

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 377 572**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2006 PCT/US2006/037198**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.04.2007 WO07041053**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2006 E 06815305 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **06.07.2022 EP 1948149**

(54) Título: **Formulación que comprende metformina y vildagliptina**

(30) Prioridad:

29.09.2005 US 722624 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente modificada:
08.11.2022

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

JOSHI, YATINDRA;
KOWALSKI, JAMES;
LAKSHMAN, JAY, PARTHIBAN;
ROYCE, ALAN, EDWARD;
TONG, WEI-QIN y
VASANTHAVADA, MADHAV

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

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

DESCRIPCIÓN

Formulación que comprende metformina y vildagliptina

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para preparar un comprimido que comprende un inhibidor de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV) que es vildagliptina y metformina.

10 La metformina se ha recetado ampliamente para reducir la glucosa en sangre en pacientes con NIDDM y se comercializa en concentraciones de 500, 750, 850 y 1000 mg. Sin embargo, debido a que es un fármaco de acción corta, la metformina requiere dosificación dos o tres veces al día (comprimido de 500-850 mg 2-3/día o 1000 mg 2VD con las comidas). El agente antihiperglucémico de biguanida metformina desvelado en la Patente de EE.UU. N.º 3.174.901 se comercializa actualmente en EE.UU. en forma de su sal clorhidrato (Glucophage®, Bristol-Myers Squibb Company). La preparación de 15 metformina (dimetildiguanida) y su sal clorhidrato es de última generación y se desveló por primera vez por Emil A. Werner y James Bell, J. Chem. Soc. 121, 1922, 1790-1794. La metformina puede administrarse por ejemplo, en la forma que se comercializa con las marcas registradas GLUCOPHAGE™.

20 La metformina aumenta la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos de los huéspedes. La metformina también participa en la inhibición de la absorción de glucosa en el intestino, la supresión de la gluconeogénesis hepática y la inhibición de la oxidación de ácidos grasos. Las pautas posológicas adecuada de metformina incluyen dosis unitarias de 500 mg de dos a tres veces al día e incluso pueden acumularse hasta cinco veces al día u 850 mg una o dos veces al día. [Martindale, The Complete Drug Reference].

25 Como se emplea en el presente documento, el término "metformina" se refiere a metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como la sal de clorhidrato, la sal fumarato de metformina (2:1) y la sal succinato de metformina (2:1) como se desvela en la Solicitud de EE.UU. N.º de Serie 09/262.526, presentada el 4 de marzo de 1999, la sal de bromhidrato, el acetato o el embonato de p-clorofenoxy, y otras sales conocidas de metformina de ácidos carboxílicos mono y dibásicos, incluyendo las desveladas en la Patente de EE.UU. N.º 3.174.901, cada una de cuyas sales se conoce 30 colectivamente como metformina. Se prefiere que la metformina empleada en el presente documento sea la sal clorhidrato de metformina, es decir, la comercializada como GLUCOPHAGE-D o GLUCOPHAGE XR (marca registrada de Bristol-Myers Squibb Company).

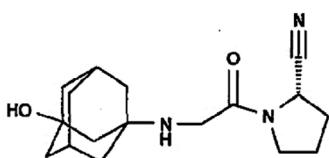
35 En el presente contexto, "un inhibidor de DPP-IV", "metformina", "una glitazona" o cualquier glitazona específica como "pioglitazona", "rosiglitazona", también pretende comprender cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, forma de cristal, hidrato, solvato, diastereoisómero o enantiómero de los mismos.

A continuación se describen diversos compuestos inhibidores de DPP-IV:

40 En el presente contexto, "un inhibidor de DPP-IV" también pretende comprender metabolitos activos y profármacos de los mismos, tales como metabolitos activos y profármacos de inhibidores de DPP-IV. Un "metabolito" es un derivado activo de un inhibidor de DPP-IV producido cuando se metaboliza el inhibidor de DPP-IV. Un "profármaco" es un compuesto que se metaboliza en un inhibidor de DPP-IV o se metaboliza en los mismos metabolitos como un inhibidor de DPP-IV.

45 Se conocen en la técnica inhibidores de DPP-IV. Por ejemplo, los inhibidores de DPP-IV se desvelan en cada caso de forma genérica y específica, por ejemplo, en los documentos WO 98/19998, DE19616 486 A1, WO 00/34241, WO 95/15309, WO 01/72290, WO 01/52825, WO 9310127, WO 9925719, WO 9938501, WO 9946272, WO 9967278 y WO 9967279.

50 El inhibidor de DPP-IV usado en el proceso de la invención es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina (LAF237) de fórmula



55 o una sal farmacéutica de la misma.

LAF237 se desvela específicamente en el Ejemplo 1 del documento WO 00/34241.

LAF237 y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables correspondientes pueden combinarse con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, uno o más adyuvantes farmacéuticos convencionales, y pueden administrarse en forma de comprimidos.

- 5 LAF237 y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables correspondientes pueden formularse en comprimidos que contienen una cantidad de la sustancia activa que es eficaz para tratar afecciones mediadas por la inhibición de la DPP-IV, estando dichos comprimidos en una forma farmacéutica unitaria y comprendiendo dichos comprimidos un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 LAF237 puede administrarse en forma enantioméricamente pura, por ejemplo, >98 %, preferentemente >99 %; o junto con el enantiómero R, por ejemplo, en forma racémica. Los intervalos de dosificación anteriores se basan en los compuestos de fórmula (I), excluyendo la cantidad del enantiómero R.

15 En vista de su capacidad para inhibir la DPP-IV, LAF237 y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables correspondientes son útiles para tratar afecciones mediadas por la inhibición de DPP-IV. Basándose en lo anterior y los hallazgos en la bibliografía, se espera que los compuestos desvelados en el presente documento sean útiles en el tratamiento de afecciones, tales como diabetes mellitus no insulinodependiente, artritis, obesidad, trasplante de aloinjerto y osteoporosis por calcitonina. Además, basándose en las funciones de los péptidos de tipo glucagón, tales como GLP-1 y GLP-2, y su asociación con la inhibición de DPP-IV, LAF237 es útil, por ejemplo, para producir un efecto sedante o ansiolítico, o para atenuar los cambios catabólicos posquirúrgicos y las respuestas hormonales al estrés, o para reducir la mortalidad y morbilidad después de un infarto de miocardio, o en el tratamiento de afecciones relacionadas con los efectos anteriores que pueden estar mediadas por los niveles de GLP-1 y/o GLP-2.

20 25 Más específicamente, LAF237 y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables correspondientes mejoran la respuesta temprana a la insulina frente a una estimulación oral con glucosa y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulinodependiente.

30 35 Ciertos compuestos inhibidores de DPP-IV son higroscópicos, presentan problemas de estabilidad y no son inherentemente compactables. En consecuencia, existe la necesidad de proporcionar una composición cohesiva y fluida capaz de comprimirse en comprimidos resistentes con un perfil de disolución *in vitro* aceptable y buena estabilidad de los principios activos. Los comprimidos pueden definirse como formas farmacéuticas sólidas que contienen sustancias farmacéuticas con o sin cargas adecuadas. Estos se producen mediante la compresión o compactación de una formulación que contiene el principio activo y determinados excipientes seleccionados para facilitar el procesamiento y mejorar las propiedades del producto. Los comprimidos pueden estar recubiertos o sin recubrir y se preparan a partir de materiales cristalinos en polvo. Estos pueden incluir diversos diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes y, en muchos casos, colorantes. Los excipientes usados se clasifican según la función que estos desempeñan. Por ejemplo, se puede usar un deslizante para mejorar el flujo de la mezcla en polvo en la tolva y hacia la matriz del comprimido.

40 45 Se ha producido un uso generalizado de los comprimidos desde la última parte del siglo XIX y la mayoría de las formas farmacéuticas se comercializan como comprimidos. Las principales razones de la popularidad de los comprimidos como forma farmacéutica son su simplicidad, bajo coste y velocidad de producción. Otras razones incluyen la estabilidad del producto farmacéutico, la comodidad de su envasado, envío y dispensación. Para el paciente o consumidor, los comprimidos ofrecen comodidad de administración, facilidad de obtener una dosificación precisa, compacidad, portabilidad, insipidez, facilidad de administración y aspecto elegante y distintivo.

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

55 60 Además de los principios activos o terapéuticos, los comprimidos pueden contener una serie de materiales inertes conocidos como excipientes. Estos se pueden clasificar según el papel que estos desempeñan en el comprimido final. La composición principal incluye una carga, un aglutinante, un lubricante y un deslizante. Otros excipientes que confieren características físicas al comprimido acabado son los agentes colorantes y saporíferos en el caso de los comprimidos masticables. Sin excipientes, la mayoría de los fármacos y principios farmacéuticos no se pueden someter a compresión directa para obtener comprimidos. Esto se debe principalmente a las propiedades de fluidez y cohesión deficientes de la mayoría de los fármacos. Típicamente, los excipientes se añaden a una formulación para conferir unas características de fluidez y compresión buenas al material que se somete a compresión. Dichas propiedades se confieren a través de etapas de pretratamiento, tales como granulación en húmedo, prensado, secado por pulverización, esferonización o cristalización.

Los lubricantes se añaden típicamente para evitar que los materiales con los que se han de formar los comprimidos se adhieran a los punzones, minimizar la fricción durante la compresión de los comprimidos y permitir la retirada del

comprimido sometido a compresión de la matriz. Dichos lubricantes se incluyen comúnmente en la mezcla del comprimido final en cantidades que son, por lo general, de aproximadamente el 1 % en peso.

Otras características deseables de los excipientes incluyen las siguientes:

- 5 • Compresibilidad elevada para permitir la preparación de comprimidos resistentes con fuerzas de compresión bajas;
- Impartir cualidades cohesivas al material en polvo;
- Tasa de disgregación aceptable
- Buenas propiedades de fluidez que puedan mejorar el flujo de otros excipientes en la fórmula; y
- 10 • Cohesividad (para evitar que el comprimido se deshaga durante su procesamiento, envío y manipulación).

