vil foretrekke å anvende direktesammenpressingsteknikker i
35 forhold til våt- eller tørrgranuleringsfremgangsmåter på grunn av den raske
prosesseringstiden og kostnadsfordeler. Imidlertid er direkte sammenpressing vanligvis
begrenset til de situasjoner hvor legemidlet eller den aktive ingrediensen har fysiske

karakteristikker som kreves for å danne farmasøytisk akseptable tabletter. Imidlertid må en eller flere eksipienter ofte kombineres med den aktive ingrediensen før direktesammenpressingsfremgangsmåten kan anvendes siden mange ingredienser ikke har de nødvendige egenskapene. Siden hver eksipient tilsatt til formuleringen øker
5 tablettstørrelsen til sluttproduktet, begrenser produsentene seg ofte til å anvende direktesammenpressingsfremgangsmåten i formuleringer som inneholder en lav dose av den aktive ingrediensen per sammenpresset tablett.

En fast doseringsform som inneholder et høydose legemiddel, dvs. legemidlet i seg selv
10 innbefatter en vesentlig del av den totale sammenpressede tablettvekten, kan kun direkte sammenpresses hvis legemidlet i seg selv har tilstrekkelig fysiske karakteristikk, for eksempel kohesivhet, for ingredienser som skal direktesammenpresses og hvis legemidlet er tilfredsstillende formulert.

15 For et eksempel anses DPP-IV inhibatoren for eksempel de med formel (I) å være et høydose legemiddel. De fleste tablettformuleringer inkluderer et område fra 70-85 vekt-% av DPP-IV inhibitor per tablett. Dette høydose legemidlet, kombinert med de heller dårlige fysiske karakteristikkene for direktesammenpressing, har ikke muliggjort direktesammenpressing som en fremgangsmåte for fremstilling av den endelige
20 tablett. I tillegg har de aktive ingrediensene dårlig stabilitet under nærvær av vann, en annen faktor som taler mot anvendelse av våtgranuleringsfremgangsmåten.

En annen begrensning når det gjelder direktesammenpressing som en fremgangsmåte for tablettfremstilling er den potensielle størrelsen til de sammenpressede tablettene. Hvis mengden aktiv ingrediens er høy, kan en farmasøytisk formuleringsarbeider velge
25 å våtgranulere den aktive ingrediensen med andre eksipienter for å oppnå en tablett med akseptabel størrelse med ønsket mengde aktiv ingrediens. Mengden fyllstoff, bindemidler eller andre eksipienter nødvendig i våt granulering er mindre enn den som kreves for direktesammenpressing siden prosessen med våtgranulering bidrar negativt når det gjelder de fysiske egenskapene til tablett.

30 Til tross for fordelene ved direktesammenpressing, slik som redusert prosesseringstid og kostnader, er våtgranulering omfattende anvendt i industrien for fremstilling av faste doseringsformer. Våtgranulering er ofte foretrukket i forhold til direktesammenpressing på grunn av at våtgranulering har en større sjanse for å overkomme eventuelle
35 problemer assosiert med de fysiske karakteristikkene til de forskjellige ingrediensene i formuleringen. Denne tilveiebringer materialet som har de påkrevde strømnings- og kohesiveegenskapene nødvendig for å oppnå en akseptabel fast doseringsform.

Populariteten til våtgranulering sammenlignet med direktesammenpressing er basert på minst tre fordeler. For det første tilveiebringer våtgranulering materialet som sammenpresses med bedre fukteegenskaper, særlig i tilfellet hydrofobe legemiddelsubstanser. Tilsetningen av hydrofile eksipienter gjør overflaten til det hydrofobe legemidler mer hydrofilt, som reduserer desintegrerings- og oppløsningsproblemer. For det andre blir enhetligheten til innholdsstoffene til den faste doseringsformen generelt forbedret med våtgranulering på grunn av at alle granulene vanligvis inneholder samme mengde legemiddel. Til sist blir segregering av legemidler fra eksipienter unngått.

Segregering kan være et potensielt problem med direkte sammenpressing. Størrelsen og form til partiklene som innbefatter granulatet som skal sammenpresses, optimaliseres gjennom våt granuleringsprosessen. Dette er på grunn av at når et tørt faststoff blir våtgranulert, "limer" bindemidlet partiklene sammen slik at de agglomererer til sfæriske granuler.

Idet det er en viktig mengde av metformin tilstede i tablettene ifølge oppfinnelsen, er størrelsen og formen til den resulterende tablettene problematisk for en enkel oral administrasjon til en pasient, så vel som for en enkel tablettfremstillingsprosess som bemøter alle de heri beskrevne kravene. Således er det et behov innen industrien for teknikker og farmasøytiske formuleringer som vil muliggjøre for produsenter å fremstille høydose DPP-IV inhibitor og metforminkombinasjonstabletter (høy legemiddeltilsetning). Høydose DPP-IV inhibitoren og metformintablettene må møte alle de heri listede kravene med foretrukket et begrenset antall og mengde farmasøytiske eksipienter for å redusere størrelsen til tablettene.

Det er et formål med foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en formulering som innbefatter en DPP-IV inhibitor som er vildagliptin eller et farmasøytisk salt derav og metformin eller et farmasøytisk salt derav i form av et frittflytende, kohesivt tabletteringspulver, i stand til å bli enkelt granulert eller sammenpresset til en tablett.

Det er et ytterligere formål med foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en høylegemiddel tilsetningstablett i enhetsdoseringsform som innbefatter en DPP-IV inhibitor som er vildagliptin eller et farmasøytisk salt derav og metformin eller et farmasøytisk salt derav, som har en akseptabel oppløsningsprofil, så vel som akseptabel

grad av hardhet, sprøhet og resistens overfor splintring, så vel som en passende desintegreringstid og en høy stabilitet når det gjelder de aktive ingrediensene i tablett.

Vildagliptin er sensitiv overfor fuktighet og derfor gjenstand for

5 produktsstabilitetsproblemer på grunn av nedbryting av den aktive ingrediensen. For å overkomme dette problemet, har søkeren utviklet en formulering (med valgte eksipienter) og en direkte sammenpressing prosess (for å unngå våtgranulering) for å oppnå tabletter med gode egenskaper, for eksempel hardhet, sprøhet og med forbedret stabilitet av den aktive ingrediensen, men med kun 25% legemiddeltilsetning.

10

Metformin blir typisk fremstilt ved en våtgranuleringsprosess med høy legemiddeltilsetning og er kjent for å være vanskelig å prosessere.

Valsesammenpressing er også kjent for å være uakseptabel på grunn av dårlige sammenpressingsegenskaper og en direkte sammenpressing prosess er ikke anbefalt for

15 slike høylegemiddeltilsetningsformuleringer. Dårlig sammenpressbarhet og tablettsprøhet er kjente problemer og er således et annet hovedemne i løpet av utviklingen. Andre utfordringer ble identifisert som følger:

- Stor mengde metformin, således sprø tablettet og lav LAF237 legemiddeltilsetning.
- 20 • Dårlig prosessering av Met.
- Met er en våtgranuleringsprosess og fuktighet er kjent for å være problematisk for LAF.

Således er det et ikke-bemøtt behov for å gi diabetiske pasienter en sammenpresset

25 tablett som innbefatter mellom 25 og 100 mg vildagliptin og opp til 1000 mg metformin med en akseptabel tablettstørrelse, gode tablettegenskaper, for eksempel hardhet, sprøhet og stabilitet til de aktive ingrediensene.

Det er et ytterligere formål med foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en tablett i

30 enhets doseringsform som innbefatter en DPP-IV inhibitor som er vildagliptin eller et farmasøytisk salt derav og metformin eller et farmasøytisk salt derav, som har en høy legemiddel tilsetning for å redusere størrelsen til tablett, hvori de aktive ingrediensene holder seg stabile.

35

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en tablett som innbefatter en DPP-IV inhibitor som er vildagliptin eller et farmasøytisk salt derav og metformin eller et farmasøytisk

salt derav i form av et tabletteringspulver, i stand til å bli sammenpresset til en tablett som har en adekvat størrelse, hardhet, stabilitet, rask desintegreringstid og et akseptabelt oppløsningsmønster.

- 5 I tillegg til de aktive ingrediensene inneholder tabletteringspulveret et antall inerte materialer kjente som eksipienter. De kan klassifiseres i henhold til rollen de har i den endelige tablett. Den primære sammensetningen inkluderer fyllstoffer, bindemidler eller fortynningsmidler, smøremidler, desintegreringsmidler og glidemidler. Andre eksipienter som gir fysiske karakteristikk til den ferdige tablett er fargestoffer og
- 10 smaksstoffer i tilfellet tyggbare tabletter. Typisk tilsettes eksipienter til en formulering for å gi gode strømnings- og sammenpressingskarakteristikk til materialet som sammenpresses.

- Tabletten ifølge oppfinnelsen omfatter følgende: de aktive ingrediensene som er DPP-
- 15 IV inhibitorforbindelsen vildagliptin eller et farmasøytisk salt derav og metformin eller et farmasøytisk salt derav, og et bindemiddel.

- Eksempler på farmasøytiske akseptable bindemidler inkluderer, men er ikke begrenset til, stivelses; celluloser og derivater derav, for eksempel mikrokrySTALLinsk cellulose,
- 20 hydroksypropylcellulose, hydroksyletylcellulose og hydroksylpropylmetylcellulose; sukrose; dekstrose; maissirup; polysakkarider og gelatin. Bindemidlet, for eksempel, kan være tilstede i en mengde fra rundt 1% til rundt 40% i forhold til vekt av sammensetning, foretrukket 1% til 30% eller 1% til 25% eller 1 % til 20%.

- 25 Eventuelt kan et, to, tre eller flere fortynningsmidler tilsettes til tablett ifølge oppfinnelsen. Eksempler på farmasøytisk akseptable fyllstoffer og farmasøytisk akseptable fortynningsmidler inkluderer, men er ikke begrenset til, konfeksjonssukker, sammenpressbart sukker, dekstraner, dekstrin, dekstrose, laktose, mannitol, mikrokrySTALLinsk cellulose, pulverisert cellulose, sorbitol, sukrose og talkum.
- 30 Fyllstoffet og/eller fortynningsmidlet kan for eksempel være tilstede i en mengde fra rundt 15% til rundt 40% i forhold til vekten av sammensetningen. De foretrukne fortynningsmidlene inkluderer mikrokrySTALLinsk cellulose som fremstilles ved kontrollert hydrolyse av alfa-cellulose, oppnådd som en masse fra fibrøse platematerialer, med fortynnete mineralsyreløsninger. Etterfølgende hydrolyse blir
- 35 hydrocellulosen rensset ved filtrering og den vandige slurryen blir spraytørket for å danne tørre, porøse partikler med en bred størrelsesfordeling. Egnet mikrokrySTALLinsk cellulose vil ha en gjennomsnittlig partikkelstørrelse på fra rundt 20 nm til rundt 200

nm. Mikrokrystallinsk cellulose er tilgjengelig fra flere leverandører. Eignet mikrokrystallinsk cellulose inkluderer Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 103, Avicel PH 105 og Avicel PH 200, fremstilt av FMC Corporation. Spesielt foretrukne ved utøvelse av foreliggende oppfinnelse er Avicel PH 102, som har det minste
5 overflatearealet og porestrukturen. Foretrukket er den mikrokrystallinske cellulosen tilstede i en tablettformulering i en mengde på fra ca. 25% til ca. 70% i forhold til vekt. Et annet foretrukket område for dette materialet er fra ca. 30% til ca. 35% i forhold til vekt; ytterligere annet foretrukket område er fra ca. 30% til ca. 32% i forhold til vekt. Et annet fortynningsmiddel er laktose. Foretrukket blir laktosen malt slik at den har en
10 gjennomsnittlig partikkelstørrelse på mellom ca. 50 µm og ca. 500 µm før formuleringen. Laktosen er tilstede i tablettformuleringen i en mengde fra ca. 5% til ca. 40% i forhold til vekt, og kan være fra ca. 18% til ca. 35% i forhold til vekt, og mest foretrukket kan den være fra ca. 20% til ca. 25% i forhold til vekt.