Existen tres procesos importantes desde el punto de vista comercial para preparar comprimidos sometidos a compresión: granulación en húmedo, compresión directa y granulación en seco (prensado o compactación con rodillos). El método de preparación y el tipo de excipientes se seleccionan para conferir a la formulación del comprimido las características físicas deseadas que permitan una compresión rápida de los comprimidos. Después de la compresión, los comprimidos deben tener una serie de atributos adicionales, tales como aspecto, dureza, capacidad de disgregación y un perfil de disolución aceptable. La elección de las cargas y otros excipientes dependerá de las propiedades químicas y físicas del fármaco, el comportamiento de la mezcla durante el procesamiento y las propiedades de los comprimidos finales. Se realizan estudios de preformulación para determinar la compatibilidad química y física del componente activo con los excipientes propuestos.

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

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

30 El método de granulación en húmedo se usa para convertir una mezcla en polvo en gránulos que tengan unas propiedades de fluidez y cohesión adecuadas para la formación de comprimidos. El procedimiento consiste en mezclar los polvos en una mezcladora adecuada y, a continuación, añadir la solución de granulación con cizallamiento a los polvos mezclados para obtener una granulación. A continuación, la masa húmeda se tamiza a través de un tamiz adecuado y se seca mediante un secado en bandeja o un secado en lecho fluido. Como alternativa, la masa húmeda se puede secar y hacer pasar a través de un molino. El proceso general incluye pesaje, mezcla del polvo en seco, granulación en húmedo, secado, 35 molienda, lubricación de la mezcla y compresión.

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

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

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

60 Los fabricantes de productos farmacéuticos prefieren usar las técnicas de compresión directa en lugar de los métodos de granulación en húmedo o en seco, debido al rápido tiempo de procesamiento y a las ventajas de coste. Sin embargo, la compresión directa se limita, por lo general, a aquellas situaciones donde el fármaco o el principio activo tiene las

5 características físicas necesarias para formar comprimidos farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, a menudo se debe combinar uno o más excipientes con el principio activo antes de poder usar el método de compresión directa, dado que muchos ingredientes no tienen las propiedades necesarias. Dado que cada excipiente que se añade a la formulación aumenta el tamaño del comprimido del producto final, los fabricantes se ven a menudo limitados a usar el método de compresión directa en formulaciones que contienen una dosis baja del principio activo por comprimido sometido a compresión.

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

15 Determinados inhibidores de DPP-IV se consideran fármacos de alta dosis. La mayoría de las formulaciones de comprimidos incluyen un intervalo del 70-85 % en peso de inhibidor de DPP-IV por comprimido. Este fármaco de alta dosis, combinado con sus características físicas bastante deficientes para la compresión directa, no ha permitido la compresión directa como método para preparar el comprimido final. Además, los principios activos tienen una estabilidad deficiente en presencia de agua, otro factor que desaconseja el uso del método de granulación en húmedo.

20 Otra limitación de la compresión directa como método de fabricación de comprimidos es el posible tamaño de los comprimidos sometidos a compresión. Si la cantidad de principio activo es elevada, un formulador farmacéutico puede optar por granular en húmedo el principio activo con otros excipientes para obtener un comprimido de tamaño aceptable con la cantidad deseada de principio activo. La cantidad de carga, aglutinante u otros excipientes necesarios en la granulación en húmedo es menor que la requerida para la compresión directa, dado que el proceso de granulación en húmedo contribuye a las propiedades físicas deseadas del comprimido.

25 30 35 A pesar de las ventajas de la compresión directa, tales como la reducción del tiempo y el coste de procesamiento, la granulación en húmedo se usa ampliamente en la industria para preparar formas farmacéuticas sólidas. A menudo se prefiere la granulación en húmedo a la compresión directa porque la granulación en húmedo tiene más posibilidades de superar cualquier problema asociado a las características físicas de los diversos ingredientes de la formulación. Esto proporciona un material que tiene las propiedades de fluidez y cohesión necesarias para obtener una forma farmacéutica sólida aceptable.

40 La popularidad de la granulación en húmedo en comparación con la compresión directa se basa en al menos tres ventajas. En primer lugar, la granulación en húmedo proporciona al material a someter a compresión mejores propiedades de humectación, especialmente en el caso de sustancias farmacéuticas hidrófobas. La adición de excipientes hidrofilos hace que la superficie del fármaco hidrófobo sea más hidrófila, reduciendo los problemas de disgregación y disolución. En segundo lugar, la uniformidad del contenido de la forma farmacéutica sólida se mejora, generalmente, con la granulación en húmedo porque todos los gránulos contienen, por lo general, la misma cantidad de fármaco. Por último, se evita la segregación del(s) fármaco(s) de los excipientes.

45 50 55 La segregación podría ser un problema potencial con la compresión directa. El tamaño y la forma de las partículas que componen el granulado a someter a compresión se optimizan mediante el proceso de granulación en húmedo. Esto se debe a que, cuando un sólido seco se granula en húmedo, el aglutinante "pega" las partículas entre sí, de modo que estas se aglomeran en gránulos esféricos.

Dado que hay una cantidad importante de metformina presente en el comprimido preparado por el proceso de la invención, el tamaño y la forma del comprimido resultante son problemáticos para una administración oral fácil a un paciente, así como para un proceso de fabricación de comprimidos fácil que cumpla todos los requisitos descritos en el presente documento. Por lo tanto, existe la necesidad en la industria de técnicas y formulaciones farmacéuticas que permitan a los fabricantes preparar comprimidos combinados de metformina e inhibidor de DPP-IV de alta dosis (alta carga de fármaco). Los comprimidos de metformina e inhibidor de DPP-IV de alta dosis tienen que cumplir todos los requisitos enumerados en el presente documento, preferentemente con un número y una cantidad limitados de excipientes farmacéuticos para reducir el tamaño del comprimido.

60 Un objeto de la invención es proporcionar un proceso para formular un inhibidor de DPP-IV que es vildagliptina o una sal farmacéutica de la misma y metformina en forma de un polvo cohesivo de formación de comprimidos fluido y cohesivo que puede granularse o comprimirse fácilmente en un comprimido.

Un objeto adicional de la invención es proporcionar un proceso para preparar un comprimido de alta carga de fármaco en una forma farmacéutica unitaria que comprende un inhibidor de DPP-IV que es vildagliptina o una sal farmacéutica de la misma y metformina, que tiene un perfil de disolución aceptable, así como grados aceptables de dureza, friabilidad y resistencia al astillado, así como un adecuado tiempo de disgregación y una alta estabilidad de los principios activos en el comprimido.

La vildagliptina es sensible a la humedad y, por lo tanto, está sujeta a problemas de estabilidad del producto, es decir, degradación del principio activo. Con el fin de superar este problema, el Solicitante ha desarrollado una formulación (con excipientes seleccionados) y un proceso de compresión directa (para evitar la granulación en húmedo) con el fin de obtener comprimidos con buenas propiedades, por ejemplo, dureza, friabilidad y con estabilidad mejorada del principio activo, pero con solo un 25 % de carga de fármaco.

5 Típicamente, la metformina se produce mediante un proceso de granulación en húmedo con una alta carga de fármaco y se sabe que es muy difícil de procesar. También se sabe que la compactación con rodillo es inaceptable debido a las malas propiedades de compactación y no se recomienda un proceso de compresión directa para formulaciones con una 10 carga de fármaco tan alta. La mala compresibilidad y la friabilidad de los comprimidos son problemas conocidos y, por lo tanto, fueron otro énfasis principal durante el desarrollo. Otros desafíos identificados son los siguientes:

- Gran cantidad de metformina, por lo tanto, comprimidos grandes y baja carga de fármaco LAF237.
- Procesamiento deficiente de Met.
- Met es un proceso de granulación en húmedo y se sabe que la humedad es perjudicial para LAF.

15 Por lo tanto, existe la necesidad insatisfecha de proporcionar a los pacientes diabéticos un comprimido sometido a compresión que comprenda entre 25 y 100 mg de vildagliptina y hasta 1000 mg de metformina con un tamaño de comprimido aceptable, buenas propiedades del comprimido, por ejemplo, dureza, friabilidad y estabilidad de los principios activos.

20 Un objeto adicional de la invención es proporcionar un proceso para preparar un comprimido en una forma farmacéutica unitaria que comprende un inhibidor de DPP-IV que es vildagliptina o una sal farmacéutica de la misma y metformina, que tiene una alta carga de fármaco para reducir el tamaño del comprimido, en donde los principios activos permanecen estables.

25 Otro objeto de la invención es proporcionar un proceso para preparar un comprimido que comprende un inhibidor de DPP-IV que es vildagliptina o una sal farmacéutica de la misma y metformina, o en cualquier caso, una sal de la misma.

30 La presente invención proporciona un proceso para preparar un comprimido que comprende un inhibidor de DPP-IV que es vildagliptina o una sal farmacéutica de la misma y metformina, en donde el polvo para la preparación de comprimidos se puede comprimir en un comprimido que tiene el tamaño, la dureza, la estabilidad, el tiempo de disgregación rápido y un patrón de disolución aceptable adecuados.

35 Además de los principios activos, el polvo para formar comprimidos contiene varios materiales inertes conocidos como excipientes. Estos se pueden clasificar según el papel que estos desempeñan en el comprimido final. La composición primaria incluye cargas, aglutinantes o diluyentes, lubricantes, disgregantes y deslizantes. Otros excipientes que confieren características físicas al comprimido acabado son los agentes colorantes y saporíferos en el caso de los comprimidos masticables. Típicamente, los excipientes se añaden a una formulación para conferir unas características de fluidez y compresión buenas al material que se somete a compresión.

40 El comprimido preparado mediante el proceso de la presente invención comprende lo siguiente: los principios activos que son vildagliptina o una sal farmacéutica de la misma y metformina o una sal farmacéutica de la misma, y un aglutinante.

45 Los ejemplos de aglutinantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, almidones; celulosas y los derivados de las mismas, por ejemplo, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxiletiletilcelulosa e hidroxipropilmetylcelulosa; sacarosa; dextrosa; jarabe de maíz; polisacáridos; y gelatina. El aglutinante, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 40 % en peso de la composición, preferentemente del 1 % al 30 % o del 1 % al 25 % o del 1 % al 20 %.

50 Opcionalmente, se pueden añadir uno, dos, tres o más diluyentes al comprimido en el proceso de la invención. Los ejemplos de cargas farmacéuticamente aceptables y diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, azúcar de repostería, azúcar comprimible, dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, sorbitol, sacarosa y talco. La carga y/o el diluyente, por ejemplo, pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 40 % en peso de la composición. Los diluyentes preferidos incluyen la celulosa microcristalina, que se fabrica mediante la hidrólisis controlada de la alfa-celulosa, obtenida como pulpa de materiales vegetales fibrosos, con soluciones de ácidos minerales diluidos. Tras la hidrólisis, la hidrocelfulosa se purifica mediante filtración y la suspensión acuosa se seca por pulverización para formar partículas secas y porosas con una amplia distribución del tamaño. La celulosa microcristalina adecuada tendrá un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 200 nm. La celulosa microcristalina está disponible de varios proveedores. La celulosa microcristalina adecuada incluye Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 103, Avicel PH 105 y Avicel PH 200, fabricadas por FMC Corporation. En la práctica de la presente invención, se prefiere particularmente Avicel PH 102, que tiene la menor área superficial y estructura de poros. Preferentemente, la celulosa microcristalina está presente en una formulación de comprimido en una cantidad de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 70 % en peso. Otro intervalo preferido de este material es de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 35 % en peso;

5 otro intervalo preferido más es de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 32 % en peso. Otro diluyente es la lactosa. Preferentemente, la lactosa se tritura para tener un tamaño de partícula promedio de entre aproximadamente 50 µm y aproximadamente 500 µm antes de la formulación. La lactosa está presente en la formulación de comprimido en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 40 % en peso y puede ser de aproximadamente el 18 % a aproximadamente el 35 % en peso y, lo más preferido, puede ser de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 25 % en peso.

10 Opcionalmente, se pueden añadir uno, dos, tres o más disgregantes al comprimido en el proceso de la invención. Los ejemplos de disgregantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, almidones; arcillas; celulosas; 15 alginatos; gomas; polímeros reticulados, por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa de calcio reticulada y carboximetilcelulosa de sodio reticulada; polisacáridos de soja; y goma guar. El disgregante, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 20 %, por ejemplo, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 %, por ejemplo, aproximadamente el 7 % en peso de la composición. Un disgregante es también un componente opcional pero útil en la formulación de comprimido. Se incluyen disgregantes 20 para garantizar que el comprimido tenga una tasa de disgregación aceptable. Los disgregantes típicos incluyen derivados de almidón y sales de carboximetilcelulosa. El glicolato sódico de almidón es el disgregante preferido para esta formulación. Preferentemente, el disgregante está presente en la formulación de comprimido en una cantidad de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 10 % en peso y puede ser de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 4 % en peso y, lo más preferido, puede ser de aproximadamente el 1,5 % a aproximadamente el 2,5 % en peso.

25 Opcionalmente, se pueden añadir uno, dos, tres o más lubricantes al comprimido en el proceso de la invención. Los ejemplos de lubricantes farmacéuticamente aceptables y deslizantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, almidones, talco, fosfato de calcio tribásico, estearato de magnesio, estearato de aluminio, estearato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, polietilenglicol, celulosa en polvo y celulosa microcristalina. El lubricante, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso de la composición; mientras que el deslizante, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % en peso. Los lubricantes se añaden típicamente para evitar que los materiales con los que se han de formar los comprimidos se adhieran a los punzones, minimizar la fricción durante la compresión de los comprimidos y permitir la retirada del comprimido sometido a compresión de la matriz. 30 Dichos lubricantes se incluyen comúnmente en la mezcla del comprimido final en cantidades que son, por lo general, inferiores al 1 % en peso. El componente lubricante puede ser hidrófobo o hidrófilo. Los ejemplos de tales lubricantes incluyen ácido esteárico, talco y estearato de magnesio. El estearato de magnesio reduce la fricción entre la pared de la matriz y la mezcla de comprimido durante la compresión y la expulsión de los comprimidos. Este ayuda a evitar la adhesión de los comprimidos a los punzones y las matrices. El estearato de magnesio también ayuda a que el polvo fluya en la tolva y hacia la matriz. Este tiene un intervalo de tamaño de partícula de 450-550 micrómetros y un intervalo de densidad 35 de 1,00-1,80 g/ml. Este es estable y no se polimeriza dentro de la mezcla para la formación de comprimidos. El lubricante preferido, el estearato de magnesio, también se emplea en la formulación. Preferentemente, el lubricante está presente en la formulación de comprimido en una cantidad de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 6 %; también se prefiere un nivel de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 4 % en peso; y lo más preferentemente de 40 aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % en peso. Otros posibles lubricantes incluyen talco, polietilenglicol, sílice y aceites vegetales endurecidos. En una realización opcional de la invención, el lubricante no está presente en la formulación, sino que se pulveriza sobre las matrices o los punzones en lugar de añadirse directamente a la formulación.

45 Opcionalmente, se podrían emplear otras cargas o portadores sólidos convencionales, tales como almidón de maíz, fosfato de calcio, sulfato de calcio, estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, mono y diestearato de glicerilo, sorbitol, manitol, gelatina, gomas naturales o sintéticas, tales como carboximetilcelulosa, metilcelulosa, alginato, dextrano, goma de acacia, goma de karaya, goma de garrofín, tragacanto y similares, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, agentes colorantes y saporíferos.

50 Se describen ejemplos adicionales de excipientes útiles que pueden añadirse opcionalmente al comprimido en el proceso de la invención en *Handbook of pharmaceutical excipients*, 3^a edición, editado por A.H.Kibbe, publicado por: American Pharmaceutical Association, Washington DC, ISBN: 0-917330-96-X, o *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (4^a edición), editado por Raymond C Rowe, editorial: Science and Practice que se incorporan aquí por referencia.

55 Se describe un proceso para preparar un comprimido de alta carga de fármaco o un comprimido sometido a compresión directamente, que comprende entre el 80 y el 96 % en peso en función del peso seco de principios activos, en donde los principios activos consisten en vildagliptina y metformina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

60 La invención se refiere a un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, para preparar un comprimido.

El proceso de la invención es para preparar un comprimido como se ha descrito anteriormente, en donde la metformina está en forma de gránulos y en donde los gránulos contienen un aglutinante.

- El proceso de la invención puede ser para preparar un comprimido como se ha descrito anteriormente, en donde la metformina está en forma de gránulos que comprenden entre el 1 y el 25 % de un aglutinante (del 1 al 25 % del peso del gránulo en función del peso seco).
- 5 El proceso de la invención puede ser para preparar un comprimido como se describe en el presente documento, obtenido por compresión directa de los gránulos de metformina con vildagliptina y, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 El proceso de la invención puede ser para preparar un comprimido como se ha descrito anteriormente, que comprende entre el 1 y el 20 % de un aglutinante, preferentemente entre el 1 y el 12 %, entre el 2,9 y el 11 %, entre el 6,5 y el 9,5 %, entre el 7,5 y el 17,5 % o entre el 12,5 y el 17,5 % en peso en función del peso seco de un aglutinante farmacéuticamente aceptable.
- 15 El proceso de la invención puede ser para preparar un comprimido como se ha descrito anteriormente, que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional que es un lubricante, preferentemente entre el 0,1 % y el 5 %, entre el 0,1 % y el 2 % o entre el 0,1 % y el 1,5 % en peso de la composición o comprimido, o entre el 0,1 % y el 1 % en peso de la composición o comprimido. El proceso de la invención puede ser para preparar un comprimido como se ha descrito anteriormente, en donde el lubricante es estearato de magnesio.
- 20 El proceso de la invención puede ser para preparar un comprimido como se describe en el presente documento, en donde el aglutinante se selecciona de almidones; celulosas y derivados de las mismas, por ejemplo, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetylcelulosa; sacarosa; dextrosa; jarabe de maíz; polisacáridos; y gelatina
- 25 El proceso de la invención puede ser para preparar un comprimido como se describe en el presente documento, en donde el aglutinante se selecciona de celulosas y derivados de las mismas, preferentemente una hidroxipropilcelulosa (HPC).
- Las relaciones descritas en el presente documento se han obtenido en función del peso seco para vildagliptina, metformina y los excipientes, por ejemplo, el aglutinante.
- 30 El proceso de la invención es para preparar un comprimido farmacéutico como se describe en el presente documento que está en forma de una forma farmacéutica unitaria.
- 35 El proceso de la invención puede ser para preparar un comprimido o composición farmacéutica que comprende como principios activos,
1. i) entre el 0,5 y el 35 % o entre el 1,5 y el 35 %, preferentemente entre el 0,5 y el 20 % o del 1,5 al 20 % de un inhibidor de DPP-IV, que es vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
 2. ii) entre el 65 y el 98,5 %, preferentemente entre el 80 y el 98,5 % de metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
- 40 y en donde la metformina está en forma de gránulos que comprenden entre el 1 y el 25 % de un aglutinante (del 1 al 25 % del peso del gránulo en función del peso seco), o
- el proceso de la invención puede ser para preparar un comprimido de alta carga o una composición farmacéutica de alta carga de fármaco que comprende como principios activos,
1. i) entre el 0,5 y el 35 % o entre el 1,5 y el 35 %, preferentemente entre el 0,5 y el 20 % o del 1,5 al 20 % de un inhibidor de DPP-IV, que es vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
 2. ii) entre el 65 y el 98,5 %, preferentemente entre el 80 y el 98,5 % de metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
- 50 y en donde la metformina está en forma de gránulos que comprenden entre el 1 y el 25 % de un aglutinante (del 1 al 25 % del peso del gránulo en función del peso seco).
- 55 El proceso de la invención puede ser para preparar un comprimido como se describe en el presente documento, en donde los gránulos comprenden entre el 1 y el 20 %, preferentemente entre el 3 y el 13 %, entre el 4,9 y el 12 %, entre el 7,5 y el 10,5 %, entre el 7,5 y el 17,5 % o entre el 12,5 y el 17,5 % en peso en función del peso seco de un aglutinante farmacéuticamente aceptable.
- 60 El proceso de la invención puede ser para preparar un comprimido como se describe en el presente documento, en donde el aglutinante se selecciona de almidones; celulosas y derivados de las mismas, por ejemplo, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetylcelulosa; sacarosa; dextrosa; jarabe de maíz; polisacáridos; y gelatina.
- 65 El proceso de la invención puede ser para preparar un comprimido como se describe en el presente documento, en donde el aglutinante se selecciona de celulosas y derivados de las mismas, preferentemente hidroxipropilcelulosa (HPC).