15 Eventuelt kan et, to, tre eller flere desintegreringsmidler tilsettes til tablettene ifølge oppfinnelsen. Eksempler på farmasøytisk akseptable desintegreringsmidler inkluderer, men er ikke begrenset til, stivelser; leirer; celluloser; alginater; gummier; tverrbundede polymerer, for eksempel tverrbundet polyvinylpyrrolidon, tverrbundet kalsiumkarboksymetylcellulose og tverrbundet natriumkarboksymetylcellulose;
20 soyapolysakkarider; og guar gummi. Desintegreringsmidlet kan for eksempel være tilstede i en mengde fra ca. 2% til ca. 20%, for eksempel fra ca. 5% til ca. 10%, for eksempel ca. 7% i forhold til vekt av sammensetningen. Et desintegreringsmiddel er også en eventuell, men anvendelig komponent i tablettformuleringen. Desintegreringsmidler inkluderes for å forsikre om at tablettene har en akseptabel
25 desintegreringshastighet. Typiske desintegreringsmidler inkluderer stivelsesderivater og salter av karboksymetylcellulose. Natriumstivelsesglykolat er det foretrukne desintegreringsmidlet for denne formuleringen. Foretrukket er desintegreringsmidlet tilstede i tablettformuleringen i en mengde fra ca. 0% til ca. 10% i forhold til vekt, og kan være fra ca. 1% til ca. 4% i forhold til vekt, og mest foretrukket kan den være fra ca. 1,5% til
30 ca. 2,5% i forhold til vekt.

Eventuelt kan et, to, tre eller flere smøremidler tilsettes til tablettene ifølge oppfinnelsen. Eksempler på farmasøytisk akseptable smøremidler og farmasøytisk akseptable
35 glidemidler inkluderer, men er ikke begrenset til, kolloidal silika, magnesiumtrisilikat, stivelser, talkum, tribasisk kalsiumfosfat, magnesiumstearat, aluminiumstearat, kalsiumstearat, magnesium karbonat, magnesiumoksid, polyetylen glykol, pulverisert cellulose og mikrokrystallinsk cellulose. Smøremidlet kan for eksempel være tilstede i

en mengde på fra ca. 0,1% til ca. 5% i forhold til vekt av sammensetningen; mens smøremidlet, for eksempel, kan være tilstede i en mengde på fra ca. 0,1% til ca. 10% i forhold til vekt. Smøremidler blir typisk tilsatt for å hindre at tabletteringsmaterialene fester seg til stempler, minimaliserer friksjon ved tablett sammenpressing og muliggjør fjerning av den sammenpressede tablett fra dysen. Slike smøremidler blir ofte inkludert i den endelige tablettblandingen i mengder vanligvis mindre enn 1 vekt-%. Smøremiddelkomponenten kan være hydrofob eller hydrofil. Eksempler på slike smøremidler inkluderer stearinsyre, talkum og magnesiumstearat. Magnesiumstearat reduserer friksjonen mellom dyseveggen og tablettblandingen ved sammenpressing og ejeksjon av tablettene. Det hjelper til med å hindre adhesjon av tablettene til stempler og dyser. Magnesiumstearat hjelper også til når det gjelder strømming av pulveret i trakten og inn i dysen. Den har et partikkelstørrelsesområde på 450-550 mikron og et tetthetsområde fra 1,00-1,80 g/ml. Den er stabil og polymeriserer ikke i tabletteringsblandingen. Det foretrukne smøremidlet, magnesiumstearat, blir også anvendt i formuleringen. Foretrukket er smøremidlet tilstede i tablettformuleringen i en mengde på fra ca. 0,25% til ca. 6%; også foretrukket er et nivå på ca. 0,5% til ca. 4% i forhold til vekt; og mest foretrukket fra ca. 0,1% til ca. 2% i forhold til vekt. Andre mulige smøremidler inkluderer talkum, polyetylenglykol, silika og herdede vegetabiliske oljer. I en eventuell utførelsesform ifølge oppfinnelsen er smøremidlet ikke tilstede i formuleringen, men sprayes på dysene og stemplene snarere enn å bli tilsatt direkte til formuleringen.

Andre vanlige faste fyllstoffer eller bærere, slike som maisstivelse, kalsiumfosfat, kalsiumsulfat, kalsiumstearat, magnesiumstearat, stearinsyre, glyceryl mono- og distearat, sorbitol, mannitol, gelatin, naturlige eller syntetiske gummier, slik som karboksymetylcellulose, metyl cellulose, alginat, dekstran, acacia gummi, karaya gummi, lokust bønnegummi, tragakant og lignende, fortynningsmidler, bindemidler, smøremidler, desintegreringsmidler, fargestoffer og smaksstoffer kan eventuelt anvendes.

Ytterligere eksempler på anvendelige eksipienter som eventuelt kan tilsettes til tablettene ifølge oppfinnelsen er beskrevet i "the Handbook of pharmaceutical excipients", 3. utgave, redigert av A.H.Kibbe, publisert av: American Pharmaceutical Association, Washington DC, ISBN: 0-917330-96-X, eller "Handbook of Pharmaceutical Excipients (4. utgave), redigert av Raymond C Rowe – utgiver: "Science and Practice".

Således angår foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk tablett eller direkte sammenpresset tablett omfattende fra 50 til 98%, fra 60 til 98%, fra 70 til 98% eller 80 til 98% i forhold til vekt på tørrvektbasis av aktive ingredienser, hvori de aktive ingrediensene består av vildagliptin og metformin, eller i hvert tilfelle et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
5 der de aktive ingrediensene omfatter

- i) fra 1.5 til 20 % vildagliptin, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og
- ii) fra 80 til 98.5 % metformin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10 En tablett som beskrevet ovenfor, hvori metformin er i form av granuler.

En tablett slik det er beskrevet ovenfor, hvori metformin er i form av granuler og hvori granulene inneholder minst en farmasøytisk akseptabel eksipient.

15 En tablett slik det er beskrevet ovenfor, hvori metformin er i form av granuler og hvori granulene inneholder et bindemiddel.

En tablett slik det er beskrevet ovenfor, hvori metformin er i form av granuler som
20 innbefatter mellom 1 til 25% av et bindemiddel (1 til 25% i forhold til vekt av granulen på en tørrvektbasis).

En tablett slik det er beskrevet heri, oppnådd ved direkte sammenpressing av metformin granulene med vildagliptin og eventuelt minst en farmasøytisk akseptabel eksipient.

25 En tablett slik det er beskrevet ovenfor, som innbefatter mellom 1 til 25% av et bindemiddel, foretrukket mellom 1 til 20%, foretrukket mellom 1 og 12%, mellom 2,9 og 11% eller mellom 6,5 og 9,5% eller mellom 7,5 og 17,5% eller mellom 12,5 og 17,5% i forhold til vekt på en tørrvektbasis av et farmasøytisk akseptabelt bindemiddel.

30 En tablett slik det er beskrevet ovenfor, som innbefatter minst en ytterligere farmasøytisk akseptabel eksipient som er et smøremiddel, foretrukket mellom 0,1% til 5%, mellom 0,1% til 2% eller mellom 0,1% til 1,5% i forhold til vekt av tablett, eller mellom 0,1% til 1% i forhold til vekt av tablett. En farmasøytisk tablett slik det er
35 beskrevet ovenfor, hvori smøremidlet er magnesiumstearat.

En farmasøytisk tablett slik som beskrevet heri, hvori bindemidlet er valgt fra stivelser; celluloser og derivater derav, for eksempel mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksyletylcellulose og hydroksylpropylmetylcellulose; sukrose; dekstroser; maissirup; polysakkarider; og gelatin.

5

En farmasøytisk tablett som beskrevet heri, hvori bindemidlet er valgt fra celluloser og derivater derav, foretrukket en hydroksypropylcellulose (HPC).

De heri beskrevne andelene har blitt oppnådd på en tørrvektbasis for DPP-IV inhibitoren vildagliptin, metformin og eksipienter, for eksempel bindemidlet.

10

En farmasøytisk tablett slik det er beskrevet heri som er i form av en enhetsdoseringsform.

I en ytterligere utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse en tablett som innbefatter som aktive ingredienser,

15

i) fra 1,5 til 20% av en DPP-IV inhibitor som er vildagliptin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

ii) fra 80 til 98,5% av metformin eller et farmasøytisk akseptabelt salt

20

derav,

og hvori metformin er i form av granuler som innbefatter fra 1 til 20%, foretrukket mellom 3 og 13%, mellom 4,9 og 12% eller mellom 7,5 og 10,5% eller mellom 7,5 og 17,5% eller mellom 12,5 og 17,5% i forhold på en tørrvektbasis av et farmasøytisk akseptabelt bindemiddel.

25

En tablett slik beskrevet heri hvori bindemidlet er valgt fra stivelser; celluloser og derivater derav, for eksempel mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksyletylcellulose og hydroksylpropylmetylcellulose; sukrose; dekstroser; maissirup; polysakkarider; og gelatin.

30

En tablett som beskrevet heri hvori bindemidlet er valgt fra celluloser og derivater derav, foretrukket hydroksypropylcellulose (HPC).

De heri beskrevne tabletter inneholder foretrukket minst en farmasøytisk akseptabel eksipient.

35

Ytterligere vanlige farmasøytisk akseptable eksipienter, hvor minst en, for eksempel 1, 2, 3 eller 4, eventuelt kan tilsettes de heri beskrevne tabletter slik som vanlige bindemidler, fortynningsmidler, desintegreringsmidler, faste fyllstoffer eller bærere beskrevet heri. Tabletten inneholder ikke mer enn 20% eller foretrukket 17,5 eller 15% eller 11% i forhold til vekt på en tørrvektbasis av en farmasøytisk akseptabel eksipient som inkluderer bindemidlet.

En tablett som beskrevet heri som innbefatter mellom 1 og 12%, foretrukket mellom 2,9 og 11% eller mellom 6,5 og 9,5% eller mellom 7,5 og 17,5% eller mellom 12,5 og 17,5 vekt-% på en tørrvektbasis av et farmasøytisk akseptabelt bindemiddel og eventuelt mellom 0,1 og 10% i forhold til vekt på en tørrvektbasis av en ytterligere farmasøytisk akseptabel eksipient (en, to eller flere) for eksempel mellom 0,1% til 2% i forhold til vekt av tabletten av et smøremiddel (for eksempel magnesiumstearat). Foretrukket innbefatter granulene mellom 3 og 13%, mellom 4,9 og 12% eller mellom 7,5 og 10,5%, eller mellom 7,5 og 17,5% eller mellom 12,5 og 17,5%, i forhold til vekt på en tørrvektbasis av et farmasøytisk akseptabelt bindemiddel.

En tablett slik det er beskrevet heri innbefatter fra 50 til 98%, fra 70 til 98%, eller foretrukket fra 80 til 98% eller fra 80 til 96% i forhold til vekt på en tørrvektbasis av aktive ingredienser, hvori de aktive ingrediensene består av vildagliptin og metformin, eller i hvert tilfelle et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

En tablett slik det er beskrevet heri som innbefatter minst en ytterligere farmasøytisk akseptabel eksipient.