Los comprimidos preparados por el proceso de la invención contienen al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 Opcionalmente, se pueden añadir excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales adicionales, al menos uno, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4, a los comprimidos descritos en el presente documento preparados mediante el proceso de la invención tales como los aglutinantes, diluyentes, disgragantes, cargas sólidas o portadores convencionales que se describen en el presente documento. La formulación no contiene más del 20 % o preferentemente el 17,5 o el 15 % o el 11 % en peso en función del peso seco de un excipiente farmacéuticamente aceptable que incluye el aglutinante.
- 10 El proceso de la invención puede ser para preparar un comprimido como se describe en el presente documento que comprende entre el 1 y el 12 %, preferentemente entre el 2,9 y el 11 %, entre el 6,5 y el 9,5 %, entre el 7,5 y el 17,5 % o entre el 12,5 y el 17,5 % en peso en función del peso seco de un aglutinante farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, entre el 0,1 y el 10 % en peso en función del peso seco de otro excipiente farmacéuticamente aceptable (uno, dos o más), por ejemplo, entre el 0,1 % y el 2 % en peso de la composición/comprimido de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio). Preferentemente, los gránulos comprenden entre el 3 y el 13 %, entre el 4,9 y el 12 %, entre el 7,5 y el 10,5 %, entre el 7,5 y el 17,5 % o entre el 12,5 y el 17,5 % en peso en función del peso seco de un aglutinante farmacéuticamente aceptable.
- 15
- 20 El proceso de la invención es para preparar un comprimido como se describe en el presente documento que comprende entre el 80 y el 96 % en peso en función del peso seco de principios activos, en donde los principios activos consisten en vildagliptina y metformina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.
- 25 El proceso de la invención es para preparar un comprimido como se describe en el presente documento que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional, incluyendo un aglutinante.
- 30 El proceso de la invención puede ser para preparar un comprimido como se describe en el presente documento, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable adicional puede ser cargas, aglutinantes o diluyentes, lubricantes, disgragantes y deslizantes. Otros excipientes que confieren características físicas al comprimido acabado son los agentes colorantes y saporíferos en el caso de los comprimidos masticables.
- 35 El proceso de la invención puede ser para preparar un comprimido como se describe en el presente documento que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional que es un lubricante, preferentemente entre el 0,1 % y el 5 % o entre el 0,1 % y el 2 % en peso de la composición, lo más preferentemente entre el 0,5 % y el 1,5 % en peso de la composición/comprimido.
- 40 El proceso de la invención puede ser para preparar un comprimido como se describe en el presente documento que comprende entre el 0,1 y el 5 %, preferentemente entre el 0,1 y el 2 % o del 0,5 al 1,5 % de estearato de magnesio.
- 45 El proceso de la invención es para preparar un comprimido como se describe en el presente documento, en donde los gránulos de metformina se producen mediante granulación por fusión, con el aglutinante.
- 50 El proceso de la invención es para preparar un comprimido como se describe en el presente documento, en donde los gránulos de metformina se producen mediante granulación por fusión. Los procesos de granulación por fusión se describen en muchas publicaciones, tales como "Hot-melt extrusion Technique": A Review; Iranian Journal of Pharmaceutical Research (2004) 3: 3-16; Rina Chokshi *et al.* o el artículo de revisión de Jörg Breitenbach "Melt extrusion: from process to drug delivery technology": European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 54 (2002) 107-117, ambos incorporados aquí por referencia.
- 55 El proceso de la invención es para preparar un comprimido como se describe en el presente documento, en donde la vildagliptina está presente en forma de sustancia farmacológica.
- 60 El proceso de la invención puede ser para preparar un comprimido como se describe en el presente documento, en donde el inhibidor de DPP-IV, que es vildagliptina, representa entre el 0,5 y el 35 % o entre el 1,5 y el 35 % de los principios activos, es decir, de vildagliptina + metformina.
- 65 El proceso de la invención puede ser para preparar un comprimido como se describe en el presente documento, en donde la vildagliptina está en forma de partículas y en donde al menos el 40 %, preferentemente el 60 %, lo más preferentemente el 80 % y aún más preferentemente el 90 % de la vildagliptina tiene una distribución de tamaño de partícula de menos de 250 µm o preferentemente entre 10 y 250 µm, o en donde al menos el 25 % o al menos el 35 % de la distribución del tamaño de partícula está entre 50 y 150 µm.

El proceso de la invención puede ser para preparar un comprimido como se describe en el presente documento, en donde la vildagliptina está en forma de partículas.

5 El proceso de la invención puede ser para preparar un comprimido como se describe en el presente documento, que además puede recubrirse con una película, por ejemplo, una capa de película de Opadry.

10 El proceso de la invención puede ser para preparar un comprimido como se describe en el presente documento, en donde la formulación representa una de las capas de un comprimido bicapa o tricapa. Un comprimido bicapa preferido preparado mediante el proceso de la invención contendrá una primera capa que comprende una formulación como se desvela en el presente documento y una formulación de metformina adicional como segunda capa.

15 Opcionalmente, se pueden añadir excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales adicionales (al menos uno, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 excipientes) a los comprimidos descritos en el presente documento preparados mediante el proceso de la invención tales como los diluyentes, disgregantes, cargas sólidas o portadores convencionales que se describen en el presente documento. El comprimido preparado mediante el proceso de la invención no contiene más del 20 % en peso en función del peso seco de un excipiente farmacéuticamente aceptable, incluyendo el aglutinante, es decir, el aglutinante presente en los gránulos de metformina.

20 El proceso de la invención puede ser para preparar un comprimido que comprende entre el 0,1 y el 5 %, preferentemente entre el 0,5 y el 3 % o del 0,5 al 1,5 % de un lubricante farmacéuticamente aceptable, preferentemente esteárat de magnesio.

25 El proceso descrito anteriormente es para preparar un comprimido que puede comprender uno o dos diluyentes seleccionados de celulosa microcristalina, tal como Avicel PH 102, y lactosa.

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

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

35 El inhibidor de DPP-IV usado en el proceso de la invención es LAF237, los diluyentes preferidos son celulosa microcristalina o lactosa o preferentemente una combinación de celulosa microcristalina y lactosa, el disgregante preferido es glicolato sódico de almidón, el aglutinante preferido es un aglutinante tipo celulosa (celulosas y derivados de las mismas), por ejemplo, HPC, y el lubricante preferido es esteárat de magnesio.

40 Las formulaciones descritas anteriormente están particularmente adaptadas para la producción de comprimidos farmacéuticos, por ejemplo, comprimidos sometidos a presión, y proporcionan las características físicas, la disolución y los perfiles de liberación del fármaco necesarios según lo requiera un experto físico habitual en la materia. Por lo tanto, el proceso de la presente invención se refiere al uso de cualquiera de las formulaciones descritas anteriormente, para la fabricación de comprimidos farmacéuticos de acuerdo con el proceso de la reivindicación 1.

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

50 La presente invención implica mezcla, granulación y compresión. La elección de las calidades de los excipientes también tuvo en cuenta el tamaño de partícula mantenido dentro de un intervalo que permite la homogeneidad de la mezcla de polvo y la uniformidad de contenido de principios activos. Esto evita la segregación de los polvos en la tolva durante la compresión. Las ventajas de usar la formulación hecha por el proceso de la invención es que imparte compresibilidad, cohesión y fluidez a la mezcla de polvo. Además, la compresión proporciona un coste de producción unitario competitivo, un periodo de validez, elimina el calor y la humedad, permite una disociación primaria de las partículas, una estabilidad física y garantiza la uniformidad del tamaño de partícula.

55 En el desarrollo del proceso descrito en el presente documento para preparar composiciones farmacéuticas, el Solicitante ha descubierto que los comprimidos sometidos a compresión son particularmente ventajosos si:

1. i) las partículas que comprenden vildagliptina tienen una distribución del tamaño de partícula inferior a 250 µm, preferentemente entre 10 y 250 µm, y/o
2. ii) el contenido de agua del comprimido es inferior al 10 % después de 1 semana a 25 °C y el 60 % de humedad ambiental (HR).

60 También se describe un proceso para preparar un comprimido sometido a compresión como se describe en el presente documento, en donde la dispersión contiene partículas que comprenden LAF237, en forma libre o en forma de sal de

adicción de ácidos, y en donde al menos el 60 %, preferentemente el 80 % y lo más preferentemente el 90 % de la distribución del tamaño de partícula en el comprimido es inferior a 250 µm o preferentemente entre 10 y 250 µm.

5 La presente invención se refiere a un proceso para preparar un comprimido sometido a compresión como se describe en el presente documento, en donde la dispersión contiene partículas que comprenden LAF237, en forma libre o en forma de sal de adición de ácidos, y en donde al menos el 60 %, preferentemente el 80 % y lo más preferentemente el 90 % de la distribución del tamaño de partícula es superior a 10 µm.

10 La expresión "en donde la metformina está en forma de gránulos" significa que la vildagliptina no está presente en los gránulos que contienen metformina.

La expresión "en donde al menos el 60 %, preferentemente el 80 % y lo más preferentemente el 90 %" significa al menos el 60 %, preferentemente al menos el 80 % y lo más preferentemente al menos el 90 %.

15 La expresión "en donde al menos al menos el 25 %, preferentemente el 35 % y lo más preferentemente el 45 %" significa al menos el 25 %, preferentemente al menos el 35 % y lo más preferentemente al menos el 45 %.

20 Se describe además un proceso para preparar un comprimido sometido a compresión como se describe en el presente documento, en donde la dispersión contiene partículas que comprenden LAF237, en forma libre o en forma de sal de adición de ácidos, y en donde al menos el 25 %, preferentemente el 35 % y lo más preferentemente el 45 % de la distribución del tamaño de partícula en el comprimido se encuentra entre 50 y 150 µm.

25 Se describe además un proceso para preparar un comprimido sometido a compresión como se describe en el presente documento, en donde la dispersión contiene partículas que comprenden LAF237, en forma libre o en forma de sal de adición de ácidos, y en donde;

1. i) al menos el 60 %, preferentemente el 80 % y lo más preferentemente el 90 % de la distribución del tamaño de partícula en el comprimido es inferior a 250 µm, preferentemente entre 10 y 250 µm,
2. ii) el contenido de agua del comprimido es inferior al 10 % después de 1 semana a 25 °C y el 60 % de HR.