En tablett slik det er beskrevet heri, hvori den ytterligere farmasøytisk akseptable eksipienten kan være fyllstoffer, bindemidler eller fortynningsmidler, smøremidler, desintegreringsmidler og glidemidler. Andre eksipienter som kan gi fysiske karakteristikk til den ferdige tabletten er fargestoffer og smaksstoffer i tilfellet tyggbare tabletter.

En tablett slik det er beskrevet heri innbefatter minst en ytterligere farmasøytisk akseptabel eksipient som er et smøremiddel, foretrukket mellom 0,1% til 5% eller mellom 0,1% til 2% i forhold til vekt av, mest foretrukket mellom 0,5% til 1,5% i forhold til vekt av tabletten.

En tablett slik det er beskrevet heri innbefatter mellom 0,1 til 5%, foretrukket mellom 0,1 til 2% eller 0,5 til 1,5% magnesiumstearat.

En tablett slik det er beskrevet heri, hvori smøremidlet er magnesiumstearat.

5

En tablett slik det er beskrevet heri, hvori metformin granulene fremstilles ved våt eller smeltegranulering, med bindemidlet.

En tablett slik det er beskrevet heri, hvori metformin granulene fremstilles ved
10 våtgranulering med vann eller et løsemiddel valgt fra et organisk løsemiddel slik som etanol, isopropanol, etylacetate, glykofurol, propylenglykol.

En tablett slik det er beskrevet heri, hvori metformin granulene fremstilles ved
smeltegranulering. Smeltegranuleringsfremgangsmåtene slik det er beskrevet i mange
15 publikasjoner slike som "Hot-melt extrusion Technique": A Review; Iranian Journal of Pharmaceutical Research (2004) 3: 3-16; Rina Chokshi et al. eller gjennomgangsartikkelen fra Jörg Breitenbach "Melt extrusion: from process to drug delivery technology": European Journal of Pharmaceutics og Biopharmaceutics 54 (2002) 107-117.

20

En tablett slik det er beskrevet heri, hvori vildagliptin er tilstede i form av legemiddelsubstans.

En tablett slik det er beskrevet heri, hvori DPP-IV inhibitoren som er vildagliptin,
25 representerer fra 1,5 til 20% av de aktive ingrediensene, dvs. DPP-IV inhibitor + metformin.

En tablett slik det er beskrevet heri, hvori vildagliptin er i form av partikler og hvori
minst 40%, foretrukket 60%, mest foretrukket 80%, enda mer foretrukket 90% av
30 vildagliptin har en partikkelstørrelsesfordeling på mindre enn 250 µm eller foretrukket mellom 10 til 250 µm eller hvori minst 25% eller minst 35% av partikkelstørrelsesfordelingen er mellom 50 til 150 µm.

En tablett slik det er beskrevet heri, hvori vildagliptin er i form av partikler.

35

En tabletten slik det er beskrevet heri, hvori vildagliptin partiklene fremstilles ved løsemiddelgranulering.

En tablett slik det er beskrevet heri, hvori løsemidlet som anvendes for granuleringsprosessen foretrukket er valgt fra etanol, isopropanol, etylacetat, glykofurol eller propylenglykol.

5

En tablett slik det er beskrevet heri, som kan ytterligere være filmbelagt, for eksempel et filmbelagg av Opadry forhåndsblanding.

En tablett slik det er beskrevet heri, hvori formuleringen har et eller flere lag til en bilags- eller trilagstablett. En foretrukket bilagstablett ifølge oppfinnelsen vil inneholde et første lag som innbefatter en formulering ifølge oppfinnelsen og en ytterligere metformin eller glitazon (for eksempel pioglitazon eller rosiglitazon eller i et hvilket som helst tilfelle et farmasøytisk salt derav) formulering som et andre lag.

Ytterligere vanlige farmasøytisk akseptable eksipienter (minst en, for eksempel 1, 2, 3 eller 4 eksipienter) kan eventuelt tilsettes til de heri beskrevne tablettene slike som vanlige fortynningsmidler, desintegreringsmidler, faste fyllstoffer eller bærere beskrevet heri. Tablettene inneholder ikke mer enn 20% , 17,5 eller 13% i forhold til vekt på en tørrvektbasis av en farmasøytisk akseptabel eksipient som inkluderer bindemidlet dvs. bindemidlet tilstede i metforminggranulene.

Mest foretrukket innbefatter den tablett mellom 0,1 til 5%, foretrukket mellom 0,5 til 3% eller 0,5 til 1,5% av et farmasøytisk akseptabelt smøremiddel, foretrukket magnesiumstearat.

25

De ovenfor beskrevne tablettene kan innbefatte et eller to fortynningsmidler valgt fra mikrokrySTALLinsk cellulose slik som Avicel PH 102 og laktose.

I foreliggende søknad betyr referanse til et farmasøytisk akseptabelt desintegreringsmiddel minst et desintegreringsmiddel, en blanding av for eksempel 2 eller 3 desintegreringsmidler er også dekket.

I foreliggende søknad betyr referanse til et farmasøytisk akseptabelt smøremiddel minst et smøremiddel, en blanding av for eksempel 2 eller 3 smøremidler er også dekket.

35

DPP-IV inhibitoren som anvendes er LAF237, foretrukne fortynningsmidler er mikrokrySTALLinsk cellulose eller laktose eller foretrukket en kombinasjon av

mikrokrystallinsk cellulose og laktose, foretrukket desintegreringsmiddel er natriumstivelsesglykolat, foretrukket bindemiddel er et cellulose-type bindemiddel (celluloser og derivater derav) for eksempel HPC, og foretrukket smøremiddel er magnesiumstearat.

5

Særlig har tablettene oppnådd med de ovenfor beskrevne formuleringene svært lave sprøhetsproblemer, svært god bruddstyrke, forbedret fremstillingsrobusthet, optimal tabletttykkelse til tablettvektforhold (direktesammenpressede tabletter), mindre vann i formuleringen særlig direktesammenpressede tabletter, god

10 dispergeringsdesintegreringstid DT i henhold til "the British Pharmacopoeia 1988", god dispersjonskvalitet.

Foreliggende oppfinnelse involverer blanding, granulering og sammenpressing. Valg av eksipientkvalitet tok også hensyn til partikkelstørrelse holdt i et område som muliggjør
15 homogenisitet av pulverblandingen og innholdsenhetlighet av de aktive ingrediensene. Det hindrer segregering av pulvere i stampelet i løpet av sammenpressing. Fordelene ved å anvende formuleringen ifølge oppfinnelsen er at den bevirker sammenpressbarhet, kohesivhet og strømmingsevne til pulverblandingen. I tillegg tilveiebringer sammenpressing konkurrerende enhetsfremstillingskostnad, lagringstid, eliminerer
20 varme og fuktighet, muliggjør god partikkeldissosiering, fysisk stabilitet og forsikrer partikkelstørrelsesenhetlighet.

I utviklingen av de heri beskrevne tablettene har søkeren funnet at de sammenpressede tablettene, særlig direktesammenpressede tabletter, er særlig fordelaktig hvis:

- 25 i) partiklene som innbefatter DPP-IV inhibitoren som er vildagliptin har en partikkelstørrelsesfordeling på mindre enn 250 μm , foretrukket mellom 10 til 250 μm , og/eller
- ii) vanninnholdet til tablettene er mindre enn 10% etter 1 uke ved 25°C og 60% rom fuktighet (RH).

30

Således, i en ytterligere utførelsesform (a), angår oppfinnelsen en sammenpresset tablett slik det er beskrevet heri, hvori dispersjonen inneholder partikler som innbefatter DPP-IV inhibitoren LAF237, i fri form eller i syreaddisjonssaltform, og hvori minst 60%, foretrukket 80% og mest foretrukket 90% av partikkelstørrelsesfordelingen i tablettene er
35 mindre enn 250 μm eller foretrukket mellom 10 til 250 μm .

Foreliggende oppfinnelse angår en sammenpresset tablett slik det er beskrevet heri, hvori dispersjonen inneholder partikler som innbefatter DPP-IV inhibitoren LAF237, i fri form eller i syreaddisjonssaltform, og hvori minst 60%, foretrukket 80% og mest foretrukket 90% av partikkelstørrelsesfordelingen i tablettene er større enn 10 µm.

5

Begrepet “hvori metformin er i form av granuler” betyr at DPP-IV inhibitoren vildagliptin ikke er tilstede i granulene som inneholder metformin.

Begrepet “hvori minst 60%, foretrukket 80% og mest foretrukket 90%” betyr minst 60%, foretrukket minst 80% og mest foretrukket minst 90%.

10

Begrepet “hvori minst ca. 25%, foretrukket 35% og mest foretrukket 45%” betyr minst 25%, foretrukket minst 35% og mest foretrukket minst 45%.

Særlig angår foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk tablett eller en sammenpresset tablett slik det er beskrevet heri, hvori dispersjonen inneholder partikler som innbefatter DPP-IV inhibitoren LAF237, i fri form eller i syreaddisjonssaltform, og hvori minst 25%, foretrukket 35% og mest foretrukket 45% av partikkelstørrelsesfordelingen i tablettene er mellom 50 til 150 µm.

20

I en andre utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk tablett eller en sammenpresset tablett slik det er beskrevet heri, hvori dispersjonen inneholder partikler som innbefatter DPP-IV inhibitoren LAF237, i fri form eller i syreaddisjonssaltform, og hvori;

- 25 i) minst 60%, foretrukket 80% og mest foretrukket 90% av partikkelstørrelsesfordelingen i tablettene er mindre enn 250 µm, foretrukket mellom 10 til 250 µm,
- ii) vanninnholdet i tablettene er mindre enn 10% etter 1 uke ved 25°C og 60% RH.

30

Foretrukket angår oppfinnelsen en farmasøytisk tablett eller en sammenpresset tablett slik det er beskrevet heri, hvori dispersjonen inneholder partikler som innbefatter DPP-IV inhibitoren LAF237, i fri form eller i syreaddisjonssaltform, og hvori;

- 35 i) minst 25%, foretrukket 35% og mest foretrukket 45% av partikkelstørrelsesfordelingen i tablettene er mellom 50 til 150 µm,
- ii) vanninnholdet i tablettene er mindre enn 10% etter 1 uke ved 25°C og 60% RH.

Foretrukket innbefatter DPP-IV partiklene, dvs. LAF237 partiklene, mer enn 70% DPP-IV inhibitor, mest foretrukket mer enn 90% eller 95% og enda mer foretrukket mer enn 98% DPP-IV inhibitor.

5

Foretrukket innbefatter LAF237 partiklene mer enn 70% LAF237, mest foretrukket mer enn 90% eller 95% og enda mer foretrukket mer enn 98% LAF237.

Det har blitt funnet at den valgte partikkelstørrelsesfordelingen av DPP-IV inhibitoren LAF237, var særlig viktig for å tilveiebringe den beste sammenpressingen av tablettene.

10

De foretrukne eksipientene med en tilpasset partikkelstørrelsesfordeling kan tas fra for eksempel "Handbook of Pharmaceutical Excipients (4. utgave), redigert av Raymond C Rowe – utgiver: Science and Practice.