30 El proceso para preparar un comprimido sometido a compresión como se describe en el presente documento, en donde la dispersión contiene partículas que comprenden LAF237, en forma libre o en forma de sal de adición de ácidos, y en donde:

1. i) al menos el 25 %, preferentemente el 35 % y lo más preferentemente el 45 % de la distribución del tamaño de partícula en el comprimido se encuentra entre 50 y 150 µm,
2. ii) el contenido de agua del comprimido es inferior al 10 % después de 1 semana a 25 °C y el 60 % de HR. pr el contenido de agua de la tableta es inferior al 5 % después de 1 semana a 25 °C y el 60 % de HR.

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

40 Se ha descubierto que la distribución del tamaño de partícula seleccionada del inhibidor de DPPIV, que es LAF237, era particularmente importante para proporcionar la mejor compactación de los comprimidos.

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

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

55 El proceso para obtener el tamaño de partícula de LAF237 adecuado también se describe en la Solicitud de Patente WO 2005/067976, que se incorpora en el presente documento por referencia.

Se han estudiado múltiples tamaños de partículas y se ha descubierto que el intervalo de tamaño específico descrito en el presente documento proporciona buenos resultados para la compactación.

60 ESTIMACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA MEDIANTE TAMIZADO ANALÍTICO: La distribución del tamaño de partícula se mide usando análisis con tamices, espectroscopía de correlación de fotones o difracción láser (norma internacional ISO 13320-1), o zona de detección electrónica, obstrucción de la luz, sedimentación o microscopía, que son procedimientos bien conocidos por el experto en la materia. El tamizado es uno de los métodos más antiguos de clasificación de polvos según la distribución del tamaño de partícula. Tales métodos son bien conocidos y se describen en la técnica, tal como en cualquier libro de texto de química analítica o en la publicación de la Farmacopea

de los Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés) USP-NF (2004 - Capítulo 786 - (The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD)) que describe las normas aplicables de la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos. Las técnicas usadas se describen, por ejemplo, en *Pharmaceutical dosage forms: volumen 2, 2^a edición*, Ed.: H.A.Lieberman, L.Lachman, J.B.Schwartz, que es un buen ejemplo. Estos 5 también mencionan (página 187) métodos adicionales: zona de detección electrónica, obstrucción de la luz, permeabilidad del aire, sedimentación en gas o líquido.

En una medición del tamaño de partícula mediante un tamiz de chorro de aire, el aire es aspirado hacia arriba, a través 10 de un tamiz, desde una hendidura giratoria, de modo que el material que se encuentra en el tamiz se fluidifica. Al mismo tiempo, se aplica una presión negativa en el fondo del tamiz que retira las partículas finas hacia un dispositivo de recogida. Los análisis de tamaño y la determinación del tamaño promedio de partícula se realizan mediante la retirada de las partículas del extremo fino de la distribución de tamaño mediante el uso de tamices individuales consecutivamente. Véase 15 también "Particle Size Measurement", 5^a Ed., pág. 178, vol. 1; T. Allen, Chapman & Hall, Londres, Reino Unido, 1997, para obtener más detalles al respecto. Para un experto en la materia, la medición del tamaño como tal es, por tanto, de carácter convencional.

El contenido de agua del comprimido se puede medir usando el método de pérdida por secado o el método de Karl-Fischer, que son métodos bien conocidos por el experto en la materia (por ejemplo, el contenido de agua se puede medir mediante la pérdida por secado mediante termogravimetría). Dichos métodos se conocen bien y se describen en la técnica, 20 tales como en cualquier libro de texto de química analítica (J.A. Dean, *Analytical Chemistry Handbook*, Sección 19, McGraw-Hill, Nueva York, 1995) o en la publicación de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) USP-NF (2004) que describe las normas aplicables de la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos ((2004 - USP - Capítulo 921)).

25 La presente invención proporciona, en particular, un proceso para preparar un comprimido sometido a compresión o un comprimido sometido a compresión directa que se puede dispersar en agua en un período de 15 a 50 minutos o 20-45 minutos para proporcionar una dispersión que se puede hacer pasar a través de una pantalla de tamiz con una abertura de malla de 710 µm de acuerdo con el ensayo de la Farmacopea Británica definido en el presente documento para los comprimidos dispersables.

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

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

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

45 También se describe un proceso para preparar un comprimido sometido a compresión como se describe en el presente documento, en donde

1. i) entre 0 y 45 minutos, se libera del 90 al 99,5 % de LAF237, y
2. ii) entre 10 y 45 minutos, se libera del 70 al 99 % de metformina.

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

55 Se proporciona un proceso para preparar un comprimido farmacéutico que comprende un inhibidor de DPP-IV, que es LAF237, o sales farmacéuticas del mismo, y metformina, o sales farmacéuticas de la misma, que comprende;

1. i) granular metformina y un aglutinante,
2. ii) secar los gránulos que contienen metformina y el aglutinante,
3. iii) mezclar la sustancia farmacológica del inhibidor de DPP-IV, que es LAF237, con los gránulos que contienen metformina y el aglutinante,
4. iv) opcionalmente, un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, se mezcla con la mezcla obtenida en la etapa iii),
5. v) comprimir la mezcla resultante para formar comprimidos en una forma farmacéutica unitaria, en donde la granulación de la etapa i) es una granulación por fusión.

La mezcla resultante está en forma de un polvo de formación de comprimidos, capaz de comprimirse en un comprimido.

5 El nivel de humedad final de la granulación después del secado (LOD) también puede ser fundamental para obtener propiedades de compactación adecuadas y el flujo de la granulación en húmedo de metformina (si la LOD es demasiado baja, las propiedades de compactación y la friabilidad del comprimido son deficientes, mientras que si la LOD es demasiado alta, la granulación causará una recogida significativa y/o comenzará a formar agregados y restringirá el flujo de polvo). La LOD objetivo propuesta es ~2 % (intervalo del 0,5 al 3,5, preferentemente un intervalo del 1,5 al 2,4 %).

10 Por lo tanto, en una realización preferida, durante la etapa ii), los gránulos se secan hasta una LOD del 0,5-3,5 %, preferentemente del 1,5-2,4 %. (LOD: Pérdida por secado (método definido en la USP)

La granulación de la etapa i) es una granulación por fusión.

15 Se han observado buenos resultados inesperados si la metformina y el aglutinante se granulan mediante granulación por fusión (etapa i)). Las formulaciones o comprimidos finales obtenidos exhiben las ventajas descritas en el presente documento, por ejemplo, dureza mejorada, baja friabilidad, buena compactibilidad, disolución y estabilidad.

20 Por lo tanto, en un aspecto preferido, la metformina y el aglutinante se mezclan y la mezcla se pasa a través de una extrusora para la granulación por fusión.

Preferentemente, la extrusora se ajusta entre 140 y 220 °C, o entre 155 y 205 °C o entre 170 y 190 °C en la zona de mezcla.

25 Preferentemente, la etapa de compresión v), es una compresión directa de la mezcla resultante de las etapas iii) o iv).

En realizaciones adicionales, los procesos descritos anteriormente pueden comprender:

- Una etapa i) para que al final de la etapa ii) la metformina esté en forma de gránulos que comprenden entre el 1 y el 25 %, entre el 1 y el 20 %, preferentemente entre el 1 y el 20 %, o más preferentemente entre el 3 y el 13 %, entre el 4,9 y el 12 %, entre el 7,5 y el 10,5 %, entre el 7,5 y el 17,5 % o entre el 12,5 y el 17,5 % en peso en función del peso seco de un aglutinante farmacéuticamente aceptable.
- Una etapa i), en donde a la mezcla a combinar se le añade al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional, tal como un diluyente o un disgregante. Uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales no representan más del 20 %, preferentemente menos del 17,5 % o el 15 % en peso en función del peso seco del peso del gránulo.
- Una etapa iii), en donde a la mezcla a combinar se le añade al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional, tal como un diluyente o un disgregante.
- Se aplica una etapa de recubrimiento adicional al núcleo comprimido resultante (comprimido).
- Los núcleos comprimidos se secan opcionalmente a una LOD de <1 %, preferentemente <0,5 % antes del recubrimiento del comprimido.

45 El inhibidor de DPP-IV usado en el proceso de la invención es LAF237, los diluyentes preferidos son celulosa microcristalina o lactosa o preferentemente una combinación de celulosa microcristalina y lactosa, el disgregante preferido es glicolato sódico de almidón, y el lubricante preferido es estearato de magnesio.

45 Antes de la etapa (1), se aplica preferentemente una etapa de tamizado a la formulación para la eliminación básica de la formación de grumos, es decir, para eliminar los aglomerados/las tortas. Antes de la etapa (3), se aplica preferentemente una etapa de tamizado a LAF237, antes de añadirlo a los gránulos de metformina.

50 El producto final del proceso de la invención está en forma de comprimidos preparados empleando maquinaria convencional de formación de comprimidos o similar.

55 Un comprimido obtenido por uno de los procesos descritos en el presente documento que tiene una dureza comprendida entre 14 kp y 30 kp a una fuerza de compresión de 15 kN, y/o una friabilidad entre el 0,5 % y el 0,18 % a una fuerza de compresión de 15 a 20 kN.

El inhibidor de DPP-IV es 1-[3-hidroxi-adamant-1-ilamino]-acetil]-pirrolidin-2(S)-carbonitrilo (LAF237 o vildagliptina) o una sal farmacéutica del mismo.

60 La dosificación de (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina (vildagliptina) es preferentemente entre 10 y 150 mg al día, lo más preferentemente entre 25 y 150 mg o de 50 a 100 mg o de 25 a 100 mg al día. Los ejemplos preferidos de dosificación oral diaria son 25, 30, 35, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90 o 100 mg. La aplicación del principio activo puede producirse hasta tres veces al día, preferentemente una o dos veces al día.