15

Partikkelstørrelsen til legemidlet, dvs. LAF237 partikkelstørrelsen, kontrolleres ved krystallisering, tørking og/eller oppmaling/sikting (ikke-begrensede eksempler er beskrevet nedenfor). Partikkelstørrelsen kan også pulveriseres ved anvendelse av valesammenpressing og maling/sikting. Fremstilling av riktig partikkelstørrelse er godt kjent og beskrevet i litteraturen slik som i "Pharmaceutical dosage forms: volum 2, 2. utgave, Red.: H.A.Lieberman, L.Lachman, J.B.Schwartz (kapittel 3: "Size Reduction").

20

Fremgangsmåte for å oppnå passende LAF237 partikkelstørrelse er også beskrevet i patent søknaden WO 2005/067976.

25

Multiple partikkelstørrelser har blitt studert og det har blitt funnet at det heri beskrevne spesifikke størrelsesområdet gir gode resultater for sammenpressing.

PARTIKKELSTØRRELSSESFORDELINGSESTIMERING VED ANALYTISK

SIKTING: Partikkelstørrelsesfordeling måles ved anvendelse av siktanalyse, fotonkorrelasjonsspektroskopi eller laserdiffraksjon (internasjonal standard ISO 13320-1), eller elektronisk sensorisk sone, lysobstruksjon, sedimentasjon eller mikroskopi som er fremgangsmåter godt kjente for fagmannen. Sikting er en av de eldste fremgangsmåtene for å klassifisere pulvere ved partikkelstørrelsesfordeling. Slike fremgangsmåter er godt kjente og beskrevet i litteraturen slik som i en hvilken som helst analytisk kjemilære bok eller av "the United State Pharmacopeia's (USP)" publikasjon USP-NF (2004 - kapittel 786 - (The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD)) som beskriver "the US Food and Drug Administration (FDA)"

30

35

gjeldende standarder. De anvendte teknikkene er for eksempel beskrevet i "Pharmaceutical dosage forms": volum 2, 2. utgave, Red.: H.A.Lieberman, L.Lachman, J.B.Schwartz er et godt eksempel. Det er også nevnt (side 187) ytterligere fremgangsmåter: Elektronisk sensorisk sone, lysobstruksjon, lysgjennomtrengning, sedimentasjon i gass eller væske.

I en luftjetsjiktmåling av partikkelstørrelse blir luft trukket oppover, gjennom en sikt, fra en roterende åpning slik at materiale på sikten blir fluidisert. Samtidig blir et negativt trykk pålagt bunnen til sikten som fjerner finpartikler til en oppsamlingsinnretning. Størrelsesanalyser og bestemmelse av gjennomsnittlig partikkelstørrelse utføres ved fjerning av partikler fra finenden til størrelsesfordelingen ved bruk av en konstitutiv enkel sikt. Se også "Particle Size Measurement", 5. utgave, s. 178, vol. 1; T. Allen, Chapman & Hall, London, UK, 1997, for flere detaljer vedrørende dette. For en fagmann er størrelsesmåling på denne måten kjent.

Vanninnhold i tablett kan males ved anvendelse av tap ved tørkefremgangsmåten eller Karl-Fischer fremgangsmåten som er godt kjente fremgangsmåter for fagmannen (for eksempel kan vanninnhold måles ved tap av tørking ved termogrametri). Slike fremgangsmåter er godt kjente og beskrevet i litteraturen i mange kjente analytiske kjemilærebøker (J.A. Dean, Analytical Chemistry Handbook, del 19, McGraw-Hill, New York, 1995) eller i United State Pharmacopeia's (USP) publikasjon USP-NF (2004) som beskriver the US Food and Drug Administration (FDA) gjeldende standarder (2004 – USP - kapittel 921)).

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer særlig en sammenpresset tablett eller direkte-sammenpresset tablett som er i stand til å dispergere i vann i løpet av en periode på 15 til 50 minutter eller 20-45 minutter for å gi en dispersjon som er i stand til å passere gjennom en sikt med en mesh-åpning på 710 µm i henhold til den heri definerte British Pharmacopoeia test for dispergerbare tabletter.

En tablett ifølge oppfinnelsen, i tillegg til å være raskt dispergerbar i vann, har den ytterligere fordelen ved at den bemøter "the British Pharmacopoeia" (B.P.) test for dispergerbare tabletter med hensyn til dispergeringstider og dispergeringskvalitet (dvs. passerer gjennom en 710 µm sikt).

Foretrukket er dispersjonstiden til en tablett ifølge oppfinnelsen mindre enn 15 minutter, mer foretrukket mindre enn 12 minutter og mest foretrukket mindre enn 10 minutter.

En ytterligere fordel ved tablettene ifølge oppfinnelsen er på grunn av den relativt fine dispersjonen som dannes, vil tablettene ha en lavere oppløsnings tid og således kan legemidlet absorberes inn i blodstrømmen raskere. Videre er den raske

5 dispergeringstiden og de relativt fine dispersjonene som oppnås med tablettene ifølge oppfinnelsen også fordelaktige for svelgbare tabletter. Således kan tablettene ifølge oppfinnelsen presenteres både for dispersjon i vann og også for direkte svelging. Således er tabletter ifølge oppfinnelsen som er tiltenkt svelging, foretrukket filmbelagte for å hjelpe svelgingen.

10

I en ytterligere utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk tablett eller et sammenpresset tablett slik det er beskrevet heri, hvori

- i) mellom 0 og 45 minutter blir 90 til 99,5% av LAF237 frigitt, og
- ii) mellom 10 og 45 minutter blir 70 til 99% metformin frigitt.

15

Flottørfremgangsmåten for å måle legemiddeloppløsningsgraden (% frigivelse) anvendes med 1000 ml 0,01N HCl. Slike fremgangsmåter er godt kjente og beskrevet i litteraturen som i en hvilken som helst lærebok innen analytisk kjemi eller av "the United State Pharmacopeia's" (USP) publikasjon USP-NF (2004 – kapittel 711) som

20 beskriver "the US Food and Drug Administration (FDA)" gjeldende standarder.

Det er også tilveiebragt en fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk tablett som innbefatter en DPP-IV inhibitor som er LAF237, eller farmasøytiske salter derav og metformin eller farmasøytiske salter derav, som innbefatter:

25

- i) granulere metformin og et bindemiddel,
 - ii) tørke granulene som inneholder metformin og bindemidlet,
 - iii) blande DPP-IV inhibitoren LAF237, legemiddelsubstans med granulene som inneholder metformin og bindemidlet,
 - iv) eventuelt et smøremiddel, for eksempel magnesiumstearat blandes med
- 30 blandingen oppnådd i trinn iii).

Det er også tilveiebragt en fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk tablett som innbefatter en DPP-IV inhibitor som er LAF237, eller farmasøytiske salter derav og metformin eller farmasøytiske salter derav, som innbefatter:

35

- i) granulere metformin og et bindemiddel,
- ii) tørke granulene som inneholder metformin og bindemidlet,

- iii) blande DPP-IV inhibitoren LAF237, legemiddelsubstansen med granulene som inneholder metformin og bindemidlet,
- iv) eventuelt et smøremiddel, for eksempel magnesiumstearat, blandes med blandingen oppnådd i trinn iii),
- 5 v) sammenpresse den resulterende blandingen for å danne tabletter i enhetsdoserings form.

Den resulterende blandingen er i form av et tabletteringspulver, i stand til å bli sammenpresset til en tablett.

10

Det endelige fuktighetsnivået i granuleringen etter tørking (LOD) kan også være kritisk når det gjelder å oppnå adekvate sammenpressingsegenskaper og strømming av Metformin våt granuleringen (hvis LOD er for lav, blir sammenpressingsegenskapene og tablettsprøheten dårlig, mens hvis LOD er for høy, vil granuleringen forårsake

15 signifikant opphakking og/eller vil begynne å danne aggregater og begrense pulverstrøm). Det foreslåtte målet for LOD er ~2% (område fra 0,5 til 3,5, foretrukket et område på 1,5 til 2,4%).

Derfor, i en foretrukket utførelsesform i løpet av trinn ii) blir granulene tørket til en

20 LOD på 0,5-3,5%, foretrukket 1,5-2,4%. (LOD: Runder med tørking (fremgangsmåte definert i USP)).

Foretrukket er granuleringen i trinn i) en våtgranulering eller en smeltegranulering.

25 Uventet gode resultater har blitt observert hvis metformin og bindemidlet granuleres ved smeltegranulering (trinn i)). De oppnådde endelige formuleringene eller tablettene fremviser de heri beskrevne fordelene for eksempel forbedret hardhet, lav sprøhet, god sammenpressingsevne, oppløsning og stabilitet.

30 Således, i et foretrukket aspekt, blir metformin og bindemidlet blandet og blandingen passerer gjennom en ekstruder for smeltegranulering.

Foretrukket er ekstruderen satt til mellom 140 og 220°C, eller mellom 155 og 205°C eller mellom 170 og 190°C i blandesonen.

Foretrukket er sammenpressingstrinnet v), en direktesammenpressing av blandingen som kommer som resultat av trinnene iii) eller iv).

5 I ytterligere utførelsesformer kan de ovenfor beskrevne fremgangsmåtene innbefatte:

- Et trinn i) for at ved slutten av trinn ii) er metformin i form av granuler som innbefatter mellom 1 til 25% eller mellom 1 til 20%, foretrukket mellom 1 til 20%, mest foretrukket mellom 3 og 13%, mellom 4,9 og 12% eller mellom 7,5 og 10,5% eller mellom 7,5 og 17,5% eller mellom 12,5 og 17,5% i forhold til vekt på en tørrvektbasis av et farmasøytisk akseptabelt bindemiddel.
- Et trinn i) hvori minst en ytterligere farmasøytisk akseptabel eksipitent slik som et fortynningsmiddel eller et desintegreringsmiddel tilsettes til blandingen for å bli blandet. Foretrukket representerer den ytterligere farmasøytisk akseptable eksipitenten(e) ikke mer enn 25%, foretrukket mindre enn 17,5% eller 15% i forhold til vekt på en tørrvektbasis av granulvekten.
- Et trinn iii) hvori minst en ytterligere farmasøytisk akseptabel eksipitent slik som et fortynningsmiddel eller et desintegreringsmiddel tilsettes blandingen for å bli blandet.
- Et ytterligere beleggingstrinn utføres på den resulterende sammenpressede kjernen (tablett).
- De sammenpressede kjernen blir eventuelt tørket til en LOD på <1%, foretrukket <0,5% før tablettbelegging.

DPP-IV inhibitor er LAF237, foretrukne fortynningsmidler er mikrokrySTALLINSK cellulose eller laktose eller foretrukket en kombinasjon av mikrokrySTALLINSK cellulose og laktose, foretrukket desintegreringsmiddel er natriumstivelsesglykolat, og foretrukket smøremiddel er magnesiumstearat.

Før trinn (1) blir et siktetrinn foretrukket utført på formuleringen for grunnleggende å fjerne klumper, dvs. bli kvitt eventuelle agglomerater/kaker. Før trinn (3) blir et siktetrinn foretrukket utført på LAF237, før den tilsettes til metforminggranulene.

Sluttproduktet fremstilles i form av tabletter ved anvendelse av vanlig tableting eller tilsvarende maskineri.

En tablett oppnådd ved den heri beskrevne fremgangsmåten har en hardhet på mellom
 5 14 kp og 30 kp ved en sammenpressingskraft på 15 kN, og/eller en sprøhet på mellom
 0,5% og 0,18% ved en sammenpressingskraft på 15 til 20 kN.

DPP-IV inhibitoren er 1-[3-hydroksy-adamant-1-ylamino)-acetyl]-pyrrolidin-2(S)-
 karbonitril (LAF237 eller vildagliptin) eller et farmasøytisk salt derav.

10

Doseringen av (S)-1-[(3-hydroksy-1-adamantyl)amino]acetyl-2- cyano-pyrrolidin
 (vildagliptin) er foretrukket mellom 10 og 150 mg daglig, mest foretrukket mellom 25
 og 150 mg eller 50 og 100 mg eller 25 til 100 mg daglig. Foretrukne eksempler på
 daglige orale doser er 25, 30, 35, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90 eller 100 mg. Anvendelsen
 15 av den aktive ingrediensen kan skje opp til tre ganger daglig, foretrukket en eller to
 ganger daglig.

20

Glitazoner under utvikling er AZ242 (AstraZeneca) fase 2; KRP-297 (Kyorin, lisensiert
 til Merck) fase 1-2; MCC-555 (Mitsubishi Chemicals, lisensiert til J&J) fase 2; JTT-501
 (Japan Tobacco, lisensiert til Pharmacia) fase 2.

25

Glitazonene 5-{[4-(2-(5-etyl-2-pyridyl)etoksy)fenyl]-metyl}tiazolidin-2,4-dion
 (pioglitazon, EP 0 193 256 A1), 5-{[4-(2-(metyl-2-pyridinyl-amino)-
 etoksy)fenyl]metyl}-tiazolidin-2,4-dion (rosiglitazon, EP 0 306 228 A1), 5-{[4-((3,4-
 dihydro-6-hydroksy-2,5,7,8-tetrametyl-2H-1-benzopyran-2-yl)metoksy)-fenyl]-
 metyl}tiazolidin-2,4-dion (troglitazon, EP 0 139 421), (S)-((3,4-dihydro-2-(fenyl-
 metyl)-2H-1-benzopyran-6-yl)metyl-tiazolidin-2,4-dion (englitazon, EP 0 207 605 B1),
 5-(2,4-dioksotiazolidin-5-ylmetyl)-2-metoksy-N-(4-trifluormetyl-benzyl)benzamid
 (KRP297, JP 10087641-A), 5-[6-(2-fluor-benzyloksy)naftalen-2-ylmetyl]tiazolidin-
 30 2,4-dion (MCC555, EP 0 604 983 B1), 5-{[4-(3-(5-metyl-2-fenyl-4-oksazoly)-1-
 oksopropyl)-fenyl]-metyl}-tiazolidin-2,4-dion (darglitazon, EP 0 332 332), 5-(2-
 naftylsulfonyl)-tiazolidin-2,4-dion (AY-31637, US 4,997,948), 5-{[4-(1-metyl-
 cykloheksyl)metoksy)-fenyl]metyl}-tiazolidin-2,4-dion (ciglitazon, US 4.287.200) er i
 hvert tilfelle generisk og spesifikt beskrevet i de siterte dokumentene i parentes ved
 35 siden av hver substans. Fremstillingen av DRF2189 og 5-{[4-(2-(2,3-dihydroindol-1-
 yl)etoksy)fenyl]metyl}-tiazolidin-2,4-dion er beskrevet i B.B. Lohray et al., J. Med.
 Chem. 1998, 41, 1619-1630; Eksempler 2d og 3g på sider 1627 og 1628. Fremstillingen

av 5-[3-(4-klorfenyl)-2-propynyl]-5-fenylsulfonyl-tiazolidin-2,4-dion og de andre forbindelsene hvori A er fenyletynyl nevnt heri kan utføres i henhold til fremgangsmåtene beskrevet i J. Wrobel et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 1084-1091.

- 5 Særlig kan MCC555 formuleres slik det er beskrevet på side 49, linjer 30 til 45, i EP 0 604 983 B1; englitazon slik det er beskrevet fra side 6, linje 52, til side 7, linje 6, eller analogt til Eksempler 27 eller 28 på side 24 i EP 0 207 605 B1; og darglitazon og 5-{4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oksazolyl)-etoksy]}benzyl}-tiazolidin-2,4-dion (BM-13.1246) kan formuleres slik det er beskrevet på side 8, linje 42 til linje 54 i EP 0 332 332 B1.
- 10 AY-31637 kan administreres slik det er beskrevet i kolonne 4, linjer 32 til 51 i US 4,997,948 og rosiglitazon slik det er beskrevet på side 9, linjer 32 til 40 i EP 0 306 228 A1, hvor sistnevnte foretrukket som dets maleatsalt. Rosiglitazon kan administreres i formen som den markedsføres, for eksempel under varemerkenavnet AVANDIA™. Troglitazon kan administreres i formen som det markedsføres, for eksempel under
- 15 varemerkenavnene ReZulin™, PRELAY™, ROMOZIN™ (i UK) eller NOSCAL™ (i Japan). Pioglitazon kan administreres slik det er beskrevet i eksempel 2 i EP 0 193 256 A1, foretrukket i form av monohydrokloridsaltet. Korresponderende til behovene til den enkelte pasienten er det mulig å administrere pioglitazon i formen som det markedsføres, for eksempel under varemerkenavnet ACTOS™. Ciglitazon kan, for
- 20 eksempel, formuleres slik det er beskrevet i Eksempel 13 i US 4.287.200.

- For administrasjon av et glitazon til en voksen diabetisk pasient (kroppsvekt: 50 kg) er for eksempel dosen per dag vanligvis 0,01 til 1000 mg, foretrukket 0,1 til 500 mg. Denne dosen kan administreres en til flere ganger daglig. Særlig, når
- 25 pioglitazonhydrokloridet anvendes som insulinsensitiseren, er dosen av pioglitazonhydroklorid per dag vanligvis 7,5 til 60 mg, foretrukket 15 til 45 mg. Når troglitazon anvendes som insulinsensitiseren, er dosen troglitazon per dag vanligvis 100 til 1000 mg, foretrukket 200 til 600 mg. Når rosiglitazon (eller dets maleat) anvendes som insulinsensitiseren, er dosen av rosiglitazon per dag vanligvis 1 til 12 mg,
- 30 foretrukket 2 til 12 mg.

- Dosen av ACTOS® (pioglitazon) bør ikke overskride 45 mg en gang daglig ved monoterapi eller i kombinasjon med sulfonylurea, metformin eller insulin. ACTOS i kombinasjon med metformin kan initieres ved 15 mg eller 30 mg en gang daglig. Den
- 35 foreliggende metformin dosen kan fortsette etter initiering av ACTOS behandling. Det er lite trolig at dosen av metformin vil kreve justering på grunn av hypoglykemi i løpet

av kombinasjonsbehandlingen med ACTOS. ACTOS er tilgjengelig i 15 mg, 30 mg og 45 mg tabletter.

AVANDIA® (rosiglitazon) kan administreres enten som en startdose på 4 mg som en
5 enkel daglig dose eller oppdelt og administrert om morgenen og kvelden. For pasienter
som responderer ikke-adekvat etterfølgende 8 til 12 uker med behandling, som
bestemmes ved reduksjon i FPG, kan dosen økes til 8 mg daglig som monoterapi eller i
kombinasjon med metformin. Dosen av AVANDIA bør ikke overskride 8 mg daglig,
som en enkel dose eller oppdelt to ganger daglig. AVANDIA er tilgjengelig i 2 mg, 4
10 mg og 8 mg tabletter.

Doseringen av antidiabetisk behandling med metformin bør individualiseres på basis av
effektiviteten og toleransen, mens ikke overskridende den maksimale, anbefalte dosen
av metformin som er 2.000 mg. Metformin har i stor grad blitt foreskrevet for å redusere
15 blod glukose hos pasienter med NIDDM og markedsføres i 500, 750, 850 og 1000 mg
styrker. Imidlertid, på grunn av den er et korttidsvirkende legemiddel, krever metformin
to ganger daglig eller tre ganger daglig dosering (500 - 850 mg tablett 2-3/dag eller
1000 mg bid med måltider). Foretrukket er doseringen som anvendes ifølge
oppfinnelsen mellom 250 og 2000 mg, foretrukket mellom 250 og 1000 mg. En
20 farmasøytisk tablett ifølge den heri beskrevne oppfinnelsen, innbefatter 250 mg, 500
mg, 850 mg eller 1000 mg metformin eller et farmasøytisk salt derav.

Således, i en ytterligere utførelsesform, angår foreliggende oppfinnelse en tablett ifølge
oppfinnelsen, hvori de aktive ingrediensene består av:

- 25 i) 50 til 2000 mg metformin, foretrukket 250 til 1000 mg metformin
ii) 25 til 100 mg av en DPP-IV inhibitor som er vildagliptin.

Foreliggende oppfinnelse angår også en farmasøytisk enhetsdoseringsform som er en
tablett, som innbefatter en formulering ifølge oppfinnelsen, og hvori de aktive
30 ingrediensene består av:

- i) 50 til 2000 mg metformin, foretrukket 250 til 1000 mg metformin
ii) 25 til 100 mg av en DPP-IV inhibitor som er vildagliptin, foretrukket 25 til
50 mg vildagliptin.

35 Foreliggende oppfinnelse angår også en farmasøytisk enhetsdoseringsform som er en
tablett, som innbefatter en formulering ifølge oppfinnelsen og hvori de aktive
ingrediensene består av:

- i) 25 mg vildagliptin og 250 mg metformin, eller i et hvilket som helst tilfelle et farmasøytisk salt derav,
- ii) 25 mg vildagliptin og 500 mg metformin, eller i et hvilket som helst tilfelle et farmasøytisk salt derav,
- 5 iii) 25 mg vildagliptin og 850 mg metformin, eller i et hvilket som helst tilfelle et farmasøytisk salt derav,
- iv) 25 mg vildagliptin og 1000 mg metformin, eller i et hvilket som helst tilfelle et farmasøytisk salt derav,
- v) 50 mg vildagliptin og 500 mg metformin, eller i et hvilket som helst tilfelle et farmasøytisk salt derav,
- 10 vi) 50 mg vildagliptin og 850 mg metformin, eller i et hvilket som helst tilfelle et farmasøytisk salt derav, eller
- vii) 50 mg vildagliptin og 1000 mg metformin, eller i et hvilket som helst tilfelle et farmasøytisk salt derav.

15

Den foreliggende oppfinnelsen angår også en tablett ifølge oppfinnelsen, hvori:

a) den aktive ingrediensen består av:

- i) 25 mg vildagliptin og 250 mg metformin, eller i et hvilket som helst tilfelle et farmasøytisk salt derav,
- 20 ii) 25 mg vildagliptin og 500 mg metformin, eller i et hvilket som helst tilfelle et farmasøytisk salt derav,
- iii) 25 mg vildagliptin og 850 mg metformin, eller i et hvilket som helst tilfelle et farmasøytisk salt derav,
- iv) 25 mg vildagliptin og 1000 mg metformin, eller i et hvilket som helst tilfelle et farmasøytisk salt derav,
- 25 v) 50 mg vildagliptin og 500 mg metformin, eller i et hvilket som helst tilfelle et farmasøytisk salt derav,
- vi) 50 mg vildagliptin og 850 mg metformin, eller i et hvilket som helst tilfelle et farmasøytisk salt derav, eller
- 30 vii) 50 mg vildagliptin og 1000 mg metformin, eller i et hvilket som helst tilfelle et farmasøytisk salt derav.

og

- b) metformin er i form av granuler som innbefatter mellom 1 til 25% av et bindemiddel (1 til 25% i forhold til vekt av granulene på tørrvektbasis), mellom 1 til 20% av et bindemiddel, eller mellom 7,5 og 17,5 % av et bindemiddel,
- 35

c) tablettene innbefatter, fra 50 til 98%, fra 50% til 96%, fra 60% til 98%, fra 60% til 96% eller fra 70 til 98%, fra 70% og 96%, fra 80 til 98% eller fra 80 til 96% i forhold til vekt på tørrvektbasis av aktiv ingredienser,

- 5 d) sammensetningen innbefatter eventuelt minst en ytterligere eksipient slik som mellom 0,1% og 2% magnesiumstearat.