- La dosificación de la terapia antidiabética con metformina debe individualizarse en función de la eficacia y la tolerabilidad sin exceder la dosis diaria máxima recomendada de metformina, que es de 2000 mg. La metformina se ha recetado ampliamente para reducir la glucosa en sangre en pacientes con NIDDM y se comercializa en concentraciones de 500, 750, 850 y 1000 mg. Sin embargo, debido a que es un fármaco de acción corta, la metformina requiere dosificación dos o tres veces al día (comprimido de 500-850 mg 2-3/día o 1000 mg 2VD con las comidas). Preferentemente, la dosificación usada en la presente invención está entre 250 y 2000 mg, preferentemente entre 250 y 1000 mg. Un comprimido preparado por el proceso de la invención descrita en el presente documento puede comprender 250 mg, 500 mg, 850 mg o 1000 mg de metformina o una sal farmacéutica de la misma.
- 5 10 También se describe un comprimido preparado mediante el proceso de la invención, en donde los principios activos consisten en;
1. i) de 50 a 2000 mg de metformina, preferentemente de 250 a 1000 mg de metformina
 2. ii) de 25 a 100 mg de un inhibidor de DPP-4, que es vildagliptina.
- 15 15 Se describe además una forma farmacéutica unitaria, que es un comprimido, que comprende una formulación descrita aquí y en donde los principios activos consisten en:
1. i) de 50 a 2000 mg de metformina, preferentemente de 250 a 1000 mg de metformina
 2. ii) de 25 a 100 mg de un inhibidor de DPP-4, que es vildagliptina, preferentemente de 25 a 50 mg de vildagliptina.
- 20 20 Se describe además una forma farmacéutica unitaria, que es un comprimido, que comprende una formulación descrita aquí y en donde los principios activos consisten en,
1. i) 25 mg de vildagliptina y 250 mg de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
 2. ii) 25 mg de vildagliptina y 500 mg de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
 3. iii) 25 mg de vildagliptina y 850 mg de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
 4. iv) 25 mg de vildagliptina y 1000 mg de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
 5. v) 50 mg de vildagliptina y 500 mg de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
 6. vi) 50 mg de vildagliptina y 850 mg de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas, o
 7. vii) 50 mg de vildagliptina y 1000 mg de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas.
- 30 30 También se describe un comprimido preparado mediante el proceso de la invención, en donde;
1. a) los principios activos consisten en;
 1. i) 25 mg de vildagliptina y 250 mg de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
 2. ii) 25 mg de vildagliptina y 500 mg de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
 3. iii) 25 mg de vildagliptina y 650 mg de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
 4. iv) 25 mg de vildagliptina y 1000 mg de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
 5. v) 50 mg de vildagliptina y 500 mg de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
 6. vi) 50 mg de vildagliptina y 850 mg de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas, o
 7. vii) 50 mg de vildagliptina y 1000 mg de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
- 35 40 45 45 y
2. b) la metformina está en forma de gránulos que comprenden entre el 1 y el 25 % de un aglutinante (del 1 al 25 % del peso del gránulo en función del peso seco), entre el 1 y el 20 % de un aglutinante, o entre el 7,5 y el 17,5 % de un aglutinante,
 3. c) el comprimido comprende entre el 80 y el 96 % en peso en función del peso seco de principios activos,
 4. d) el comprimido comprende opcionalmente al menos un excipiente adicional tal como entre el 0,1 % y el 2 % de estearato de magnesio.
- También se describe un comprimido preparado mediante el proceso de la invención, en donde;
- 55
- la dureza del comprimido está comprendida entre 60 y 340 N,
 - la friabilidad del comprimido es inferior al 0,8 %, y
 - el grosor del comprimido está comprendido entre 4,5 y 8,3 mm.
- También se describe un comprimido preparado mediante el proceso de la invención, en donde;
- 60
- la dureza del comprimido está comprendida entre 60 y 340 N,
 - la friabilidad del comprimido es inferior al 0,8 %,
 - el grosor del comprimido está comprendido entre 4,5 y 8,3 mm, y
 - al menos el 70 % de la vildagliptina se disuelve en 30 minutos
 - al menos el 80 % del HCl de metformina se disuelve en 45 minutos,

mediante el uso del método de paletas.

El comprimido preparado mediante el proceso de la invención puede comprender metformina en forma de su sal HCl.

5

Cualquiera de los comprimidos descritos en el presente documento preparados de acuerdo con el proceso reivindicado comprende entre el 80 y el 96 % en peso en función del peso seco de principios activos, en donde los principios activos consisten en vildagliptina y metformina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

- 10 También se describe el uso de los comprimidos descritos en el presente documento, preparados de acuerdo con el proceso reivindicado, para el tratamiento de afecciones, tales como diabetes mellitus no insulinodependiente, artritis, obesidad, trasplante de aloinjerto, osteoporosis por calcitonina, insuficiencia cardíaca, metabolismo alterado de la glucosa, IGT (intolerancia a la glucosa), enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer y Parkinson, para modular hiperlipidemia, para modular afecciones asociadas con la hiperlipidemia o para reducir los niveles de VLDL, 15 LDL y Lp(a), cardiopatías o frenopatías, por ejemplo, miocardiopatía diabética, hipertrofia ventricular izquierda o derecha, engrosamiento hipertrófico medial en las arterias o los grandes vasos, hipertrofia de la vasculatura mesentérica, hipertrofia mesangial, trastornos neurodegenerativos y trastornos cognitivos, para producir un efecto sedante o ansiolítico, para atenuar los cambios catabólicos posquirúrgicos y las respuestas hormonales al estrés, para reducir la morbilidad tras un infarto de miocardio, el tratamiento de las afecciones relacionadas con los efectos anteriores que pueden estar 20 mediadas por los niveles de GLP-1 o GLP-2.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1: Proceso de fabricación

25

Debido al endurecimiento de la sustancia farmacológica metformina durante el almacenamiento, se requiere un proceso de descompactación usando un molino oscilante (Frewitt) equipado con una pantalla de 1,68 mm. A continuación, la metformina se mezcla previamente con HPC-EXF (EXF: Designación de calidad del fabricante (Aqualon) para la viscosidad y el tamaño de partícula, x = extrafina. HF = sin significado pero designación de viscosidad que se puede comparar con otras calidades de HPC, HF, GF, LF, EF) durante 1-2 minutos en una mezcladora de alta cizalladura. Se bombea una solución de HPC al 9 % (p/p) al granulador de alta cizalladura a una tasa fija (4 minutos) hasta que se forman los gránulos adecuados (cantidad total de agua ~7 %). A continuación, la granulación se seca en un secador de lecho fluido hasta una LOD (pérdida por secado) final de ~2 % (intervalo del 1,5 al 2,4 %). La granulación seca se pasa a través de un oscilador Fitzmill (equipado con una pantalla de 0,078" o 2 mm) o un oscilador Frewitt (equipado con una pantalla de 1,68 mm). La sustancia farmacológica LAF237 se pasa a través de una pantalla manual de 1 mm y se mezcla con la granulación de metformina molida durante 300 rotaciones en un mezclador de tolva. El estearato de magnesio también se pasa a través de una pantalla manual de 1 mm y se mezcla con la mezcla de Met/LAF durante 60 rotaciones. A continuación, la mezcla se comprime en una prensa de comprimidos rotatoria. Los núcleos comprimidos se secan a una LOD de <0,5 % antes del recubrimiento del comprimido. Se aplica un peso de recubrimiento de aproximadamente 40 5 mg/cm² durante el proceso de recubrimiento.

Parámetros de proceso usados para fabricar lotes de las formulaciones descritas en el presente documento que comprenden lotes de núcleo de metformina:LAF237 en relaciones de 5:1, 10:1, 20:1 y 40:1

Etapas del proceso de fabricación	Parámetro de proceso	Punto de ajuste (intervalo)
Premezcla	Tiempo	2 minutos
Molienda	Tamaño de malla	1,68 o 2,0 mm
Granulación + (metformina + aglutinante)	Cantidad de agua	7 % de la cantidad de granulación
	Tasa de adición	4 minutos (~200 ml/min)
	Tiempo de amasado	2 minutos después de la adición de agua
	Velocidad del arado/picadora	Baja (ajuste 1)
Etapas del proceso de fabricación	Parámetro de proceso	Punto de ajuste (intervalo)
Gránulos de mezcla (LAF237 + (metformina + aglutinante)	Tiempo (número de rotaciones)	15 minutos (300 rotaciones)
Tamizado	Tamaño de malla	1 mm
Mezcla final (mezcla final, incluyendo, por ejemplo, lubricante opcional)	Tiempo (número de rotaciones)	3 minutos (60 rotaciones)
Compresión	Velocidad de compresión	40 rpm

Etapas del proceso de fabricación	Parámetro de proceso	Punto de ajuste (intervalo)
	Fuerza de compresión	10-23 kN

Descripción del equipo de fabricación usado para el desarrollo de la formulación descrita en el presente documento

Equipo	Tamaño/modelo	Operación unitaria
Oscilador	Frewitt	Cribado/descompactación
Mezcladora de alta cizalladura	Collette Gral de 25 litros	Granulación
Secador de convección	Lecho de fluido GPCG5	Secado
Molino de martillo convencional	Fitzmill	Cribado
Mezclador de tolva o recipiente	Recipiente de 10 y 25 litros	Mezcla
Prensa de comprimidos	Manesty Beta	Formación de comprimidos
Bandeja de recubrimiento perforada	Compulab	Recubrimiento

Tamaños de lote analizados

5

El tamaño del lote para los lotes exploratorios fue típicamente <1,0 kg. Durante el desarrollo de la formulación, la granulación en húmedo se completó en una mezcladora Collette Gral de 25 l con tamaños de lote que variaban de 3,0 a 6,0 kg.

10 Declaración sobre el potencial de ampliación y la solidez del proceso final

Todos los procesos incorporados con la fabricación de la granulación en húmedo de metformina y los procesos de secado, así como la mezcla, la compresión y el recubrimiento, son procesos estándar y usan equipos estándar. La LOD final (1,5-2,4 %) del proceso de secado FBD (secador de lecho fluido)

15

Dado que el nivel de humedad de la granulación en seco podría tener un impacto significativo en las propiedades de formación de comprimidos, todas las granulaciones se preparan preferentemente usando un mezclador KG5 y se secan en un horno hasta una LOD de aproximadamente el 2 % (intervalo preferido 1,5-2,4 %).

20 Proceso de fabricación: Alternativo

Etapa 1: Tamizar la metformina y la HPC a través de una pantalla de 1700 µm. Colocar los ingredientes tamizados en una mezcladora de difusión y mezclar previamente a 20 rpm durante 200 rotaciones.

Etapa 2: Pasar la mezcla a través de una extrusora de doble husillo ajustada a 180 °C (en la zona de mezcla) - Granulación por fusión.

25

Etapa 3: Tamizar la granulación a través de una pantalla de 500 µm usando un freewitt (etapa de molienda).

Etapa 4: Tamizar LAF237 a través de una pantalla de 500 µm y mezclar con granulación de la etapa 3, a 20 rpm durante 300 rotaciones.