Den foreliggende oppfinnelsen angår også en farmasøytisk enhetsdoseringsform som er en tablett eller kapsel, som innbefatter en formulering ifølge oppfinnelsen, og hvori de aktive ingrediensene består av:

- 10 i) mellom 50 til 2000 mg metformin, foretrukket mellom 250 til 1000 mg metformin, og
ii) mellom 25 til 100 mg av en DPP-IV inhibitor som er vildagliptin, foretrukket mellom 25 til 50 mg vildagliptin.

15 Således, i en ytterligere utførelsesform, angår foreliggende oppfinnelse en tablett ifølge oppfinnelsen, hvori:

- tablethardheten er mellom 60 og 340 N,
- tablettens sprøhet er lavere enn 0,8%, og
20 - tabletttykkelsen er mellom 4,5 og 8,3 mm.

Således, i en ytterligere utførelsesform, angår foreliggende oppfinnelse en tablett ifølge oppfinnelsen, hvori:

- tablethardheten er mellom 60 og 340 N,
25 - tablettsprøheten er lavere enn 0,8%,
- tabletttykkelsen er mellom 4,5 og 8,3 mm, og
- minst 70% av vildagliptin er løst opp i løpet av 30 minutter,
- minst 80% av metformin HCl er løst opp i løpet av 45 minutter,
ved anvendelse av flottørfremgangsmåten.

30 I en ytterligere utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse en tablett ifølge oppfinnelsen, hvori metformin er i form av dens HCl salt.

En hvilken som helst av de heri beskrevne tablettene, innbefatter mellom 50 og 98%, mellom 50% og 96%, mellom 60% og 98%, mellom 60% og 96% , eller mellom 70 og 98%, mellom 70% og 96%, eller mellom 80 og 98% eller 80 og 96% i forhold til vekt

på tørrvektbasis av aktive ingredienser, hvori de aktive ingrediensene består av vildagliptin og metformin, eller i hvert tilfelle et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Videre beskrives anvendelsen av de heri beskrevne tablettene, sammenpressede tabletter
 5 og direktesammenpressede tabletter for behandling av tilstander, slik som ikke-insulinavhengig diabetes mellitus, artritt, fedme, allografttransplantasjon, kalsitonin-osteoporose, hjertesvikt, svekket glukose metabolisme), IGT (svekket glukosetoleranse), neurodegenerative sykdommer slike som Alzheimers og Parkinson sykdom, modulerende hyperlipidemi, modulerende tilstander assosiert med
 10 hyperlipidemi eller for å redusere VLDL, LDL og Lp(a) nivåer, kardiovaskulære eller renale sykdommer, for eksempel diabetisk kardiomyopati, venstre eller høyre ventrikulær hypertrofi, hypertrofisk medial fortykkelse i arterier og/eller i store kar, mesenterisk vaskulær hypertrofi, mesangial hypertrofi, neurodegenerative forstyrrelser og kognitive forstyrrelser, for å fremstille en sedativ eller anksiolytisk effekt, for å
 15 attenuere post-kirurgiske katabolske forandringer og hormonelle responser på stress, å redusere dødelighet og sykkelighet etter myokardisk infarkt, behandling av tilstander relatert til de ovenfor effektene som kan medieres av GLP-1 og/eller GLP-2 nivåer.

Foreliggende oppfinnelsen er ytterligere illustrert ved følgende eksempler:

20

Eksempel 1: Fremstillingsfremgangsmåte

På grunn av at Metforminlegemiddelsubstansen herder ved lagring er en oppbrytingsprosess ved anvendelse av en oscillerende mølle (Frewitt) utstyrt med en
 25 1,68 mm sikt påkrevd. Metforminet blir deretter forhåndsblandet med HPC-EXF (EXF: Produsent (Aqualon's) type betegnelse for viskositet og partikkelstørrelse, x=xtrafin. HF=ingen betydning, men viskositetsbetegnelse som kan sammenlignes med andre HPC typer, HF, GF, LF, EF) for 1-2 minutter i en høyskjærblender. En 9% HPC løsning (v/v) pumpes inn i høyskjærgranulatoren ved en fast hastighet (4 minutter) til adekvate
 30 granuler dannes (total mengde vann ~7%). Granuleringen blir deretter tørket i en fluidsjikttørker til et endelig LOD (tap ved tørking) på ~2% (område 1,5 til 2,4%). Den tørkede granuleringen passerer gjennom enten en Fitzmill (utstyrt med en 0,078" eller 2 mm sikt) eller en Frewitt oscillator (utstyrt med en 1,68 mm sikt). LAF237 legemiddelsubstansen passerer gjennom en 1 mm handsikt og blandes med den
 35 oppmalte Metformingranuleringen ved 300 rotasjoner i en beholderblender. Magnesiumstearatet passerer også gjennom en 1mm handsikt og blandes med Met/LAF blandingen ved 60 rotasjoner. Blanding blir deretter sammenpresset på en roterende

tablettpresse. De sammenpressede kjernen tørkes til en LOD på <0,5% før tablettbelegging. Passende blir en 5 mg/cm² beleggingsvekt påført i løpet av beleggingsprosessen.

- 5 Prosessparametere anvendt for fremstilling av batcher av de heri beskrevne formuleringene som innbefatter Metformin:LAF237 kjernebatcher ved 5:1, 10:1, 20:1 og 40:1 forhold.

Fremstillingsprosestrinn	Prosessparameter	Settpunkt (område)
Forhåndsblending	Tid	2 minutter
Maling	Mesh størrelse	1,68 eller 2,0 mm
Granulering + (metformin + bindemiddel)	Mengde vann	7% av granuleringsmengde
	Tilsetningshastighet	4 minutter (~200 ml/min)
	Knatid	2 minutter etter vanntilsetning
	Plog/hakkehastighet	Lav (innstilling 1)
Blanding (LAF237 + (metformin + bindemiddel) granuler	Tid (antall rotasjoner)	15 minutter (300 rotasjoner)
Sikting	Mesh størrelse	1 mm
Sluttsammenblanding (slutt blanding, som inkluderer for eksempel eventuelt smøremiddel)	Tid (antall rotasjoner)	3 minutter (60 rotasjoner)
Sammenpressing	Sammenpressingshastighet	40 rpm
	Sammenpressingskraft	10 – 23 kN

Beskrivelse av fremstillingsutstyr anvendt for den heri beskrevne
formuleringsutviklingen

Utstyr	Størrelse/modell	Enhetsoperasjon
Oscillator	Frewitt	Sikting/oppbryting
Høyskjærblander	25 liter Collette Gral	Granulering
Vanlig tørket	GPCG5 Fluidseng	Tørking
Vanlig Hammer mølle	Fitzmill	Sikting
Kasse eller beholderblander	10 og 25 liter beholder	Blanding
Tablettpresse	Manesty Beta	Tablettering
Beleggpanne perforert	Compulab	Belegging

5 Batchstørrelser testet

Batchstørrelsen for de utforskende batcher var typisk <1,0 kg. I løpet av
formuleringsutvikling ble våtgranulering utført i en 25L Collette Gral blander med
batchstørrelser varierende fra 3,0 til 6,0 kg.

10

Uttalelse når det gjelder opp-skaleringspotentialet og robusthet av den endelige
prosessen

15

Alle prosessene inkorporert i fremstilling av Metformin våtgranulering og
tørkeprosessene så vel som blanding, sammenpressing og belegging er
standardprosesser og anvender standard utstyr. FBD (fluidsjikttørker) tørkeprosess
sluttpunkt (1,5-2,4%) LOD.

20

Siden fuktighetsnivået til den tørkede granuleringen kan ha signifikant påvirkning på
tabletteregenskapene, ble alle granuleringene foretrukket utført ved anvendelse av
en KG5 blander og tørket i en ovn til en LOD på ca. 2% (foretrukket område 1,5-2,4%).

Fremstillingsprosess: Alternativ

25

Trinn 1: Sikt Metformin og HPC gjennom en 1700 µm sikt. Plasser siktede ingredienser
i en diffusjonsblander og forhåndsblend ved 20rpm ved 200 rotasjoner.

Trinn 2: Passer blandingen gjennom en dobbeltskruestruder satt ved 180°C (ved
blandesone) – smeltegranulering.

Trinn 3: Sikt granuleringen gjennom en 500 µm sikt ved anvendelse av en Frewitt (maletrinn).

- 5 Trinn 4: Sikt LAF237 gjennom en 500 µm sikt og bland med granulering i trinn 3, ved 20 rpm i 300 rotasjoner.

Trinn 5: Sikt magnesiumstearat gjennom en 1000 µm sikt og bland ved 20 rpm i 60 rotasjoner.

10

Trinn 6: Sammenpress den resulterende sammensetningen

Trinn 7: Filmbelegg

- 15 **Eksempel 1B: Fremstilling av metforminggranuler ved anvendelse av smeltegranulerings prosessen:**

<u>Ingrediens</u>	<u>Prosent (w/w)</u>	<u>Mengde per tablett (mg)</u>
	Internfase	
metformin HCl		1000
hydroksypropylcellulose		99
	Eksternfase	
Magnesiumstearat		11
Vildagliptin		50
Total		1160

- 20 Internfaseingrediensene dvs. metforminhydroklorid og hydroksypropylcellulose tilgjengelig som KLUCEL EXF fra Hercules Chemical Co. (Wilmington, Delaware) ble kombinert og blandet i en beholderblander ved ca. to hundre rotasjoner. Blandingen ble introdusert til innmatingsseksjonen, eller stempelet, til en dobbeltskruestruder. En egnet dobbeltskruestruder er PRISM 16 mm farmasøytisk
- 25 dobbeltskruestruder tilgjengelig fra Thermo Electron Corp. (Waltham, Massachusetts).

Lokalisert ved enden av dobbeltskruestruderen er en dyse med et borehull på ca. tre mm. Dobbeltskruestruderen er konfigurert med fem individuelle trommelsoner, eller

seksjoner, som kan uavhengig justeres til forskjellige parameters. Med utgangspunkt i stampelet til dysen blir sonene respektivt varmet opp til følgende temperaturer: 40°C, 110°C, 130°C, 170°C og 185°C. Temperaturene i oppvarmingssonene overskrider ikke smeltetemperaturen til metforminhydroklorid som er ca. 232°C. Skruhastigheten
5 settes til 150 rpm, men kan være så høy som 400 rpm, og den volumetriske fødehastigheten justeres slik at det leveres mellom ca. 30 til 45 gram av materialet per minutt. Gjennomstrømningshastigheten kan justeres fra 4 g/min til 80 g/min.

Ekstrudatet, eller granulene, fra ekstruderen kan deretter avkjøles til romtemperatur
10 ved å la det stå fra ca. femten til tyve minutter. De avkjølte granulene blir deretter siktet gjennom en 500 mikrometer sikt (dvs. en 1 mm sikt).

For den eksterne fasen, magnesiumstearatet, siktes gjennom en 1000 mikrometer sikt og vildagliptinlegemiddelsubstans blir først passert gjennom en 500 mikrometer sikt.
15 Vildagliptin blir deretter blandet med de oppnådde granulene ved anvendelse av en passende beholderblander med ca. 150 eller 300 rotasjoner. Magnesiumstearatet blandes med den resulterende blandingen ved 50 eller 70 rotasjoner. Den resulterende endelige blandingen sammenpresses til tabletter ved anvendelse av en vanlig roterende tablettpresse (Manesty Beta Press) ved anvendelse av en sammenpressingskraft
20 varierende fra mellom 6kN og 25 kN. De resulterende tablettene er monolittiske og har en hardhet varierende fra 5 kP til 35 kP. Tablettene som har en hardhet varierende fra 15 kP til 35 kP resulterte i akseptabel sprøhet på mindre enn 1,0% v/v etter fem hundre fall. Videre har disse tablettene en disintegreringstid på mindre enn lik eller lik tyve minutter med skiver ved 37°C i 0,1 N HCl.

25

Eksempel 2:

A. Sammendrag av utvidede kompatibilitetstester

30 Eksipientkompatibilitetsstudien av de heri beskrevne formuleringene med standard eksipienter ved 50°C/75% (åpen) i 4 uker ble utført. Basert på kompatibilitetsresultatene indikerer data at de heri beskrevne formuleringene og tablettene tilveiebringer mindre nedbryting av metformin eller LAF237.

35 B. Stabilitetsprotokoll

Stabilitetsstudier ved 25°C/60% RH, 30/65% RH og 40°C/75% RH ble utført i induksjons forseglede HDPE (høytetthets polyetylen) flasker med tørkemiddel og ved 40°C/75% RH åpen uten tørkemiddel (åpen). Stabilitetsbetingelser ved forskjellige tidspunkter har vist bedre resultater med de heri beskrevne formuleringene og tablettene.

RH = relativ fuktighet

(a) Tabell i) Undersøkelserformuleringsstabilitetslagringsbetingelser

Lagringsbetingelser				
Intervall	25°C/60% RH	30°C/65% RH	40°C/75% RH	40°C/75% RH, åpen
3W				X
6W			X	X
3M	X		X	
6M	X			

10 (b) Tabell ii) Smeltegranulering og lavfuktighetsseriestabilitetslagringsbetingelser

Lagringsbetingelser				
Intervall	25°C/60% RH	30°C/65% RH	40°C/75% RH	40°C/75% RH, åpen
3W				X
6W			X	X
3M	X	[X]	X	
6M	X	[X]		
12M	X	[X]		

[] = eventuell test

Stabilitetsresultater: God stabilitet har blitt oppnådd med de heri beskrevne formuleringene og tablettene.

15

Stabilitet av lavfuktighetsserieformuleringer, Met:LAF 40:1 forhold

(Metformindirektesammenpresset) (forhåndsgranulert materiale solgt som en “ny kvalitet” for direkte sammenpressing til tabletter) + LAF237 (løsemiddelgranulering) resulterte i en LAF237 Totalnedbryting på 2,9% i 40°C/75% RH + 6 uker lukkede lagringsbetingelser.

20

(Metformin vanngranulert med 6,6% HPC) + LAF237 (løsemiddelgranulering) (formulering ifølge oppfinnelsen) resulterte i en LAF237 Totalnedbryting på 0,9% i 40°C/75% RH + 6 uker lukkede lagringsbetingelser.

- 5 Ko-granulering av (metformin + LAF237) med 6,6% HPC resulterte i en LAF237 Total nedbryting på 6,6% i 40°C/75% RH + 6 uker lukkede lagringsbetingelser.

Videre har søkeren testet mange andre formuleringer og har funnet at en formulering, (for eksempel tablett i enhetsdoseringsform), som innbefatter en DPP-IV inhibitor og
10 metformin, og som har en høy legemiddeltilsetning gir bedre stabilitetsresultater, særlig hvis et bindemiddel er tilstede, foretrukket hvis HPC er tilstede.

C. Testbetingelser for oppløsningshastighet

- 15 Fremgangsmåten som ble valgt var basert på resultatene fra tidligere fremgangsmåteutviklings studier som viser tilsvarende frigivelsesprofiler av Metformin og LAF237 ved forskjellige pH-verdier (0.01N HCl, pH 4,5 og pH 6,8 buffer) så vel som fra flottører eller kurver (50 og 100 rpm).

USP Apparat: I (kurver)

- 20 Rotasjonshastighet: 100 rpm

Oppløsningsmedium: 0,01 N HCl, avgasset.

Volum: 900 ml

- Oppløsningen ble utført (n=3) for initiale prøver alene. Oppløsning av stabilitetsprøver
25 har vist gode resultater med de heri beskrevne formuleringene og tablettene. Oppløsningshastighetskravene har blitt bemøtt.

Eksempel 3. Sammensetninger:

- 30 Eksempel på sammensetninger for alle doseringsstyrker er listet i Tabell 3-1 til og med Tabell 3-6

Tabell 3-1 Sammensetning ved 5:1 forhold for 250/50 mg Met/LAF, filmbelagt tablettene

Komponent	Mengde per tablett (mg)	Vekt per vekt (%)
LAF237	50,0	15,3
Metformin HCl	250,0	76,3
Hydroksypropylcellulose (Klucel® EXF)	24,7*	7,6
Magnesiumstearat	2,9	0,9
Total kjernevekt	328,0	100,0
Filmbelegging		
Opadry forhåndsblanding**	13,1	4,0
Renset vann, USP	q,s, ^a	
Total filmbelagt tablettvekt	341,0	
LAF237	50,0	15,24
Metformin HCl	250,0	76,22
Hydroksypropylcellulose (Klucel® EXF)	24,75*	7,6
Magnesiumstearat	3,25	0,99
Total kjernevekt	328,0	100,0
Filmbelegging		
Opadry forhåndsblanding**	12,0	3,53
Renset vann, USP	q,s, ^a	
Total filmbelagt tablettvekt	340,0	

^a Fjernet ved prosessering.

* 9% (v/v) beregnet basert på total mengde Metformin HCl og HPC.

Tabell 3-2 Sammensetning ved 10:1 forhold for 250/25 mg og 500/50 mg Met/LAF, filmbelagte tabletter

Komponent	250/50 mg mengde per tablett (mg)	250/50 mg vekt per vekt (%)	500/50 mg mengde per tablett (mg)	500/50 mg vekt per vekt (%)
LAF237	50,0	8,3	50,0	8,2
Metformin HCl	250,0	82,7	500,0	82,7
Hydroksypropyl cellulose (Klucel® EXF)	24,7*	8,2	49,5*	8,2
Magnesiumstearat	2,7	0,9	5,4	0,9
Total kjernevekt	302,0	100,0	605,0	100,0
Filmbelegging				
Opadry	12,1	4,0	24,2	4,0
forhåndsblending**				
Renset vann, USP	q,s, ^a		q,s, ^a	
Total filmbelagt tablettvekt	315,0		629,0	
LAF237	50,0	15,24	50,0	8,25
Metformin HCl	250,0	76,22	500,0	82,51
Hydroksypropyl cellulose (Klucel® EXF)	24,75*	7,55	49,5*	8,17
Magnesiumstearat	3,25	0,99	6,5	1,07
Total kjernevekt	328,0	100,0	606,0	100,0
Filmbelegging				
Opadry	12	3,52	18	2,89
forhåndsblending**				
Renset vann, USP	q,s, ^a		q,s, ^a	
Total filmbelagt tablettvekt	340,0		624,0	

^a Fjernet under prosessering.

* 9% (v/v) beregnet basert på total mengde Metformin HCl og HPC.

Tabell 3-3 Sammensetning ved 17:1 forhold for Met/LAF 850/50 mg, filmbelagte tabletter

Komponent	Mengde per tablett (mg)	vekt per vekt (%)
LAF237	50,0	5,0
Metformin HCl	850,0	85,6
Hydroksypropylcellulose (Klucel® EXF)	84,1*	8,5
Magnesiumstearat	8,9	0,9
Total kjernevekt	993,0	100,0
Filmbelegging		
Opadry forhåndsblending**	39,7	4,0
Renset vann, USP	q,s, ^a	
Total filmbelagt tablettvekt	1033,0	
LAF237	50,0	5,03
Metformin HCl	850,0	85,51
Hydroksypropylcellulose (Klucel® EXF)	84,15*	8,47
Magnesiumstearat	8,85	0,99
Total kjernevekt	994,0	100,0
Filmbelegging		
Opadry forhåndsblending**	26	
Renset vann, USP	q,s, ^a	
Total filmbelagt tablettvekt	1020,0	

^a fjernet under prosessering.

* 9% (v/v) beregnet basert på totalmengde Metformin HCl og HPC.

Tabell 3-4 Sammensetning ved 20:1 forhold for Met/LAF 500/25 mg og 1000/50 mg, filmbelagte tabletter

Komponent	500/25 mg mengde per tablett (mg)	500/25 mg vekt per vekt (%)	1000/50 mg mengde per tablett (mg)	1000/50 mg vekt per vekt (%)
LAF237	25.0	4.3	50.0	4.3
Metformin HCl	500.0	86.3	1000.0	86.3
Hydroksypropylcellulose (Klucel® EXF)	49.5*	8.5	98.9*	8.5
Magnesiumstearat	5.2	0.9	10.4	0.9
Total kjernevekt	580.0	100.0	1159.0	100.0
Filmbelegging				
Opadry	23.2	4.0	46.4	4.0
forhåndsblending**				
Renset vann, USP	q.s. ^a		q.s. ^a	
Total filmbelagt tablettvekt	603.0		1206.0	
LAF237	25.0	4.31	50.0	4.31
Metformin HCl	500.0	86.21	1000.0	86.21
Hydroksypropylcellulose (Klucel® EXF)	49.5*	8.53	99*	8.53
Magnesiumstearat	5.5	0.95	11	0.95
Total kjernevekt	580.0	100.0	1160.0	100.0
Filmbelegging				
Opadry	18		28	2.36
forhåndsblending**				
Renset vann, USP	q.s. ^a		q.s. ^a	
Total filmbelagt tablettvekt	598		1188	

^a fjernet under prosessering.

* 9% (v/v) beregnet basert på total mengde Metformin HCl og HPC.

Tabell 3-5 Sammensetning ved 34:1 forhold for Met/LAF 850/25 mg, filmbelagte tabletter

Komponent	Mengde per tablett (mg)	vekt per vekt (%)
LAF237	25,0	2,6
Metformin HCl	850,0	87,8
Hydroksypropylcellulose (Klucel® EXF)	84,1*	8,7
Magnesiumstearat	8,7	0,9
Total kjernevekt	968,0	100,0
Filmbelegging		
Opadry forhåndsblending**	38,7	4,0
Renset vann, USP	q.s, ^a	
Total filmbelagt tablettvekt	1006,0	

^a fjernet under prosessering.

* 9% (v/v) beregnet basert på totalmengde Metformin HCl og HPC.

5

Tabell 3-6 Sammensetning ved 40:1 forhold for Met/LAF 1000/25 mg, filmbelagte tabletter

Komponent	Mengde per tablett (mg)	vekt per vekt (%)
LAF237	25,0	2,2
Metformin HCl	1000,0	88,2
Hydroksypropylcellulose (Klucel® EXF)	98,9*	8,7
Magnesiumstearat	10,2	0,9
Total kjernevekt	1134,0	100,0
Filmbelegging		
Opadry forhåndsblending**	45,4	4,0
Renset vann, USP	q.s, ^a	
Total filmbelagt tablettvekt	1179,0	

^a fjernet under prosessering.

* 9% (v/v) beregnet basert på totalmengde Metformin HCl og HPC.

10

Eksempel 4:

Tablettene fremstilt i henhold til beskrivelsen og eksemplene ovenfor kan testes som følger.

5

Tablettevalueringsfremgangsmåter

1. Gjennomsnittlig tablettvekt. Tyve tabletter ble innveid på en analytisk balanse og gjennomsnittlig tablettvekt beregnet.

10

2. Tablettbryddstyrke (kilo binding-kp). Tabletter ble individuelt testet ved bruk av en Schleuniger knusestyrketester, og gjennomsnittlig bruddstyrke beregnet.

3. Sprøhet (% tap). 10 tabletter, nøyaktig innveid ble gjort til gjenstand for 10 minutter sprøhetstesting ved anvendelse av en Roche Friabilator. Tablettene ble avstøvet, veid en gang til, og vekttapet på grunn av sprøhet ble beregnet som prosent av den initielle vekten.

15

4. Dispersjonsdesintegreringstid DT (Testen for dispergerbare tabletter definert i "the British Pharmacopoeia", 1988, Volum II, side 895 - BP 1988). Tablettene testes i henhold til den ovenfor definerte BP testen (uten skiver) for dispergerbare tabletter. Denne anvender vann ved en temperatur på 19°- 21°C.

20

5. Dispersjonskvalitet. I henhold til BP enhetligheten til dispersjonstest for dispergerbare tabletter (BP 1988 Volum II side 895) ble to tabletter plassert i 100 ml vann ved 19°-21°C og fikk dispergere.

25

Granuleringsevalueringsfremgangsmåter

1. Tap ved tørking (LOD). Restfuktighetsinnholdet til granulen (LOD) kan bestemmes på en 3-4 g prøve ved anvendelse av en Computrac fuktighetsanalysator satt til 90°C drevet i henhold til produsentens fremgangsmåte.

30

2. Vektmediandiameter (WMD). En 10 g prøve av granul ble siktet i 2 minutter ved egnet puls og siktamplitudene i en Allen Bradley sonisk sifter i henhold til produsentens instruksjoner. Sikter på 300 µm, 250 µm, 200 µm, 150 µm, 100 µm, 53 µm og 40 µm

35

ble anvendt. WMD beregnes fra den kumulative prosentunderstørrelse størrelsesfordelingen ved anvendelse av et dataprogram.

Eksempel 5:

5

Forbedret fremstillingsrobusthet

En foreløpig sammenpressingsbestemmelse ble utført på en Carver presse ved anvendelse av forskjellige formuleringer.

10

Data demonstrerer at sammensetningene ifølge oppfinnelsen etter sammenpressing med økende grad av trykk (sammenpressingskraft) viser godt tilpasset tablettstyrke. Særlig har for eksempel de heri beskrevne formuleringene vist en god tablettstyrke og sammenpressbarhet. Med økende trykk (sammenpressingskraft) viser formuleringene og utvalgte områder ifølge oppfinnelsen en vesentlig anvendelig økning i tablettstyrke.

15

En sammenpressingsstudie (D. Becker, personlig meddelelse) ble utført på en instrumentell Korsch enkelstasjonspresse med kraft og fortrengningssensorer på både øvre og nedre stansinger.

20

En klar indikasjon ble oppnådd fra disse dataene at LAF237 tabletter svært trolig har dårlig tablethardhet/knusestyrke med mindre de fortynnes ved anvendelse av tilstrekkelig fyllstoff med svært god sammenpressingsevne. Imidlertid er formuleringene på valgte områder ifølge oppfinnelsen særlig tilpasset til å tilveiebringe den påkrevde sammenpressingsevnen særlig for LAF237:metforminforholdet 1:5.

25

Resultatene som oppnås viser at vanlig tablethardhet kan oppnås hvis metforminggranulene inneholder for eksempel mellom 1 og 20%, foretrukket mellom 3 og 13%, mellom 3 og 17,5% av et bindemiddel slik som HPC.

30

Eksempel 6: Sprøhet

Evaluerings utføres ved anvendelse av en Manesty Betapress ved 6 forskjellige innstillinger: belastningsgradinnstilling på 66-90 rpm (63.000-86.000 TPH) og kraft på 7,5-15 kN. Forsøkene anvender "Flat-faced Beveled-edge" (FFBE) utstyr med 9 mm diameter for 250 mg tabletter og 10 mm diameter for 310 mg tabletter (andre diametere anvendes avhengig av vekten til den testede tablett). Sprøhet, sammenpressingsprofil,

35

belastningsgradprofil og vektvariasjon er de målte resultatene. Studiedesign og sprøhets resultatene oppnådd fra studien anvendes for å bestemme variablene (partikkelstørrelses fordeling i formuleringen, tablettvekt, tabletttykkelse og vekt, vanninnhold i tablett etc.) som påvirker resultatet av hardheten. Formuleringene og valgte områder ifølge
5 oppfinnelsen er særlig tilpasset for å tilveiebringe den ønskede sprøheten.

Eksempel – tabletter som har et Metformin:LAF237 forhold på 20:1 : resultatene viser at tabletter som innbefatter LAF237 + (metformingranuler uten bindemiddel) har rundt 0,8% sprøhet, mens tabletter som innbefatter LAF237 + (metformingranuler som
10 innbefatter 12% HPC) har mindre enn 0,2% sprøhet (ved en sammenpressingskraft på 15kN).

Eksempel 7: Mekanisk stress (partikkelstørrelsesfordeling)

15 Materialet i det ønskede partikkelstørrelsesområdet kan oppnås fra en hvilken som helst form av vildagliptin, for eksempel amorf vildagliptin, ved mekanisk belastning. Denne belastningen kan medieres ved støt, skjær eller kompresjon. I de fleste kommersielt tilgjengelige oppmalingsutstyr opptre en kombinasjon av disse prinsippene. For vildagliptin blir foretrukket en mekanisk slag- eller jetmølle anvendt. Den mest foretrukne
20 mekaniske slagmøllen kan utstyres med forskjellige typer bankeinnretninger, sikter, rør eller med nålplater. For fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen blir foretrukket en støtmølle med platebankeinnretning og en spaltesikt 5 * 2,5 cm anvendt. Slaghastigheten bør være variabel mellom 20 og 100 m/s (som perifer hastighet) for å tilpasse eventuell batch til batch variasjon. I vårt tilfelle blir en perifer hastighet av bankeinnretningen på
25 ca. 40 - 50 m/s anvendt.

P a t e n t k r a v

1.

Farmasøytisk tablett eller direkte sammenpresset tablett omfattende fra 50 til 98%, fra
5 60 til 98%, fra 70 til 98% eller 80 til 98% i forhold til vekt på tørrvektbasis av aktive
ingredienser, hvori de aktive ingrediensene består av vildagliptin og metformin, eller i
hvert tilfelle et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
der de aktive ingrediensene omfatter

- 10 i) fra 1.5 til 20 % vildagliptin, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og
ii) fra 80 til 98.5 % metformin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2.

Farmasøytisk tablett eller direkte sammenpresset tablett ifølge krav 1, der metformin er
15 i form av granuler der nevnte granuler omfatter

- i) fra 1 til 20% eller fra 3 til 13% i forhold til vekt på tørrvektbasis av et
farmasøytisk akseptabelt bindemiddel,
- 20 ii) fra 4.9 til 12% eller fra 7.5 til 10.5% i forhold til vekt på tørrvektbasis av et
farmasøytisk akseptabelt bindemiddel, eller
- iii) 7.5 til 17.5% eller fra 12.5 til 17.5% i forhold til vekt på tørrvektbasis av et
farmasøytisk akseptabelt bindemiddel.

25

3.

Farmasøytisk tablett eller direkte sammenpresset tablett ifølge krav 2, omfattende

- i) fra 1 til 12% eller fra 2.9 til 11% i forhold til vekt på tørrvektbasis av et
30 farmasøytisk akseptabelt bindemiddel og eventuelt fra 0.1 til 10% i forhold til vekt på
tørrvektbasis av en ytterligere farmasøytisk akseptabel eksipiens, eller
- ii) fra 7.5 til 17.5% eller fra 12.5 til 17.5% i forhold til vekt på tørrvektbasis av
et farmasøytisk akseptabelt bindemiddel og eventuelt fra 0.1 til 10% i forhold til vekt på
tørrvektbasis av en ytterligere farmasøytisk akseptabel eksipiens.

4.

Farmasøytisk tablett eller direkte sammenpresset tablett ifølge krav 2 eller 3, der
5 bindemidlet er valgt fra stivelser; celluloser og derivater derav; sukrose; dekstrose;
maissirup; polysakkarider; og gelatin.

5.

Farmasøytisk tablett eller direkte sammenpresset tablett ifølge krav 4, der bindemidlet
10 er en cellulose eller et derivat derav, valgt fra mikrokrySTALLINSK cellulose,
hydroksypropylcellulose, hydroksyletylcellulose og hydroksylpropylmetylcellulose.

6.

Farmasøytisk tablett eller direkte sammenpresset tablett ifølge et hvilket som helst av
15 kravene 2 til 5, der metforminggranulene fremstilles ved smeltegranulering med
bindemiddelet.

7.

Farmasøytisk tablett eller direkte sammenpresset tablett ifølge et hvilket som helst av
20 kravene 1 til 6, der vildagliptin er i form av partikler.

8.

Farmasøytisk tablett eller direkte sammenpresset tablett ifølge et hvilket som helst av
kravene 1 til 7, k a r a k t e r i s e r t v e d at vildagliptin er i
25 form av partikler:

- i) hvori minst 40%, foretrukket 60%, mest foretrukket 80% eller 90% av
vildagliptin har en partikkelstørrelsesfordeling på mindre enn 250 µm,
- ii) hvori minst 40%, foretrukket 60%, mest foretrukket 80% eller 90% av
vildagliptin har en partikkelstørrelsesfordeling mellom 10 til 250 µm, eller
- 30 iii) hvori minst 25% eller minst 35% av partikkelstørrelsesfordelingen er
mellom 50 til 150 µm.

9.

Farmasøytisk tablett eller direkte sammenpresset tablett ifølge et hvilket som helst av
35 kravene 1 til 8, oppnådd ved direkte sammenpressing av metforminggranulene med
vildagliptin og eventuelt minst en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

10.

Farmasøytisk tablett eller direkte sammenpresset tablett ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, omfattende:

- 5 i) fra 50 til 2000 mg eller fra 250 til 1000 mg av metformin eller et farmasøytisk salt derav, eller
- ii) 250 mg, 500 mg, 850 mg eller 1000 mg av metformin eller et farmasøytisk salt derav.

11.

10 Farmasøytisk tablett eller direkte sammenpresset tablett ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, omfattende

- i) 25 mg vildagliptin og 250 mg metformin, eller i et hvilket som helst tilfelle et farmasøytisk salt derav,
- 15 ii) 25 mg vildagliptin og 500 mg metformin, eller i et hvilket som helst tilfelle et farmasøytisk salt derav,
- iii) 25 mg vildagliptin og 850 mg metformin, eller i et hvilket som helst tilfelle et farmasøytisk salt derav,
- iv) 25 mg vildagliptin og 1000 mg metformin, eller i et hvilket som helst tilfelle et farmasøytisk salt derav,
- 20 v) 50 mg vildagliptin og 500 mg metformin, eller i et hvilket som helst tilfelle et farmasøytisk salt derav,
- vi) 50 mg vildagliptin og 850 mg metformin, eller i et hvilket som helst tilfelle et farmasøytisk salt derav, eller
- 25 vii) 50 mg vildagliptin og 1000 mg metformin, eller i et hvilket som helst tilfelle et farmasøytisk salt derav.