Etapa 5: Tamizar el estearato de magnesio a través de una pantalla de 1000 µm y mezclar a 20 rpm durante 60 rotaciones.

30

Etapa 6: Compresión de la composición resultante

Etapa 7: Recubrimiento de película

Ejemplo 1B: Preparación de gránulos de metformina usando el proceso de granulación por fusión:

Ingrediente	Porcentaje (p/p)	Cantidad por comprimido (mg)
Fase interna		
HCl de metformina		1000
hidroxipropilcelulosa		99
Fase externa		
estearato de magnesio		11
vildagliptina		50
Total		1160

35

Los ingredientes de la fase interna, es decir, clorhidrato de metformina e hidroxipropilcelulosa disponible como KLUCEL EXF en Hercules Chemical Co. (Wilmington, Delaware) se combinan y se mezclan en un mezclador de tolva durante

aproximadamente doscientas rotaciones. La mezcla se introduce en la sección de alimentación, o tolva, de una extrusora de doble husillo. Una extrusora de doble husillo adecuada es la extrusora farmacéutica de doble husillo PRISM de 16 mm disponible en Thermo Electron Corp. (Waltham, Massachusetts).

- 5 Situada al final de la extrusora de doble husillo hay una matriz con un diámetro interior de aproximadamente 3 mm. La extrusora de doble husillo está configurada con cinco zonas de barril individuales, o secciones, que se pueden ajustar de forma independiente a diferentes parámetros. Desde la tolva hasta la matriz, las zonas se calientan respectivamente a las siguientes temperaturas: 40 °C, 110 °C, 130 °C, 170 °C y 185 °C. Las temperaturas de las zonas de calentamiento no exceden la temperatura de fusión del clorhidrato de metformina que es de aproximadamente 232 °C. La velocidad del husillo se establece en 150 rpm, pero puede ser tan alta como 400 rpm, y la velocidad de alimentación volumétrica se ajusta para suministrar entre 30 y 45 gramos de material por minuto. La velocidad de producción se puede ajustar de 4 g/min a 80 g/min.

10 15 A continuación, el extruido, o gránulos, de la extrusora se enfrián a temperatura ambiente dejándolos reposar durante aproximadamente quince a veinte minutos. Los gránulos enfriados se tamizan posteriormente a través de una pantalla de 500 micrómetros (es decir, una pantalla de 1 mm).

20 Para la fase externa, el estearato de magnesio se tamiza a través de una pantalla de 1000 micrómetros y la sustancia farmacológica vildagliptina se pasa primero a través de una pantalla de 500 micrómetros. A continuación, la vildagliptina se mezcla con los gránulos obtenidos usando un mezclador de tolva adecuado durante aproximadamente 150 o 300 rotaciones. El estearato de magnesio se mezcla con la mezcla resultante durante 50 o 70 rotaciones. La mezcla final resultante se comprime en comprimidos usando una prensa de comprimidos rotativa convencional (presa Manesty Beta) usando una fuerza de compresión que varía entre 6 kN y 25 kN. Los comprimidos resultantes son monolíticos y tienen una dureza que varía de 5 kP a 35 kP. Los comprimidos que tenían una dureza que variaba de 15 kP a 35 kP dieron como resultado una friabilidad aceptable de menos del 1,0 % p/p después de quinientas caídas.

25 Además, estos comprimidos tienen un tiempo de disgregación inferior o igual a veinte minutos con discos a 37 °C en HCl 0,1 N.

30 **Ejemplo 2:**

A. Resumen de las pruebas de compatibilidad ampliadas

35 Se realizó un estudio de compatibilidad de excipientes de las formulaciones descritas en el presente documento con excipientes estándar a 50 °C/75 % (abierto) durante 4 semanas. Basándose en los resultados de compatibilidad, los datos indican que las formulaciones y comprimidos que se describen en el presente documento proporcionaron una menor degradación de metformina o LAF237.

B. Protocolo de estabilidad

40 45 Se realizaron estudios de estabilidad a 25 °C/60 % de HR, 30/65 % de HR y 40 °C/75 % de HR en frascos de HDPE (polietileno de alta densidad) sellados por inducción con desecante y a 40 °C/75 % de HR abiertos sin desecante (abierto). Las condiciones de estabilidad en diferentes puntos temporales han mostrado mejores resultados con las formulaciones y comprimidos que se describen en el presente documento.

HR = humedad relativa

(a) Tabla i) Condiciones de almacenamiento de estabilidad de la formulación exploratoria.

Condiciones de almacenamiento				
Intervalo	25 °C/60 % de HR	30 °C/65 % de HR	40 °C/75 % de HR	40 °C/75 % de HR, abierto
3S				X
6S			X	X
3M	X		X	
6M	X			

50 (b) Tabla ii) Granulación por fusión y condiciones de almacenamiento de estabilidad en serie de baja humedad

Condiciones de almacenamiento				
Intervalo	25 °C/60 % de HR	30 °C/65 % de HR	40 °C/75 % de HR	40 °C/75 % de HR, abierto
3S				X

Condiciones de almacenamiento				
Intervalo	25 °C/60 % de HR	30 °C/65 % de HR	40 °C/75 % de HR	40 °C/75 % de HR, abierto
6S			X	X
3M	X	[X]	X	
6M	X	[X]		
12M	X	[X]		

[] = prueba opcional

Resultados de estabilidad: Se ha obtenido una buena estabilidad con las formulaciones y comprimidos que se describen en el presente documento.

5 *Estabilidad de formulaciones en serie de baja humedad (no preparadas según el proceso reivindicado), relación de Met:LAF de 40:1*

10 (Metformina directamente comprimida) (material pregranulado vendido como un "nueva calidad" para compresión directa en comprimidos) + LAF237 (granulación con disolvente) da como resultado una degradación total de LAF237 del 2,9 % en condiciones de almacenamiento cerrado a 40 °C/75 % de HR + 6 semanas.

15 (Agua de metformina granulada con el 6,6 % de HPC) + LAF237 (granulación con disolvente) (formulación reivindicada) da como resultado una degradación total de LAF237 del 0,9 % en condiciones de almacenamiento cerrado a 40 °C/75 % de HR + 6 semanas.

20 La granulación conjunta de (metformina + LAF237) con HPC al 6,6 % da como resultado una degradación total de LAF237 del 6,6 % en condiciones de almacenamiento cerrado a 40 °C/75 % de HR + 6 semanas.

25 Además, el Solicitante ha probado muchas otras formulaciones y ha descubierto que una formulación (por ejemplo, comprimidos en forma farmacéutica unitaria), que comprende un inhibidor de DPP-IV y metformina y que tiene una alta carga de fármaco, proporciona mejores resultados de estabilidad, especialmente si está presente un aglutinante, preferentemente si está presente HPC.

30 *C. Condiciones de prueba para la tasa de disolución*

25 El método que se seleccionó se basó en los resultados de estudios de desarrollo de métodos anteriores que mostraban perfiles de liberación similares de metformina y LAF237 a diferentes pH (HCl 0,01 N, tampón a pH 4,5 y pH 6,8), así como de paletas o cestas (50 y 100 rpm).

30 Aparato USP: I (Cestas)

Velocidad de rotación: 100 rpm

Medio de disolución: HCl 0,01 N, desgasificado.

Volumen: 900 ml

35 La disolución se realizó (n = 3) solo para muestras iniciales. Las muestras de disolución sobre estabilidad han mostrado buenos resultados con las formulaciones y comprimidos que se describen en el presente documento. Se han cumplido los requisitos de tasa de disolución.

40 *3. Composiciones:*

En la Tabla 3-1 a la Tabla 3-6 se enumeran ejemplos de composiciones para todas las concentraciones de dosificación

Tabla 3-1 Composición a una relación de 5:1 para comprimidos recubiertos con película de 250/50 mg de Met/LAF

Componente	Cantidad por comprimido (mg)	Peso por peso (%)
LAF237	50,0	15,3
HCl de metformina	250,0	76,3
Hidroxipropilcelulosa (Klucel® EXF)	24,7*	7,6
Esterato de magnesio	2,9	0,9
Peso total del núcleo	328,0	100,0
Recubrimiento de película		

Componente	Cantidad por comprimido (mg)	Peso por peso (%)
Premezcla Opadry**	13,1	4,0
Agua purificada, USP	c.s. ^a	
Peso total del comprimido recubierto con película	341,0	
LAF237	50,0	15,24
HCl de metformina	250,0	76,22
Hidroxipropilcelulosa (Klucel® EXF)	24,75*	7,6
Esterato de magnesio	3,25	0,99
Peso total del núcleo	328,0	100,0
Recubrimiento de película		
Premezcla Opadry**	12,0	3,53
Agua purificada, USP	c.s. ^a	
Peso total del comprimido recubierto con película	340,0	

^a Eliminado durante el procesamiento.

* 9 % (p/p) calculado basándose en la cantidad total de HCl de metformina y HPC.

Tabla 3-2 Composición a una relación de 10:1 para comprimidos recubiertos con película de 250/25 mg y 500/50 mg de Met/LAF

Componente	250/50 mg de cantidad por comprimido (mg)	250/50 mg de peso por peso (%)	500/50 mg de cantidad por comprimido (mg)	500/50 mg de peso por peso (%)
LAF237	50,0	8,3	50,0	8,2
HCl de metformina	250,0	82,7	500,0	82,7
Hidroxipropilcelulosa (Klucel® EXF)	24,75*	8,2	49,5*	8,2
Esterato de magnesio	2,7	0,9	5,4	0,9
Peso total del núcleo	302,0	100,0	605,0	100,0
Recubrimiento de película				
Premezcla Opadry**	12,1	4,0	24,2	4,0
Agua purificada, USP	c.s. ^a		c.s. ^a	
Recubierto con película en total peso del comprimido	315,0		629,0	
LAF237	50,0	15,24	50,0	8,25
HCl de metformina	250,0	76,22	500,0	82,51
Hidroxipropilcelulosa (Klucel® EXF)	24,75*	7,55	49,5*	8,17
Esterato de magnesio	3,25	0,99	6,5	1,07
Peso total del núcleo	328,0	100,0	606,0	100,0
Recubrimiento de película				
Premezcla Opadry**	12	3,52	18	2,89
Agua purificada, USP	c.s. ^a		c.s. ^a	

Componente	250/50 mg de cantidad por comprimido (mg)	250/50 mg de peso por peso (%)	500/50 mg de cantidad por comprimido (mg)	500/50 mg de peso por peso (%)
Peso total del comprimido recubierto con película	340,0		624,0	
^a Eliminado durante el procesamiento.				
* 9 % (p/p) calculado basándose en la cantidad total de HCl de metformina y HPC.				

Tabla 3-3 Composición a una relación de 17:1 para comprimidos recubiertos con película de Met/LAF de 850/50 mg

Componente	cantidad por comprimido (mg)	peso por peso (%)
LAF237	50,0	5,0
HCl de metformina	850,0	85,6
Hidroxipropilcelulosa (Klucel® EXF)	84,1*	8,5
Esterato de magnesio	8,9	0,9
Peso total del núcleo	993,0	100,0
Recubrimiento de película		
Premezcla Opadry**	39,7	4,0
Agua purificada, USP	c.s. ^a	
Peso total del comprimido recubierto con película	1033,0	
LAF237	50,0	5,03
HCl de metformina	850,0	85,51
Hidroxipropilcelulosa (Klucel® EXF)	84,15*	8,47
Esterato de magnesio	8,85	0,99
Peso total del núcleo	994,0	100,0
Recubrimiento de película		
Premezcla Opadry**	26,0	
Agua purificada, USP	c.s. ^a	
Componente	cantidad por comprimido (mg)	peso por peso (%)
Peso total del comprimido recubierto con película	1020,0	

^a Eliminado durante el procesamiento.

* 9 % (p/p) calculado basándose en la cantidad total de HCl de metformina y HPC.

Tabla 3-4 Composición a una relación de 20:1 para comprimidos recubiertos con película de Met/LAF de 500/25 mg y 1000/50 mg

Componente	500/25 mg de cantidad por comprimido (mg)	500/25 mg de peso por peso (%)	1000/50 mg de cantidad por comprimido (mg)	1000/50 mg de peso por peso (%)
LAF237	25,0	4,3	50,0	4,3
HCl de metformina	500,0	86,3	1000,0	86,3
Hidroxipropilcelulosa	49,5*	8,5	98,9*	8,5
Hidroxipropilo (Klucel® EXF)	5,2	0,9	10,4	0,9
Esterato de magnesio				

Componente	500/25 mg de cantidad por comprimido (mg)	500/25 mg de peso por peso (%)	1000/50 mg de cantidad por comprimido (mg)	1000/50 mg de peso por peso (%)
Peso total del núcleo	580,0	100,0	1159,0	100,0
Recubrimiento de película				
Premezcla Opadry**	23,2	4,0	46,4	4,0
Agua purificada, USP	c.s. ^a		c.s. ^a	
Peso total del comprimido recubierto con película	603,0		1206,0	
LAF237	25,0	4,31	50,0	43,1
HCl de metformina	500,0	86,21	1000,0	86,21
Hidroxipropilo	49,5*	8,53	99*	8,53
Celulosa (Klucel® EXF)				
Magnesio estearato	5,5	0,95	11	0,95
Peso total del núcleo	580,0	100,0	1160,0	100,0
Recubrimiento de película				
Premezcla Opadry**	18		28	2,36
Agua purificada, USP	c.s. ^a		c.s. ^a	
Recubierto con película en total	598		1188	
peso del comprimido				

^a Eliminado durante el procesamiento.

* 9 % (p/p) calculado basándose en la cantidad total de HCl de metformina y HPC.

Tabla 3-5 Composición a una relación de 34:1 para comprimidos recubiertos con película de Met/LAF de 850/25 mg

Componente	cantidad por comprimido (mg)	peso por peso (%)
LAF237	25,0	2,6
HCl de metformina	850,0	87,8
Hidroxipropilcelulosa (Klucel® EXF)	84,1*	8,7
Estearato de magnesio	8,7	0,9
Peso total del núcleo	968,0	100,0
Recubrimiento de película		
Premezcla de Opadry**	38,7	4,0
Agua purificada, USP	c.s. ^a	
Peso total del comprimido recubierto con película	1006,0	

^a Eliminado durante el procesamiento.

* 9 % (p/p) calculado basándose en la cantidad total de HCl de metformina y HPC.

Tabla 3-6 Composición a una relación de 40:1 para comprimidos recubiertos con película de Met/LAF de 1000/25 mg

Componente	cantidad por comprimido (mg)	peso por peso (%)
LAF237	25,0	2,2
HCl de metformina	1000,0	88,2

Componente	cantidad por comprimido (mg)	peso por peso (%)
Hidroxipropilcelulosa (Klucel® EXF)	98,9*	8,7
Esterato de magnesio	10,2	0,9
Peso total del núcleo	1134,0	100,0
Recubrimiento de película		
Premezcla Opadry**	45,4	4,0
Agua purificada, USP	c.s. ^a	
Peso total del comprimido recubierto con película	1179,0	

^a Eliminado durante el procesamiento.

* 9 % (p/p) calculado basándose en la cantidad total de HCl de metformina y HPC.

Ejemplo 4: Los comprimidos preparados de acuerdo con la Descripción y los Ejemplos anteriores se pueden ensayar de la siguiente manera.

5 Métodos de evaluación de los comprimidos

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

20 Métodos de evaluación de los gránulos

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

25 Ejemplo 5:

30 Robustez de fabricación mejorada

35 Se realiza una evaluación preliminar de la compactibilidad en una prensa Carver usando diferentes formulaciones.

40 Los datos demuestran que las presentes composiciones reivindicadas, al ser comprimidas con niveles crecientes de presión (fuerza de compresión), muestran una resistencia de los comprimidos bien adaptada. En particular, por ejemplo, las formulaciones descritas en el presente documento han mostrado una buena resistencia y compactibilidad de los comprimidos. Con el aumento de la presión (fuerza de compresión), las presentes formulaciones reivindicadas y los intervalos seleccionados muestran un aumento sustancialmente útil de la resistencia de los comprimidos.

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

A partir de estos datos, se desprende claramente que es muy probable que los comprimidos de LAF237 tengan una dureza/resistencia a la trituración deficiente, a menos que se diluyan usando una carga suficiente con una excelente

compactibilidad. Sin embargo, las presentes formulaciones reivindicadas e intervalos seleccionados están particularmente adaptados para proporcionar la compactibilidad requerida, especialmente para la relación de LAF237:metformina de 1:5.

5 Los resultados obtenidos muestran que se puede obtener una dureza de comprimido adecuada si los gránulos de metformina contienen, por ejemplo, entre el 1 y el 20 %, preferentemente entre el 3 y el 13 %, entre el 3 y el 17,5 % de un aglutinante, tal como HPC.

Ejemplo 6: Friabilidad

10 La evaluación se realiza usando un instrumento Manesty Betapress con 6 ajustes diferentes: ajustes de velocidad de deformación de 66-90 rpm (63.000-86.000 TPH) y fuerza de 7,5-15 kN. Las pruebas usan un utilaje de borde biselado de cara plana (FFBE, por sus siglas en inglés) de 9 mm de diámetro para los comprimidos de 250 mg y de 10 mm de diámetro para los comprimidos de 310 mg (se usan otros diámetros en función del peso del comprimido sometido a ensayo). Los resultados medidos son la friabilidad, el perfil de compresión, el perfil de velocidad de deformación y la variación de peso.

15 El diseño del estudio y los resultados de friabilidad obtenidos a partir del estudio se usan para determinar las variables (distribución del tamaño de partícula en la formulación, peso del comprimido, espesor y peso del comprimido, contenido de agua en el comprimido, etc.) que influyen en el resultado de la dureza. Las presentes formulaciones reivindicadas y los intervalos seleccionados están especialmente adaptados para proporcionar la friabilidad requerida.

20 Ejemplo - Comprimidos que tienen una relación de metformina:LAF237 de 20:1: Los resultados muestran que los comprimidos que contienen LAF237 + (gránulos de metformina sin aglutinante) tienen aproximadamente un 0,8 % de friabilidad, mientras que los comprimidos que contienen LAF237 + (gránulos de metformina que contienen HPC al 12 %) tienen menos del 0,2 % de friabilidad (a una fuerza de compresión de 15 kN).

25 Ejemplo 7: Estrés mecánico (distribución del tamaño de partícula)

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

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un comprimido farmacéutico que comprende entre el 80 y el 96 % en peso en función del peso seco de principios activos, en donde los principios activos consisten en un inhibidor de DPP-IV que es vildagliptina o una sal farmacéutica del mismo, y metformina, o en cualquier caso de una sal farmacéutica del mismo, que comprende;
 - i) granular metformina y un aglutinante,
 - ii) secar los gránulos que contienen metformina y el aglutinante,
 - iii) mezclar el inhibidor de DPP-IV, cuya sustancia farmacológica es vildagliptina o una sal farmacéutica de la misma, con los gránulos que contienen metformina y el aglutinante,
 - iv) opcionalmente, un lubricante, por ejemplo, esteárate de magnesio, se mezcla con la mezcla obtenida en la etapa iii),
 - v) comprimir la mezcla resultante para formar comprimidos en una forma farmacéutica unitaria, en donde la granulación de la etapa i) es una granulación por fusión.
2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, durante la etapa ii), los gránulos se secan hasta una LOD del 0,5-3,5 %, preferentemente del 1,5-2,4 %.
3. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde, al final de la etapa ii), la metformina o una sal farmacéutica de la misma, se encuentra en forma de gránulos que comprenden entre el 1 y el 25 %, entre el 3 y el 13 %, entre el 4,9 y el 12 %, o entre el 7,5 y el 10,5 %, entre el 7,5 y el 17,5 % o entre el 12,5 y el 17,5 % en peso en función del peso seco de un aglutinante farmacéuticamente aceptable.
4. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde se añade al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional a la mezcla a combinar durante la etapa i) o durante la etapa iii).
5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable adicional es un diluyente o un disgregante.
6. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde se aplica una etapa de recubrimiento adicional al comprimido resultante de la etapa v).
7. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende una etapa de granulación i) en donde se mezclan la metformina y el aglutinante y la mezcla se pasa a través de una extrusora para la granulación por fusión.
8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la extrusora se ajusta entre 140 y 220 °C, o entre 155 y 205 °C o entre 170 y 190 °C en la zona de mezcla.
9. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en donde el aglutinante es una celulosa o un derivado de la misma, seleccionado de celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetylcelulosa.