

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

T3

96 Número de solicitud europea: **06815305 .5**
96 Fecha de presentación: **25.09.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1948149**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.07.2008**

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

30 Prioridad:
29.09.2005 US 722624 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.03.2012

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG
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

ES 2 377 572 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulación que comprende metformina y vildagliptina

Esta invención se refiere a una formulación que comprende un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV (DPP-IV), de preferencia vildagliptina y metformina, a tabletas que comprenden estas formulaciones, y a procesos para su preparación.

La metformina se ha prescrito ampliamente para disminuir la glucosa en sangre en los pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina, y se comercia en concentraciones de 500, 750, 850, y 1,000 miligramos. Sin embargo, debido a que es un fármaco de corta acción, la metformina requiere de una dosificación dos veces al día o tres veces al día (2 a 3 tabletas de 500 a 850 miligramos/día o de 1,000 miligramos 2 veces al día con los alimentos). El agente anti-hiperglucémico de biguanida, metformina, dado a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 3,174,901, se comercia actualmente en los Estados Unidos en la forma de su sal de clorhidrato (Glucophage®, Bristol-Myers Squibb Company). La preparación de la metformina (dimetil-diguanida) y sus sal de clorhidrato es del estado de la técnica, y fue dada a conocer primeramente por Emil A. Werner y James Bell, *J. Chem. Soc.* 121, 1922, 1790-1794. La metformina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia bajo la marca comercial registrada GLUCOPHAGE^{MR}.

La metformina aumenta la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos de los huéspedes. La metformina también está involucrada en la inhibición de la absorción de la glucosa del intestino, en la supresión de la gluconeogénesis hepática, y en la inhibición de la oxidación de ácidos grasos. Los regímenes de dosificación adecuados de la metformina incluyen dosis unitarias de 500 miligramos de dos a tres veces al día, e inclusive se pueden aumentar hasta cinco veces al día, o de 850 miligramos una o dos veces al día. [Martindale, *The Complete Drug Reference*].

El término "metformina", como se emplea en la presente, se refiere a la metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como la sal de clorhidrato, la sal de fumarato de metformina (2:1), y la sal de succinato de metformina (2:1), como se da a conocer en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica con Número de Serie 09/262,526 presentada el 4 de Marzo de 1999, la sal de bromhidrato, el p-clorofenoxi-acetato, o el embonato, y otras sales de ácidos carboxílicos mono- y di-básicos de metformina conocidos, incluyendo aquellos que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 3,174,901, todas cuyas sales son referidas colectivamente como metformina. Se prefiere que la metformina empleada en la presente sea la sal de clorhidrato de metformina, es decir, la que se comercia como GLUCOPHAGE-D ó GLUCOPHAGE XR (marca comercial registrada de Bristol-Myers Squibb Company).

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

En seguida se describen los compuestos inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV preferidos a los que se refiere primordialmente esta invención:

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

Los inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV se conocen en la técnica. Por ejemplo, los inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV se dan a conocer en cada caso de una manera genérica y específica, por ejemplo, en las Patentes Números 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.

Los inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV preferidos se describen en las siguientes solicitudes de patente: WO 02053548, en especial los compuestos 1001 a 1293 y los Ejemplos 1 a 124, WO 02067918, en especial los compuestos 1000 a 1278 y 2001 a 2159, WO 02066627, en especial los ejemplos descritos, WO 02/068420, en especial todos los compuestos específicamente enlistados en los Ejemplos I a LXIII, y los análogos correspondientes descritos, inclusive los compuestos preferidos en 2(28), 2(88), 2(119), 2(136) descritos en la tabla que reporta la IC₅₀; WO 02083128, en especial los Ejemplos 1 a 13; US 2003096846, en especial los compuestos específicamente descritos; WO 2004/037181, en especial los Ejemplos 1 a 33 y los compuestos de las reivindicaciones 3 a 5; WO 0168603, en especial los compuestos de los Ejemplos 1 a 109; EP1258480, en especial los compuestos de los Ejemplos 1 a 60; WO 0181337, en especial los Ejemplos 1 a 118; WO 02083109, en especial los Ejemplos 1A a 1D; WO 030003250, en especial los compuestos de los Ejemplos 1 a 166, más preferiblemente 1 a 8; WO 03035067, en especial los compuestos descritos en los ejemplos; WO 03/035057, en especial los compuestos descritos en los ejemplos; US2003216450, en especial los Ejemplos 1 a 450, WO 99/46272, en especial los compuestos de las reivindicaciones 12, 14, 15, y 17; WO 0197808, en especial los compuestos de la reivindicación 2; WO 03002553, en

especial los compuestos de los Ejemplos 1 a 33; WO 01/34594, en especial los compuestos descritos en los Ejemplos 1 a 4; WO 02051836, en especial los Ejemplos 1 a 712; EP1245568, en especial los Ejemplos 1 a 7; EP1258476, en especial los Ejemplos 1 a 32; US 2003087950, en especial los ejemplos descritos; WO 02/076450, en especial los Ejemplos 1 a 128; WO 03000180, en especial los Ejemplos 1 a 162; WO 03000181, en especial los Ejemplos 1 a 66; WO 03004498, en especial los Ejemplos 1 a 33; WO 0302942, en especial los Ejemplos 1 a 68; US 6482844, en especial los ejemplos descritos; WO 0155105, en especial los compuestos enlistados en los Ejemplos 1 y 2; WO 0202560, en especial los Ejemplos 1 a 166; WO 03004496, en especial los Ejemplos 1 a 103; WO 03/024965, en especial los Ejemplos 1 a 54; WO 0303727, en especial los Ejemplos 1 a 209; WO 0368757, en especial los Ejemplos 1 a 88; WO 03074500, en especial los Ejemplos 1 a 72, los Ejemplos 4.1 a 4.23, los Ejemplos 5.1 a 5.10, los Ejemplos 6.1 a 6.30, los Ejemplos 7.1 a 7.23, los Ejemplos 8.1 a 8.10, los Ejemplos 9.1 a 9.30; WO 02038541, en especial los Ejemplos 1 a 53; WO 02062764, en especial los Ejemplos 1 a 293, de preferencia el compuesto del Ejemplo 95 (clorhidrato de 2-{{3-(amino-metil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil}-oxi)-acetamida); WO 02308090, en especial los Ejemplos 1-1 a 1-109, los Ejemplos 2-1 a 2-9, el Ejemplo 3, los Ejemplos 4-1 a 4-19, los Ejemplos 5-1 a 5-39, los Ejemplos 6-1 a 6-4, los Ejemplos 7-1 a 7-10, los Ejemplos 8-1 a 8-8, los Ejemplos 7-1 a 7-7 de la página 90, los Ejemplos 8-1 a 8-59 de las páginas 91 a 95, los Ejemplos 9-1 a 9-33, los Ejemplos 10-1 a 10-20; US 2003225102, en especial los compuestos 1 a 115, los compuestos de los Ejemplos 1 a 121, de preferencia los compuestos a) a z), aa) a az), ba) a bz), ca) a cz), y da) a dk); WO 0214271, en especial los Ejemplos 1 a 320; y US 2003096857; WO 2004/052850, en especial los compuestos específicamente descritos, tales como los Ejemplos 1 a 42, y los compuestos de la reivindicación 1; DE 102 56 264 A1, en especial los compuestos descritos, tales como los Ejemplos 1 a 181, y los compuestos de la reivindicación 5; WO 04/076433, en especial los compuestos específicamente descritos, tales como se enlistan en la Tabla A, de preferencia los compuestos enlistados en la Tabla B, de preferencia los compuestos I a XXXXVII, los compuestos de las reivindicaciones 6 a 49; WO 04/071454, en especial los compuestos específicamente descritos, por ejemplo los compuestos 1 a 53, o los compuestos de las Tablas la a lf, o los compuestos de las reivindicaciones 2 a 55; WO 02/068420, en especial los compuestos específicamente descritos, tales como los compuestos I a LXIII, ó el Ejemplo I y los análogos 1 a 140, o el Ejemplo 2 y los análogos 1 a 174, o el Ejemplo 3 y el análogo 1, o los Ejemplos 4 a 5, o el Ejemplo 6 y los análogos 1 a 5, o el Ejemplo 7 y los análogos 1 a 3, o el Ejemplo 8 y el análogo 1, o el Ejemplo 9, o el Ejemplo 10 y los análogos 1 a 531, y todavía se prefieren más los compuestos de la reivindicación 13; WO 03/000250, en especial los compuestos específicamente descritos, tales como los compuestos 1 a 166, de preferencia los compuestos de los Ejemplos 1 a 9; WO 03/024942, en especial los compuestos específicamente descritos, tales como los compuestos 1 a 59, los compuestos de la Tabla 1 (1 a 68), los compuestos de las reivindicaciones 6, 7, 8, 9; WO 03024965, en especial los compuestos específicamente descritos, tales como los compuestos 1 a 54; WO 03002593, en especial los compuestos específicamente descritos, tales como los compuestos de la Tabla 1 o de las reivindicaciones 2 a 15; WO 03037327, en especial los compuestos específicamente descritos, tales como los compuestos de los Ejemplos 1 a 209; WO 03/000250, en especial los compuestos específicamente descritos, tales como los compuestos 1 a 166, de preferencia los compuestos de los Ejemplos 1 a 9; WO 03/024942, en especial los compuestos específicamente descritos, tales como los compuestos 1 a 59, los compuestos de la Tabla 1 (1 a 68), los compuestos de las reivindicaciones 6, 7, 8, 9; WO 03024965, en especial los compuestos específicamente descritos, tales como los compuestos 1 a 54; WO 03002593, en especial los compuestos específicamente descritos, tales como los compuestos de la Tabla 1 ó de las reivindicaciones 2 a 15; WO03037327, en especial los compuestos específicamente descritos, tales como los compuestos de los Ejemplos 1 a 209; WO 0238541, WO 0230890, Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica con Número de Serie 09/788,173, presentada el 16 de febrero de 2001 (número de caso dado por el abogado: LA50), en especial los ejemplos descritos; WO99/38501, en especial los ejemplos descritos; WO99/46272, en especial los ejemplos descritos; y DE19616 486 A1, en especial val-pyr, val-tiazolidida, isoleucil-tiazolidida, isoleucil-pirrolidida, y las sales fumar de isoleucil-tiazolidida e isoleucil-pirrolidida; WO 0238541, en especial los compuestos específicamente descritos, tales como los compuestos de los Ejemplos 1 a 53; WO 03/002531, en especial los compuestos específicamente descritos, de preferencia los compuestos enlistados en las páginas 9 a 13, más preferiblemente los compuestos de los Ejemplos 1 a 46, y todavía más preferible el compuesto del Ejemplo 9; Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,395,767, de preferencia los compuestos de los Ejemplos 1 a 109, más preferiblemente el compuesto del Ejemplo 60.

Otros inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV preferidos incluyen los ejemplos específicos dados a conocer en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6124305 y US 6107317, en las Solicitudes Internacionales de Patentes, con Números de Publicación: WO 9819998, WO 95153 09, y WO 9818763; tales como 1-[2-[(5-cianopiridin-2-il)-amino-etil-amino]-acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina y (2S)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetil-butanoil]-2-pirrolidin-carbonitrilo.

La Publicación Internacional Número WO 9819998 da a conocer las N-(glicilo N'-sustituido)-2-ciano-pirrolidinas, en particular 1-[2-[5-ciano-piridin-2-il]-amino]-etil-amino]-acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina. Los compuestos preferidos descritos en la Publicación Internacional Número WO03/002553 se enlistan en las páginas 9 a 11, y se incorporan a la presente solicitud como referencia. La Solicitud de Patente Publicada Número WO 0034241, y la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Publicada Número US 6110949, dan a conocer adamantil-amino-acetil-2-ciano-pirrolidinas N-sustituidas, y N-(glicilo sustituido)-4-ciano-pirrolidinas, respectivamente. Los inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV de interés son en especial aquéllos citados en las reivindicaciones 1 a 4. En particular, estas solicitudes describen el compuesto de 1-[[3-hidroxi-1-adamantil]-amino]-acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina (también conocida como

LAF237).

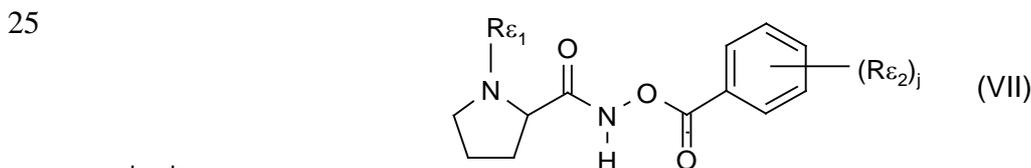
5 La Publicación Internacional Número WO 9515309 da a conocer 2-ciano-pirrolidina-amidas de aminoácidos como inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV, y la Publicación Internacional Número WO 9529691 da a conocer derivados peptidílicos de diésteres de ácidos alfa-amino-alquil-fosfónicos, en particular aquéllos con prolina o estructuras relacionadas. Los inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV de interés son en especial aquéllos citados en las Tablas 1 a 8. En la Publicación Internacional Número WO 01/72290, los inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV de interés son en especial aquéllos citados en el Ejemplo 1 y en las reivindicaciones 1, 4, y 6. La Publicación Internacional Número WO 9310127 da a conocer ésteres borónicos de prolina útiles como inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV. Los inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV de interés son en especial aquéllos citados en los Ejemplos 1 a 19. La Solicitud de Patente Publicada Número WO 9925719 da a conocer la sulfostina, un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV preparado mediante el cultivo de un microorganismo de *Streptomyces*. La Publicación Internacional Número WO 9938501 da a conocer anillos heterocíclicos de 4 a 8 miembros N-sustituídos. Los inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV de interés son en especial aquéllos citados en las reivindicaciones 15 a 20.

15 La Publicación Internacional Número WO 9946272 da a conocer compuestos fosfóricos como inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV. Los inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV de interés son en especial aquéllos citados en las reivindicaciones 1 a 23.

Otros inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV preferidos son los compuestos de las Fórmulas I, II, ó III dadas a conocer en la Solicitud de Patente Número WO 03/057200 en las páginas 14 a 27. Los inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV más preferidos son los compuestos específicamente descritos en las páginas 28 y 29.

20 Las Solicitudes de Patente Publicadas Números WO 9967278 y WO 9967279 dan a conocer profármacos e inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV de la forma A-B-C, en donde C es un inhibidor estable o inestable de dipeptidil-peptidasa IV.

De preferencia, la N-peptidil-O-aroil-hidroxilamina es un compuesto de la Fórmula VII:



en donde:

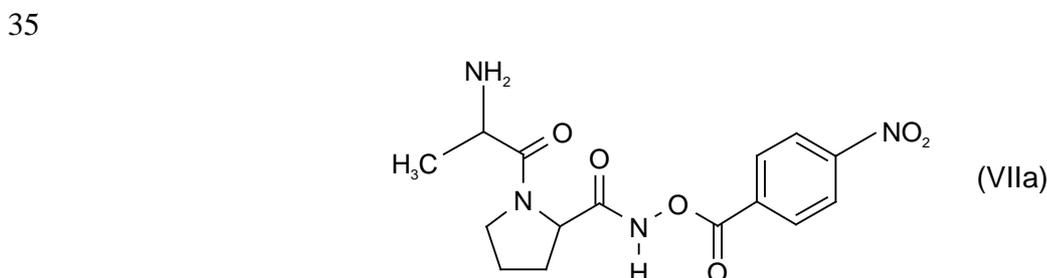
j es 0, 1, ó 2;

30 R ϵ_1 representa la cadena lateral de un aminoácido natural; y

R ϵ_2 representa alcoxilo inferior, alquilo inferior, halógeno, o nitro;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

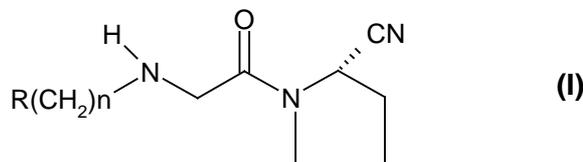
En una modalidad muy preferida de la invención, la N-peptidil-O-aroil-hidroxilamina es un compuesto de la Fórmula VIIa:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las N-peptidil-O-aroil-hidroxilaminas, por ejemplo de las Fórmulas VII ó VIIa, y su preparación, son descritas por H. U. Demuth y colaboradores en *J. Enzyme Inhibition* 1988, Volumen 2, páginas 129-142, en especial en las páginas 130-132.

De una manera más preferible, los inhibidores son N-(glicilo sustituido)-2-ciano-pirrolidinas de la Fórmula (I):



en donde:

R es adamantilo sustituido; y

5 n es de 0 a 3; en forma libre o en forma de sal de adición de ácido.

El término "adamantilo sustituido" se refiere a adamantilo, es decir, 1- ó 2-adamantilo, sustituido por uno o más, por ejemplo dos sustituyentes seleccionados a partir de alquilo, -OR₁, ó -NR₂R₃, en donde R₁, R₂, y R₃ son independientemente hidrógeno, alquilo (alcanoilo de 1 a 8 átomos de carbono), carbamilo, ó -CO-NR₄R₅, en donde R₄ y R₅ son independientemente alquilo, arilo insustituido o sustituido, y en donde uno de R₄ y R₅ es adicionalmente hidrógeno, ó R₄ y R₅ representan juntos alquilenos de 2 a 7 átomos de carbono.

El término "arilo" de preferencia representa fenilo. Fenilo sustituido es de preferencia fenilo sustituido por uno o más, por ejemplo dos sustituyentes seleccionados, por ejemplo, a partir de alquilo, alcoxilo, halógeno, y trifluoro-metilo.

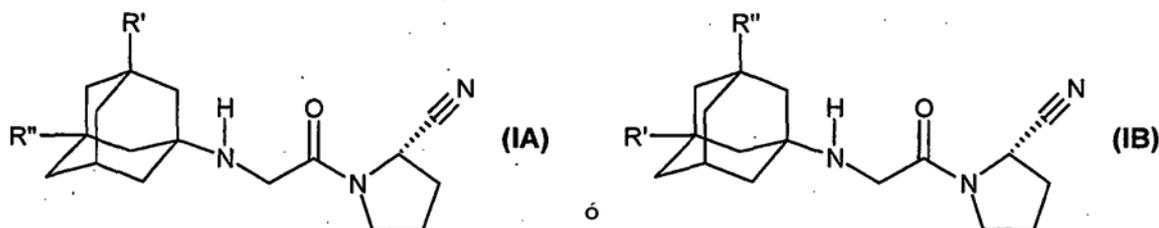
El término "alcoxi" se refiere a alquilo-O-.

El término "halógeno" o "halo", se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

15 El término "alquilenos" se refiere a un puente de cadena recta de 2 a 7 átomos de carbono, de preferencia de 3 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente de 5 átomos de carbono.

Un grupo preferido de compuestos de la invención es el de los compuestos de la Fórmula (I), en donde el sustituyente sobre el adamantilo está enlazado sobre una cabeza de puente o un metileno adyacente a una cabeza de puente. Los compuestos de la Fórmula (I), en donde la fracción de glicil-2-ciano-pirrolidina está enlazada a una cabeza de puente, y el sustituyente R' sobre el adamantilo de preferencia es 3-hidroxilo. Los compuestos de la Fórmula (I), en donde la fracción de glicil-2-ciano-pirrolidina está enlazada en un metileno adyacente a una cabeza de puente, y el sustituyente R' sobre el adamantilo es de preferencia 5-hidroxilo.

La presente invención se refiere en especial a un compuesto de la Fórmula (IA) ó (IB):



25 en donde:

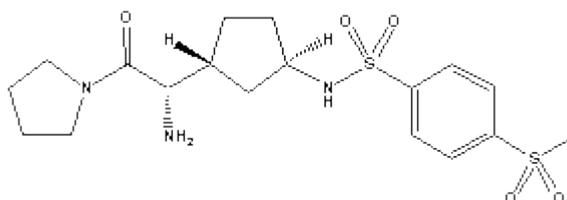
R' representa hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoiloxilo de 1 a 8 átomos de carbono, ó R₅R₄N-CO-O-, en donde R₄ y R₅ son independientemente alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o fenilo que está insustituido o sustituido por un sustituyente seleccionado a partir de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, y trifluoro-metilo, y en donde R₄ es adicionalmente hidrógeno; ó R₄ y R₅ representan juntos alquilenos de 3 a 6 átomos de carbono; y

R'' representa hidrógeno; o

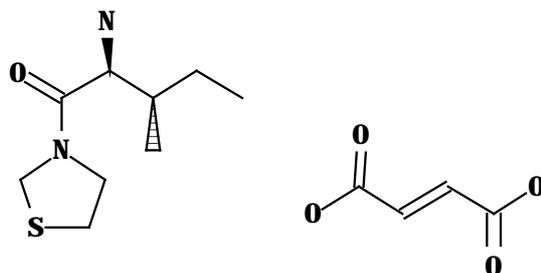
R' y R'' representan independientemente alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

en forma libre o en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

- Estos compuestos inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV de las Fórmulas (I), (IA), ó (IB), son conocidos y se describen en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,166,063, expedida el 26 de diciembre de 2000, y en la Publicación Internacional Número WO 01/52825. Se da a conocer en especial la (S)-1-{2-[5-ciano-piridin-2-il)-amino]-etil-amino-acetil)-2-ciano-pirrolidina ó la (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)-amino]-acetil-2-ciano-pirrolidina (LAF237). Éstas pueden existir en forma libre o en forma de sal de adición de ácido. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables, es decir, no tóxicas y fisiológicamente aceptables, aunque también son útiles otras sales, por ejemplo en el aislamiento o en la purificación de los compuestos de esta invención. Aunque las sales de adición de ácido preferidas son los clorhidratos, también se pueden utilizar sales de ácido metansulfónico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, láctico, y acético.
- 10 Los inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV preferidos son aquéllos descritos por Mona Patel y colaboradores (*Expert Opinion Investig. Drugs*, Abril de 2003; 12(4): 623-33) en el párrafo 5, en especial P32/98, K-364, FE-999011, BDPX, NVP-DDP-728 y otros, cuya publicación se incorpora a la presente como referencia, en especial los inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV descritos.
- FE-999011 se describe en la Solicitud de Patente Número WO 95/15309, página 14, como el compuesto No. 18.
- 15 Otro inhibidor preferido es el compuesto BMS-477118 dado a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,395,767 (compuesto del Ejemplo 60), también conocido como benzoato de (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxi-triciclo-[3.3.1.1^{3,7}]-dec-1-il)-1-oxoetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonitrilo (1:1), como se ilustra en la Fórmula M de la Solicitud de Patente Número WO 2004/052850 en la página 2, y la base libre correspondiente,
- 20 (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxi-triciclo-[3.3.1.1^{3,7}]-dec-1-il)-1-oxoetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonitrilo (M') y su monohidrato (M''), como se ilustra en la Fórmula M de la Solicitud de Patente Número WO 2004/052850 en la página 3. El compuesto BMS-477118 también se conoce como saxagliptina.
- Otro inhibidor preferido es el compuesto GSK23A dado a conocer en la Publicación Internacional Número WO 03/002531 (Ejemplo 9), también conocido como clorhidrato de (2S,4S)-1-((2R)-2-amino-3-[(4-metoxi-bencil)-sulfonil]-3-metil-butanoil)-4-fluoro-pirrolidin-2-carbonitrilo.
- 25 Otros inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV muy preferidos de la invención se describen en la Solicitud de Patente Internacional Número WO 02/076450 (en especial los Ejemplos 1 a 128), y por Wallace T. Ashton (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14 (2004) 859-863), en especial el compuesto 1 y los compuestos enlistados en las Tablas 1 y 2. El compuesto preferido es el compuesto 21e (Tabla 1) de la fórmula:



- 30 P32/98 ó P3298 (CAS número: 251572-86-8), también conocido como 3-[(2S,3S)-2-amino-3-metil-1-oxo-pentil]-tiazolidina, se puede utilizar como la mezcla de 3-[(2S,3S)-2-amino-3-metil-1-oxo-pentil]-tiazolidina y (2E)-2-butenodioato (2:1), tal como se muestra en seguida:

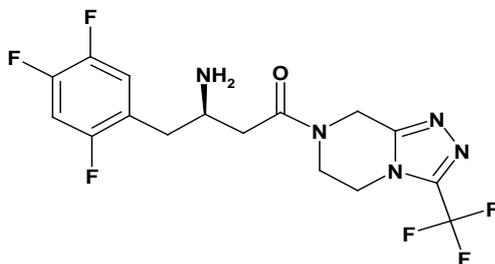


y como se describe en la Publicación Internacional Número WO 99/61431 a nombre de Probiodrug, y también el compuesto P 93/01 descrito por la misma compañía.

5 Otros inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV preferidos son los compuestos dados a conocer en la Solicitud de Patente Número WO 02/083128, tal como en las reivindicaciones 1 a 5. Los inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV más preferidos son los compuestos específicamente descritos por los Ejemplos 1 a 13 y por las reivindicaciones 6 a 10.

10 Otros inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV preferidos se describen en las Solicitudes de Patente Números WO 2004/037169, en especial los descritos en los Ejemplos 1 a 48, y WO 02/062764, en especial los Ejemplos 1 a 293 descritos, y todavía se prefieren más los compuestos de 3-(amino-metil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolin-carboxamida y 2-[[3-(amino-metil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-oxi]-acetamida, descritas en la página 7, y también en la Solicitud de Patente Número WO2004/024184, en especial en los Ejemplos de Referencia 1 a 4.

Otros inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV preferidos se describen en la Solicitud de Patente Número WO 03/004498, en especial en los Ejemplos 1 a 33, y más preferiblemente el compuesto de la Fórmula:



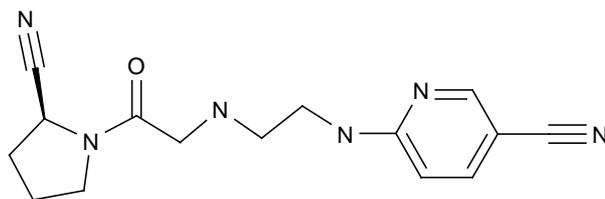
MK-0431

15 descrito por el Ejemplo 7, también conocido como MK-0431 ó Sitagliptina.

Los inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV preferidos también se describen en la Solicitud de Patente Número WO 2004/037181, en especial en los Ejemplos 1 a 33, más preferiblemente los compuestos descritos en las reivindicaciones 3 a 5.

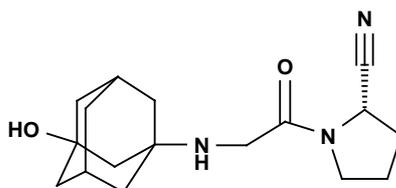
20 Los inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV preferidos son las adamantil-amino-acetil-2-ciano-pirrolidinas N-sustituidas, N-(glicilo sustituido)-4-ciano-pirrolidinas, N-(glicilo N'-sustituido)-2-ciano-pirrolidinas, N-amino-acil-tiazolidinas, N-amino-acil-pirrolidinas, L-alo-isoleucil-tiazolidina, L-treo-isoleucil-pirrolidina, y L-alo-isoleucil-pirrolidina, 1-[2-[(5-ciano-piridin-2-il)-amino]-etil-amino]-acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina, y sus sales farmacéuticas.

Se prefieren en especial el diclorhidrato de 1-[2-[(5-ciano-piridin-2-il)-amino]-etil-amino]-acetil-2(S)-ciano-pirrolidina (DPP728), de la fórmula:



en especial su diclorhidrato,

y la (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)-amino]-acetil-2-ciano-pirrolidina (LAF237) de la fórmula:



5 y la L-treo-isoleucil-tiazolidina (código de compuesto de acuerdo con Probiobdrug: P32/98, como se describe en lo anterior), MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(amino-metil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolín-carboxamida, y 2-[[3-(amino-metil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-oxi]-acetamida, y opcionalmente en cualquier caso, las sales farmacéuticas de las mismas.

10 DPP728 y LAF237 son los compuestos muy preferidos, y se dan a conocer de una manera específica en el Ejemplo 3 de la Publicación Internacional Número WO 98/19998, y en el Ejemplo 1 de la Publicación Internacional Número WO 00/34241, respectivamente. El inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV P32/98 (ver anteriormente) se describe de una manera específica en *Diabetes* 1998, 47, 1253-1258. DPP728 y LAF237 se pueden formular como se describe en la página 20 de la Publicación Internacional Número WO 98/19998 ó en la Publicación Internacional Número WO 00/34241. Las formulaciones preferidas para la administración de LAF237 se describen en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos de Norteamérica Número 60/604274.

Se prefieren en especial los inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV oralmente activos.

15 En cada caso, en particular en las reivindicaciones del compuesto y en los productos finales de los ejemplos de procesamiento, el asunto objeto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas, y las reivindicaciones se incorporan en la presente solicitud como referencia a las publicaciones o solicitudes de patente mencionadas en la presente.

20 Los compuestos inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV, por ejemplo aquéllos de la Fórmula (I), y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables correspondientes, se pueden combinar con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticos convencionales diferentes, y se administran enteralmente, por ejemplo oralmente, en la forma de tabletas, cápsulas, caplets, etcétera, o parenteralmente, por ejemplo intravenosamente, en la forma de soluciones o suspensiones inyectables estériles. Las composiciones enterales y parenterales se pueden preparar por medios convencionales.

25 Los compuestos inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV, por ejemplo aquéllos de la Fórmula (I), y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables correspondientes, se pueden formular en composiciones farmacéuticas enterales y parenterales que contengan una cantidad de la sustancia activa que sea efectiva para el tratamiento de las condiciones mediadas por la inhibición de dipeptidil-peptidasa IV, tales composiciones en una forma de dosificación unitaria, y estas composiciones comprendiendo un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Los compuestos inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV, por ejemplo aquéllos de la Fórmula (I), incluyendo aquéllos de cada uno de los sub-alcances de los mismos y de cada uno de los ejemplos, se pueden administrar en una forma enantioméricamente pura, por ejemplo >98 %, de preferencia >99 %; o junto con el enantiómero R, por ejemplo en una forma racémica. Los intervalos de dosificación anteriores se basan en los compuestos de la Fórmula (I), excluyendo la cantidad del enantiómero R.

35 En vista de su capacidad para inhibir la dipeptidil-peptidasa IV, los compuestos inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV, por ejemplo aquéllos de la Fórmula (I), y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables correspondientes, son útiles en el tratamiento de las condiciones mediadas por la inhibición de dipeptidil-peptidasa IV. Basándose en lo anterior y en los descubrimientos de la literatura, se espera que los compuestos dados a conocer en la presente sean útiles en el tratamiento de condiciones tales como diabetes mellitus no dependiente de insulina, artritis, obesidad, trasplante de aloinjerto, y osteoporosis por calcitonina. En adición, basándose en los

papeles de los péptidos tipo glucagon, tales como GLP-1 y GLP-2, y en su asociación con la inhibición de dipeptidil-peptidasa IV, se espera que los compuestos dados a conocer en la presente sean útiles, por ejemplo, para producir un efecto sedante o ansiolítico, o para atenuar los cambios catabólicos post-quirúrgicos y las respuestas hormonales a la tensión, o para reducir la mortalidad y patología después de infarto de miocardio, o en el tratamiento de condiciones relacionadas con los efectos anteriores, que puedan ser mediadas por los niveles de GLP-1 y/o GLP-2.

De una manera más específica, por ejemplo los compuestos inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV, por ejemplo aquéllos de la Fórmula (I), y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables correspondientes, mejoran la respuesta oportuna de insulina a una agresión de glucosa oral, y, por consiguiente, son útiles en el tratamiento de diabetes mellitus no dependiente de insulina.

Los compuestos inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV, en especial los compuestos de las Fórmulas I, IA, ó IB, útiles en esta invención, son higroscópicos, presentan problemas de estabilidad, y no son inherentemente compactibles. En consecuencia, existe una necesidad de proporcionar una composición de flujo libre y cohesiva que se pueda comprimir en tabletas fuertes con un perfil de disolución *in vitro* aceptable y una buena estabilidad de los ingredientes activos. Las tabletas se pueden definir como las formas farmacéuticas de dosificación sólida que contienen sustancias de fármaco con o sin rellenos adecuados. Se producen mediante compresión o compactación de una formulación que contenga al ingrediente activo y ciertos excipientes seleccionados para ayudar al procesamiento y para mejorar las propiedades del producto. Las tabletas pueden estar recubiertas o no recubiertas, y se hacen de materiales cristalinos en polvo. Pueden incluir diferentes diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, derrapantes, y en muchos casos, colorantes. Los excipientes utilizados se clasifican de acuerdo con la función que realizan. Por ejemplo, se puede utilizar un derrapante para mejorar el flujo de la mezcla de polvo en la tolva y hacia el troquel de tabletas.

Ha habido un uso ampliamente extendido de tabletas desde la última parte del siglo 19, y la mayoría de las formas de dosificación farmacéutica se comercian como tabletas. Las principales razones de la popularidad de las tabletas como una forma de dosificación son la simplicidad, el costo bajo, y la velocidad de producción. Otras razones incluyen la estabilidad del producto de fármaco, la conveniencia en el empaque, embarque y dosificación. Para el paciente o el consumidor, las tabletas ofrecen conveniencia de administración, facilidad de dosificación exacta, compactibilidad, portabilidad, suavidad de sabor, facilidad de administración, y una apariencia distintiva elegante.

Las tabletas pueden ser llanas, recubiertas de película o azúcar, bisectadas, realzadas, en capas, o de liberación sostenida. Se pueden hacer en una variedad de tamaños, formas y colores. Las tabletas se pueden tragar, masticar, o disolver en la cavidad bucal o debajo de la lengua. Se pueden disolver en agua para su aplicación local o tópica. Normalmente se utilizan tabletas estériles para las soluciones parenterales, y para implantarse debajo de la piel.

En adición a los ingredientes activos o terapéuticos, las tabletas pueden contener un número de materiales inertes conocidos como excipientes. Se pueden clasificar de acuerdo con el papel que tengan en la tableta final. La composición primordial incluye un relleno, aglutinante, lubricante, y derrapante. Otros excipientes que dan características físicas a la tableta terminada son los agentes colorantes y saborizantes en el caso de las tabletas masticables. Sin excipientes, la mayoría de los fármacos e ingredientes farmacéuticos no se pueden comprimir directamente en tabletas. Esto se debe primordialmente a las malas propiedades de flujo y cohesivas de la mayoría de los fármacos. Normalmente los excipientes se agregan a una formulación para impartir buenas características de flujo y compresión al material que se está comprimiendo. Estas propiedades se imparten a través de pasos de tratamiento previo, tales como granulación húmeda, formación de lodo, secado por pulverización, esferonización, o cristalización.

Los lubricantes normalmente se agregan para impedir que los materiales formadores de tabletas se adhieran a las perforadoras, para minimizar la fricción durante la compresión de las tabletas, y para permitir la remoción de la tableta comprimida del troquel. Estos lubricantes comúnmente se incluyen en la mezcla de tabletas final en cantidades normalmente de aproximadamente el 1 % en peso.

Otras características deseables de los excipientes incluyen las siguientes:

- Alta posibilidad de compresión para permitir que se hagan tabletas fuertes con bajas fuerzas de compresión;
- Imparten cualidades cohesivas al material en polvo;
- Índice de desintegración aceptable;
- Buenas propiedades de flujo que pueden mejorar el flujo de otros excipientes de la fórmula; y
- Cohesividad (para impedir que la tableta se desmorone durante el procesamiento, embarque, y manejo).

Existen tres procesos comercialmente importantes para hacer tabletas comprimidas: granulación húmeda, compresión directa, y granulación seca (formación de lodo o compactación con rodillo). El método de preparación y el tipo de excipientes se seleccionan para dar a la formulación de tableta las características físicas deseadas que permitan una rápida compresión de las tabletas. Después de la compresión, las tabletas deben tener un número de

- 5 atributos adicionales, tales como apariencia, dureza, capacidad de desintegración, y un perfil de disolución aceptable. La elección de los rellenos y otros excipientes dependerá de las propiedades químicas y físicas del fármaco, del comportamiento de la mezcla durante el procesamiento, y de las propiedades de las tabletas finales. Se hacen estudios de pre-formulación para determinar la compatibilidad química y física del componente activo con los excipientes propuestos.
- Las propiedades del fármaco, sus formas de dosificación, y la economía de la operación, determinarán la selección del mejor proceso para la formación de tabletas. En general, se utiliza tanto granulación húmeda como compresión directa en el desarrollo de una tableta.
- 10 El método de granulación seca se puede utilizar cuando uno de los constituyentes, ya sea el fármaco o el diluyente, tenga suficientes propiedades cohesivas para formarse en tabletas. El método consiste en mezclar, formar un lodo con los ingredientes, tamizar en seco, lubricar, y comprimir.
- 15 El método de granulación húmeda se utiliza para convertir una mezcla de polvo en gránulos que tengan propiedades de flujo y cohesivas adecuadas para la formación de tabletas. El procedimiento consiste en mezclar los polvos en una mezcladora adecuada, seguido por la adición de la solución de granulación bajo esfuerzo cortante a los polvos mezclados para obtener una granulación. Entonces se tamiza la masa húmeda a través de un tamiz adecuado, y se seca mediante secado en charola o mediante secado en lecho fluidizado. De una manera alternativa, la masa húmeda se puede secar y pasar a través de un molino. El proceso global incluye pesar, mezclar el polvo seco, granular en húmedo, secar, moler, mezclar con lubricación y compresión.
- 20 En general, los polvos no tienen suficientes propiedades adhesivas o cohesivas para formar gránulos fuertes y duros. Normalmente se requiere un aglutinante para enlazar las partículas de polvo entre sí, debido a las pobres propiedades cohesivas de la mayoría de los polvos. Los fármacos sensibles al calor y a la humedad normalmente no se pueden fabricar utilizando la granulación húmeda. El gran número de pasos de procesamiento y el tiempo de procesamiento son problemas, debido al alto nivel de los costos de fabricación. Se ha sabido que la granulación húmeda reduce la posibilidad de compresión de algunos excipientes farmacéuticos, tales como la celulosa microcristalina.
- 25 La compresión directa se considera como un proceso relativamente rápido en donde los materiales en polvo se comprimen directamente sin cambiar las propiedades físicas y químicas del fármaco. Los ingredientes activos, los excipientes de compresión directa, y otras sustancias auxiliares, tales como un derrapante y un lubricante, se mezclan en una mezcladora de doble cubierta o en un aparato de bajo esfuerzo cortante similar, antes de comprimirse en tabletas. Se creía que este tipo de mezcla era esencial con el objeto de preparar formas de dosificación "farmacéuticamente aceptables". Algunos científicos farmacéuticos creen que se debe controlar cuidadosamente la manera en la cual se agregue un lubricante a una formulación. De conformidad con lo anterior, los lubricantes normalmente se agregan a una granulación mediante mezcla suave. También se cree que una mezcla prolongada de un lubricante con una granulación, puede afectar materialmente la dureza y el tiempo de desintegración para las tabletas resultantes. La mezcla excesiva de lubricantes con los ingredientes granulados puede provocar una repelencia al agua del gránulo, y reducir la dureza o fuerza de la tableta comprimida. Por estas razones, no se han empleado condiciones de mezcla de alto esfuerzo cortante para preparar las formas de dosificación de compresión directa.
- 30 Las ventajas de la compresión directa incluyen uniformidad de la mezcla, pocos pasos de fabricación involucrados, es decir, el proceso global involucra pesar los polvos, mezclar, y comprimir, y por consiguiente, menos costo; eliminación de calor y humedad, disociación primordial de partículas, y estabilidad física.
- 35 Los fabricantes farmacéuticos preferirían utilizar técnicas de compresión directa sobre los métodos de granulación húmeda o seca, debido al rápido tiempo de procesamiento y a las ventajas del costo. Sin embargo, la compresión directa normalmente está limitada a las situaciones en donde el fármaco o el ingrediente activo tiene las características físicas requeridas para formar tabletas farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, con frecuencia se deben combinar uno o más excipientes con el ingrediente activo antes de que se pueda emplear el método de compresión directa, debido a que muchos ingredientes no tienen las propiedades necesarias. Debido a que cada excipiente agregado a la formulación aumenta el tamaño de la tableta del producto final, los fabricantes con frecuencia están limitados a utilizar el método de compresión directa en las formulaciones que contengan una dosis
- 40 baja del ingrediente activo por tableta comprimida.
- 45 Una forma de dosificación sólida que contiene un fármaco de dosis alta, es decir, el fármaco mismo comprende una porción sustancial del peso total de la tableta comprimida, solamente se podría comprimir directamente si el fármaco mismo tuviera las características físicas suficientes, por ejemplo cohesividad, para que se compriman directamente los ingredientes, y si el fármaco se formula apropiadamente.
- 50 Para tener un ejemplo, el inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, por ejemplo aquéllos de la Fórmula (I), se considera como un fármaco de dosis alta. La mayoría de las formulaciones de tabletas incluyen un intervalo del 70 al 85 % en peso del inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV por tableta. Este fármaco de dosis alta, combinado con sus características físicas más bien pobres para la compresión directa, no ha permitido la compresión directa como un
- 55

método para preparar la tableta final. En adición, los ingredientes activos tienen una pobre estabilidad en la presencia de agua, otro factor que milita contra el uso del método de granulación húmeda.

5 Otra limitación de la compresión directa como un método en la fabricación de tabletas, es el tamaño potencial de las tabletas comprimidas. Si la cantidad de ingrediente activo es alta, un formulador farmacéutico puede elegir granular en húmedo el ingrediente activo con otros excipientes para obtener una tableta de un tamaño aceptable con la cantidad deseada de ingrediente activo. La cantidad de relleno, aglutinante, u otros excipientes necesarios en la granulación húmeda, es menor que aquella requerida para la compresión directa, debido a que el proceso de granulación húmeda contribuye a las propiedades físicas deseadas de la tableta.

10 A pesar de las ventajas de la compresión directa, tales como el tiempo de procesamiento y costo reducidos, la granulación húmeda se utiliza ampliamente en la industria para preparar formas de dosificación sólidas. Con frecuencia se prefiere la granulación húmeda sobre la compresión directa, debido a que la granulación húmeda tiene una mayor oportunidad de superar cualesquiera problemas asociados con las características físicas de los diferentes ingredientes de la formulación. Esto proporciona el material que tiene las propiedades requeridas de flujo y cohesivas necesarias para obtener una forma de dosificación sólida aceptable.

15 La popularidad de la granulación húmeda, comparándose con la compresión directa, se basa en cuando menos tres ventajas. Primera, la granulación húmeda proporciona el material que se va a comprimir con mejores propiedades humectantes, en particular en el caso de las sustancias de fármaco hidrofóbicas. La adición de los excipientes hidrofílicos hace que la superficie del fármaco hidrofóbico sea más hidrofílica, reduciendo los problemas de desintegración y disolución. Segunda, en general se mejora la uniformidad de contenido de la forma de dosificación sólida con la granulación húmeda, debido a que todos los gránulos contienen normalmente la misma cantidad de fármaco. Finalmente, se elimina la segregación de los fármacos a partir de los excipientes.

20 La segregación podría ser un problema potencial con la compresión directa. El tamaño y la forma de las partículas que comprendan el granulado que se vaya a comprimir, se optimizan a través del proceso de granulación húmeda. Esto se debe a que, cuando se granula en húmedo un sólido seco, el aglutinante "adhiera" las partículas entre sí, de tal manera que se aglomeran en gránulos esféricos.

25 Debido a que hay una cantidad importante de metformina presente en la formulación de la invención, la forma de la tableta resultante es problemática para una fácil administración oral a un paciente, así como para un fácil proceso de fabricación de la tableta que satisfaga todos los requerimientos descritos en la presente. Por consiguiente, existe una necesidad en la industria de técnicas y formulaciones farmacéuticas que permitan a los fabricantes preparar tabletas de combinación de alta dosis de inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV y metformina (alta carga de fármaco). Las tabletas de alta dosis de inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV y metformina tienen que satisfacer todos los requerimientos enlistados en la presente de preferencia con un número y cantidad limitados de excipientes farmacéuticos para reducir el tamaño de la tableta.

30 Es un objeto de la invención proporcionar una formulación que comprenda un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV y metformina en la forma de un polvo cohesivo de flujo libre para la formación de tabletas, que se pueda granular o comprimir fácilmente en una tableta.

35 Es un objeto adicional de la invención proporcionar una tableta alta en carga de fármaco, en una forma de dosificación unitaria, que comprenda un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV y metformina, que tenga un perfil de disolución aceptable, así como grados aceptables de dureza, fragilidad y resistencia al desmoronamiento, así como un tiempo de desintegración apropiado y una alta estabilidad de los ingredientes activos en la tableta.

40 La vildagliptina es sensible a la humedad y, por consiguiente, está sujeta a las cuestiones de estabilidad del producto, es decir, a la degradación del ingrediente activo. Con el objeto de superar este problema, la solicitante ha desarrollado una formulación (con excipientes seleccionados) y un proceso de compresión directa (para evitar la granulación húmeda), con el fin de obtener tabletas con buenas propiedades, por ejemplo dureza, fragilidad, y con una mejor estabilidad del ingrediente activo, pero solamente con el 25 % de carga de fármaco.

45 La metformina normalmente se produce mediante un proceso de granulación húmeda 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 pobres propiedades de compactación, y a que no se recomienda el proceso de compresión directa para las formulaciones con una carga de fármaco tan alta. La pobre posibilidad de compresión y la fragilidad de la tableta son cuestiones conocidas, y por consiguiente, fueron otro énfasis principal durante el desarrollo. Otros desafíos identificados son como siguen:

- Gran cantidad de metformina, y por consiguiente, tabletas grandes y baja carga del fármaco LAF237.
- Pobre procesamiento de la metformina.
- La metformina es de un proceso de granulación húmeda, y se sabe que la humedad es perjudicial para el LAF.

55 Por consiguiente, existe una necesidad insatisfecha de proporcionar a los pacientes diabéticos una tableta

comprimida que comprenda entre 25 y 100 miligramos de vildagliptina y hasta 1,000 miligramos de metformina con un tamaño de tableta aceptable, buenas propiedades de la tableta, por ejemplo dureza, fragilidad, y estabilidad de los ingredientes activos.

5 Es un objeto adicional de la invención proporcionar una tableta en una forma de dosificación unitaria, la cual comprenda un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV y metformina, que tenga una alta carga de fármaco, con el objeto de reducir el tamaño de la tableta, en donde permanezcan estables los ingredientes activos.

Es un objeto adicional de la invención proporcionar un proceso para la preparación de una formulación o tableta que comprenda un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV y metformina, o en cualquier caso, una sal de los mismos.

10 La presente invención proporciona una formulación que comprende un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV y metformina en la forma de un polvo para la formación de tabletas, que se puede comprimir directamente en una tableta que tiene el tamaño adecuado, dureza, estabilidad, un rápido tiempo de desintegración, y un patrón de disolución aceptable.

15 En adición a los ingredientes activos, el polvo para la formación de tabletas contiene un número de materiales inertes conocidos como excipientes. Éstos se pueden clasificar de acuerdo con el papel que tengan en la tableta final. La composición primaria incluye rellenos, aglutinantes o diluyentes, lubricantes, desintegrantes, y derrapantes. Otros excipientes que dan características físicas a la tableta terminada son los agentes colorantes, y saborizantes en el caso de las tabletas masticables. Típicamente, se agregan excipientes a una formulación para impartir buenas características de flujo y compresión al material que se esté comprimiendo.

20 La formulación preferida de esta invención comprende lo siguiente: los ingredientes activos que son el compuesto inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV y la metformina, y un aglutinante.

25 Los ejemplos de los aglutinantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, almidones; celulosas y sus derivados, por ejemplo celulosa microcristalina, hidroxipropil-celulosa, hidroxietil-celulosa, e hidroxipropilmetil-celulosa; 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, de preferencia del 1 % al 30 %, o del 1 % al 25 %, o del 1 % al 20 %.

30 Opcionalmente, se pueden agregar uno, dos, tres, o más diluyentes a la formulación de la invención. Los ejemplos de los rellenos farmacéuticamente aceptables y de los diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, azúcar de confitería, azúcar comprimible, dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, sorbitol, sacarosa, y talco. El relleno y/o el diluyente, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 40 % en peso de la composición. Los diluyentes preferidos incluyen celulosa microcristalina, la cual se fabrica mediante la hidrólisis controlada de alfa-celulosa, obtenida como una pulpa a partir de materiales fibrosos de plantas, con soluciones de ácido mineral diluidas. En seguida de la hidrólisis, la hidrocelulosa se purifica mediante filtración, y la pasta acuosa se seca por pulverización para formar partículas porosas secas de una amplia distribución de tamaños. La celulosa microcristalina adecuada tendrá un tamaño de partículas promedio de aproximadamente 20 nanómetros a aproximadamente 200 nanómetros. La celulosa microcristalina está disponible con 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 esta invención, se prefiere en particular Avicel PH 102, que tiene el área superficial y la estructura de poros más pequeñas. De preferencia, la celulosa microcristalina está presente en una formulación de tableta 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; todavía otro intervalo preferido es de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 32 % en peso. Otro diluyente es lactosa. De preferencia, la lactosa se muele para tener un tamaño de partícula promedio de entre aproximadamente 50 micras y aproximadamente 500 micras antes de la formulación. La lactosa está presente en la formulación de tabletas 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 más preferiblemente puede ser de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 25 % en peso.

35 Opcionalmente, se pueden agregar uno, dos, tres, ó más desintegrantes a la formulación de la invención. Los ejemplos de los desintegrantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, almidones; arcillas; celulosas; alginatos; gomas; polímeros reticulados, por ejemplo polivinil-pirrolidona reticulada, carboxi-metil-celulosa de calcio reticulada, y carboxi-metil-celulosa de sodio reticulada; polisacáridos de soya; y goma guar. Por ejemplo, el desintegrante 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 de aproximadamente el 7 % en peso de la composición. Un desintegrante también es un componente opcional pero útil de la formulación de tabletas. Los desintegrantes se incluyen para asegurar que la tableta tenga una velocidad de desintegración aceptable. Los desintegrantes típicos incluyen derivados de almidón y sales de carboxi-metil-celulosa. El desintegrante preferido para esta formulación es el glicolato de almidón de sodio. De preferencia, el desintegrante está presente en la formulación de tabletas 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 más preferiblemente puede ser de

aproximadamente el 1.5 % a aproximadamente el 2.5 % en peso.

- Opcionalmente, se pueden agregar uno, dos, tres, o más lubricantes. Los ejemplos de los lubricantes farmacéuticamente aceptables y de los derrapantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, 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. Por ejemplo, el lubricante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 5 % en peso de la composición; mientras que el derrapante, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 10 % en peso. Los lubricantes normalmente se agregan para impedir que los materiales de formación de tabletas se adhieran a las perforadoras, para minimizar la fricción durante la compresión de las tabletas, y para permitir la remoción de la tableta comprimida del troquel. Estos lubricantes se incluyen comúnmente en la mezcla de tabletas final en cantidades normalmente menores al 1 % en peso. El componente lubricante puede ser hidrofóbico o hidrofílico. Los ejemplos de estos lubricantes incluyen ácido esteárico, talco, y estearato de magnesio. El estearato de magnesio reduce la fricción entre la pared del troquel y la mezcla de tabletas durante la compresión y expulsión de las tabletas. Ayuda a prevenir la adhesión de las tabletas a las perforadoras y a los troqueles. El estearato de magnesio también ayuda en el flujo del polvo en la tolva y hacia adentro del troquel. Tiene un intervalo de tamaños de partículas de 450 a 550 micras, y un intervalo de densidad de 1.00 a 1.80 gramos/mililitro. Es estable y no se polimeriza dentro de la mezcla de formación de tabletas. También se emplea en la formulación el lubricante preferido, estearato de magnesio. De preferencia, el lubricante está presente en la formulación de tabletas 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 más preferiblemente de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 2 % en peso. Otros posibles lubricantes incluyen talco, polietilenglicol, sílice, y aceites vegetales endurecidos. En una modalidad opcional de la invención, el lubricante no está presente en la formulación, pero se rocía sobre los troqueles o las perforadoras, en lugar de agregarse directamente a la formulación.
- Opcionalmente se podrían emplear otros rellenos o vehículos sólidos convencionales, tales como almidón de maíz, fosfato de calcio, sulfato de calcio, estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, mono- y di-estearato de glicerilo, sorbitol, manitol, gelatina, gomas naturales o sintéticas, tales como carboxi-metil-celulosa, metil-celulosa, alginato, dextrano, goma de acacia, goma de karaya, goma de semilla de algarrobo, tragacanto y similares, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, agentes colorantes y saborizantes.
- Los ejemplos adicionales de los excipientes útiles que se pueden agregar opcionalmente a la composición de la invención, se describen en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3ª Edición, Editado por A. H. Kibbe, Publicado por: American Pharmaceutical Association, Washington DC, ISBN: 0-917330-96-X, ó *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (4ª Edición), Editado por Raymond C. Rowe – Editor: Science and Practice, los cuales se incorporan a la presente como referencia.
- Por consiguiente, se describe aquí una composición farmacéutica con alta carga de fármaco, la cual comprende entre el 50 y el 98 %, entre el 50 % y el 96 %, entre el 60 % y el 98 %, entre el 60 % y el 96 %, o entre el 70 y el 98 %, entre el 70 % y el 96 %, entre el 80 y el 98 %, o entre el 80 y el 96 % en peso, sobre una base de peso seco de los ingredientes activos, en donde los ingredientes activos consisten en un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, de preferencia vildagliptina y metformina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.
- Se describe aquí una tableta con alta carga de fármaco o a una tableta directamente comprimida, la cual comprende entre el 50 y el 98 %, entre el 50 % y el 96 %, entre el 60 % y el 98 %, entre el 60 % y el 96 %, o entre el 70 y el 98 %, entre el 70 % y el 96 %, de preferencia entre el 80 y el 98 %, o entre el 80 y el 96 % en peso, sobre una base de peso seco de los ingredientes activos, en donde los ingredientes activos consisten en un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, de preferencia vildagliptina y metformina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.
- La invención se refiere a una composición o tableta de acuerdo con la reivindicación 1:
- Una composición o tableta como se describe anteriormente en la presente, en donde la metformina está en la forma de gránulos.
- Una composición o tableta como se describe anteriormente en la presente, en donde la metformina está en la forma de gránulos, y en donde los gránulos contienen cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- Una composición o tableta como se describe anteriormente en la presente, en donde la metformina está en la forma de gránulos, y en donde los gránulos contienen un aglutinante.
- Una composición o tableta como se describe anteriormente en la presente, en donde la metformina está en la forma de gránulos, la cual comprende entre el 1 y el 25 % de un aglutinante (del 1 al 25 % del peso del gránulo sobre una base de peso seco).
- Una tableta como se describe en la presente, obtenida mediante la compresión directa de los gránulos de metformina con vildagliptina, y opcionalmente cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una composición o tableta como se describe anteriormente en la presente, la cual comprende entre el 1 y el 25 % de un aglutinante, de preferencia entre el 1 y el 20 %, preferiblemente entre el 1 y el 12 %, entre el 2.9 y el 11 %, o entre el 6.5 y el 9.5 %, o entre el 7.5 y el 17.5 %, o entre el 12.5 y el 17.5 % en peso, sobre una base de peso seco de un aglutinante farmacéuticamente aceptable.

5 Una composición o tableta como se describe anteriormente en la presente, la cual comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional, el cual es un lubricante, de preferencia 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 tableta, o entre el 0.1 % y el 1 % en peso de la composición o tableta. Una composición o tableta farmacéutica como se describe anteriormente en la presente, en donde el lubricante es estearato de magnesio.

10 Una composición o tableta farmacéutica como se describe en la presente, en donde el aglutinante se selecciona a partir de almidones; celulosas y sus derivados, por ejemplo celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa; sacarosa; dextrosa; jarabe de maíz; polisacáridos; y gelatina.

15 Una composición o tableta farmacéutica como se describe en la presente, en donde el aglutinante se selecciona a partir de celulosas y sus derivados, de preferencia una hidroxipropilcelulosa (HPC). Las proporciones descritas en la presente se han obtenido sobre una base de peso seco para los inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV, la metformina, y los excipientes, por ejemplo el aglutinante.

Una composición farmacéutica como se describe en la presente, la cual está en una forma de dosificación unitaria. La forma de dosificación unitaria es cualquier clase de forma de dosificación farmacéutica, tal como cápsulas, tabletas (de preferencia tabletas directamente comprimidas), gránulos, tabletas masticables, etc.

20 Se describe adicionalmente una tableta o a una composición farmacéutica, la cual comprende, como ingredientes activos:

i) entre el 0.5 y el 35 %, o entre el 1.5 y el 35 %, de preferencia entre el 0.5 y el 20 %, o entre el 1.5 y el 20 % de un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, de preferencia vildagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

25 ii) entre el 65 y el 98.5 %, de preferencia entre el 80 y el 98.5 % de metformina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

y en donde la metformina está en la forma de gránulos que comprenden entre el 1 y el 25 % de un aglutinante (del 1 al 25 % del peso del gránulo sobre una base de peso seco).

30 Una tableta o composición farmacéutica como se describe en la presente, en donde los gránulos comprenden entre el 1 y el 20 %, de preferencia entre el 3 y el 13 %, entre el 4.9 y el 12 %, o entre el 7.5 y el 10.5 %, o entre el 7.5 y el 17.5 %, o entre el 12.5 y el 17.5 % en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable.

Una tableta o composición farmacéutica como se describe en la presente, en donde el aglutinante se selecciona a partir de almidones; celulosas y sus derivados, por ejemplo celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa; sacarosa; dextrosa; jarabe de maíz; polisacáridos; y gelatina.

35 Una tableta o composición farmacéutica como se describe en la presente, en donde el aglutinante se selecciona a partir de celulosas y sus derivados, de preferencia hidroxipropilcelulosa (HPC).

Las composiciones y tabletas reivindicadas en la presente de preferencia contienen cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 Opcionalmente se pueden agregar excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales adicionales, cuando menos uno, por ejemplo, 1, 2, 3, ó 4, a las formulaciones descritas en la presente, tales como los aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, rellenos sólidos, o vehículos convencionales descritos en la presente. De preferencia, la formulación no contiene más del 25 % o del 20 %, o de preferencia del 17.5 ó del 15 %, o del 11 % en peso, sobre una base de peso seco, de un excipiente farmacéuticamente aceptable, incluyendo el aglutinante.

45 Una tableta o composición farmacéutica como se describe en la presente, la cual comprende entre el 1 y el 12 %, de preferencia entre el 2.9 y el 11 %, o entre el 6.5 y el 9.5 %, o entre el 7.5 y el 17.5 %, o entre el 12.5 y el 17.5 % en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente entre el 0.1 y el 10 % en peso, sobre una base de peso seco, de un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional (uno, dos o más), por ejemplo entre el 0.1 % y el 2 % en peso de la composición/tableta, de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio). De una manera preferible, los gránulos comprenden entre el 3 y el 13 %, entre el 4.9 y el 12 %, o entre el 7.5 y el 10.5 %, o entre el 7.5 y el 17.5 %, o entre el 12.5 y el 17.5 % en peso, sobre una base de peso seco,

50 de un aglutinante farmacéuticamente aceptable.

Una tableta o composición farmacéutica como se describe en la presente, la cual comprende entre el 50 y el 98 %, entre el 70 y el 98 %, o de preferencia entre el 80 y el 98 %, o entre el 80 y el 96 % en peso, sobre una base de peso seco, de ingredientes activos, en donde los ingredientes activos de preferencia consisten en vildagliptina y

metformina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Una tableta o composición farmacéutica como se describe en la presente, la cual comprende cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional.

5 Una tableta o composición farmacéutica como se describe en la presente, en donde los excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales pueden ser rellenos, aglutinantes o diluyentes, lubricantes, desintegrantes, y derrapantes. Otros excipientes que dan características físicas a la tableta terminada son agentes colorantes, y saborizantes en el caso de las tabletas masticables.

10 Una tableta o composición farmacéutica como se describe en la presente, la cual comprende cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional, el cual es un lubricante, de preferencia entre el 0.1 % y el 5 %, o entre el 0.1 % y el 2 % en peso de la composición, más preferiblemente entre el 0.5 % y el 1.5 % en peso de la composición/tableta.

Una tableta o composición farmacéutica como se describe en la presente, la cual comprende entre el 0.1 y el 5 %, de preferencia entre el 0.1 y el 2 %, o entre el 0.5 y el 1.5 % de estearato de magnesio.

15 Una tableta o composición farmacéutica como se describe en la presente, en donde el lubricante es estearato de magnesio.

Una tableta o composición farmacéutica como se describe en la presente, en donde los gránulos de metformina se producen mediante granulación húmeda o de fusión, con el aglutinante.

20 Una tableta o composición farmacéutica como se describe en la presente, en donde los gránulos de metformina se producen mediante granulación húmeda con agua o con un solvente seleccionado a partir de un solvente orgánico, tal como etanol, isopropanol, acetato de etilo, glicofurool, propilenglicol.

25 Una tableta o composición farmacéutica como se describe en la presente, en donde los gránulos de metformina se producen mediante granulación de fusión. Los procesos de granulación de 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 y colaboradores, o el artículo revisado de Jörg Breitenbach, "*Melt extrusion: from process to drug delivery technology*"; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 54 (2002) 107-117, ambos incorporados a la presente como referencia.

Una tableta o composición farmacéutica como se describe en la presente, en donde la vildagliptina está presente en la forma de una sustancia de fármaco.

30 Una tableta o formulación como se describe en la presente, en donde el inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, de preferencia vildagliptina, representa entre el 0.5 y el 35 %, o entre el 1.5 y el 35 % de los ingredientes activos, es decir, de inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV + metformina.

35 Una tableta o composición farmacéutica como se describe en la presente, en donde la vildagliptina está en la forma de partículas, y en donde cuando menos el 40 %, de preferencia el 60 %, más preferiblemente el 80 %, y todavía de una manera muy preferible el 90 % de la vildagliptina, tiene una distribución de tamaños de partículas de menos de 250 micras, o de preferencia de entre 10 y 250 micras, o en donde cuando menos el 25 %, o cuando menos el 35 % de la distribución de tamaños de partículas es de entre 50 y 150 micras.

Una tableta o composición farmacéutica como se describe en la presente, en donde la vildagliptina está en la forma de partículas.

40 Una tableta o composición farmacéutica como se describe en la presente, en donde las partículas de vildagliptina se producen mediante granulación con solvente.

Una tableta o composición farmacéutica como se describe en la presente, en donde el solvente utilizado para el proceso de granulación de preferencia se selecciona a partir de etanol, isopropanol, acetato de etilo, glicofurool, o propilenglicol.

45 Una composición farmacéutica como se describe en la presente, la cual está contenida en una cápsula, o está en la forma de una tableta, de preferencia una tableta comprimida o una tableta directamente comprimida. La tableta adicionalmente puede estar recubierta con película, por ejemplo con un recubrimiento de película de premezcla Opadry.

50 Una composición farmacéutica como se describe en la presente, en donde la formulación representa una de las capas de una tableta en bicapas o tricapas. Una tableta en bicapas preferida de conformidad con la invención, contendría una primera capa que comprende una formulación de la invención, y una formulación adicional de metformina o glitazona (por ejemplo, pioglitazona o rosiglitazona, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas), como una segunda capa.

- 5 Una formulación de acuerdo con la invención, la cual comprende un ingrediente activo adicional, el cual es una glitazona, por ejemplo pioglitazona o rosiglitazona, o un secretagogo de insulina, tal como las sulfonil-ureas, por ejemplo Glipizida, Gliburida, y Amarilo; ligandos insulínotropicos del receptor de sulfonil-urea, tales como meglitinidas, por ejemplo nateglinida y repaglinida. La glitazona o las sulfonil-ureas pueden estar comprendidas en los gránulos de metformina (metformina + aglutinante + glitazona, o metformina + aglutinante + sulfonil-ureas), o con la sustancia de fármaco LAF237.
- Una tableta en bicapas o en tricapas, en donde las formulaciones de conformidad con la invención representan una capa, y está presente una glitazona, por ejemplo pioglitazona, rosiglitazona, o sulfonil-urea, en una segunda capa.
- 10 Opcionalmente se pueden agregar excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales adicionales (cuando menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, ó 4 excipientes) a las formulaciones descritas en la presente, tales como diluyentes, desintegrantes, rellenos sólidos, o vehículos convencionales descritos en la presente. De preferencia, la formulación no contiene más del 25 %, del 20 %, del 17.5 o del 13 % en peso, sobre una base de peso seco, de un excipiente farmacéuticamente aceptable, incluyendo el aglutinante, es decir, el aglutinante presente en los gránulos de metformina.
- 15 De una manera más preferible, la composición farmacéutica comprende entre el 0.1 y el 5 %, de preferencia entre el 0.5 y el 3 %, o entre el 0.5 y el 1.5 % de un lubricante farmacéuticamente aceptable, de preferencia estearato de magnesio.
- Las composiciones anteriormente descritas pueden comprender uno o dos diluyentes seleccionados a partir de celulosa microcristalina, tal como Avicel PH 102, y lactosa.
- 20 En la presente solicitud, la referencia a un desintegrante farmacéuticamente aceptable significa cuando menos un desintegrante, y también se cubre una mezcla de, por ejemplo, 2 ó 3 desintegrantes.
- En la presente solicitud, la referencia a un lubricante farmacéuticamente aceptable significa cuando menos un lubricante, y también se cubre una mezcla de, por ejemplo, 2 ó 3 lubricantes.
- 25 El inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV preferido es LAF237; los diluyentes preferidos son celulosa microcristalina o lactosa, o de preferencia una combinación de celulosa microcristalina y lactosa; el desintegrante preferido es glicolato de almidón de sodio; el aglutinante preferido es un aglutinante de tipo celulosa (celulosas y sus derivados), por ejemplo hidroxipropil-celulosa; y el lubricante preferido es estearato de magnesio.
- 30 Las formulaciones anteriormente descritas se adaptan particularmente para la producción de tabletas farmacéuticas, por ejemplo tabletas comprimidas o tabletas directamente comprimidas, caplets, o cápsulas, y proporcionan las características físicas, perfiles de disolución y liberación del fármaco necesarios, como son requeridos por un experto con la experiencia física necesaria ordinaria en la materia. Por consiguiente, en una modalidad adicional, la presente invención se refiere al uso de cualquiera de las formulaciones anteriormente descritas, para la fabricación de tabletas farmacéuticas, caplets, o cápsulas, en particular para granulación, compresión directa, y granulación seca (formación de lodo o compactación con rodillo).
- 35 Las formulaciones son también particularmente útiles para la producción de tabletas, en especial tabletas comprimidas o tabletas directamente comprimidas.
- 40 En particular, las tabletas obtenidas con las formulaciones anteriormente descritas, tienen muy bajos problemas de fragilidad, muy buena resistencia al rompimiento, mejor robustez de fabricación, proporciones óptimas del grosor de la tableta al peso de la tableta (tabletas directamente comprimidas), menos agua en la formulación, en especial en la tableta directamente comprimida, buen tiempo de desintegración de la dispersión DT de acuerdo con la Farmacopea Británica de 1988, y buena calidad de la dispersión.
- 45 La presente invención involucra mezcla, granulación, y compresión. La elección de los grados de excipientes también tomaron en consideración el tamaño de partículas mantenido dentro de un intervalo que permite tener homogeneidad de la mezcla de polvo y uniformidad de contenido de los ingredientes activos. Previene la segregación de los polvos en la tolva durante la compresión. Las ventajas de utilizar la formulación de la invención, son que imparte posibilidad de compresión, cohesividad, y fluidez de la mezcla de polvo. En adición, la compresión proporciona un costo de producción unitario competitivo, vida de anaquel, elimina el calor y la humedad, permite la disociación de las partículas primarias, estabilidad física, y asegura la uniformidad de los tamaños de partículas.
- 50 Las ventajas descritas de las composiciones reivindicadas también son muy útiles, por ejemplo, para la compactación con rodillo o la granulación húmeda, la compresión y la compresión directa, o para llenar cápsulas.
- En el desarrollo de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente, la solicitante ha descubierto que las tabletas comprimidas, en especial las tabletas directamente comprimidas, son particularmente convenientes si:
- i) las partículas que comprenden al inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV tienen una distribución de tamaños de partículas de menos de 250 micras, de preferencia de entre 10 y 250 micras, y/o

ii) el contenido de agua de la tableta es menor al 10 % después de 1 semana a 25°C y con el 60 % de humedad relativa (RH).

5 También se describe una formulación farmacéutica o a una tableta comprimida como se describe en la presente, en donde la dispersión contiene partículas que comprenden un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, de preferencia LAF237, en forma libre o en forma de sal de adición de ácido, y en donde cuando menos el 60 %, de preferencia el 80 %, y de una manera muy preferible el 90 % de la distribución de tamaños de partículas en la tableta es menor a 250 micras, o de preferencia de entre 10 y 250 micras.

10 La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica o a una tableta comprimida como se describe en la presente, en donde la dispersión contiene partículas que comprenden un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, de preferencia LAF237, en forma libre o en forma de sal de adición de ácido, y en donde cuando menos el 60 %, de preferencia el 80 %, y de una manera muy preferible el 90 % de la distribución de tamaños de partículas en la tableta es mayor a 10 micras.

El término "en donde la metformina está en la forma de gránulos" significa que el inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV no está presente en los gránulos que contienen metformina.

15 El término "en donde cuando menos el 60 %, de preferencia el 80 %, y de una manera muy preferible el 90 %" significa cuando menos el 60 %, de preferencia cuando menos el 80 %, y de una manera muy preferible cuando menos el 90 %.

20 El término "en donde cuando menos el 25 %, de preferencia el 35 %, y de una manera muy preferible el 45 %" significa cuando menos el 25 %, de preferencia cuando menos el 35 %, y de una manera muy preferible cuando menos el 45 %.

25 SE describe adicionalmente una formulación farmacéutica o a una tableta comprimida como se describe en la presente, en donde la dispersión contiene partículas que comprenden un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, de preferencia LAF237, en forma libre o en forma de sal de adición de ácido, y en donde cuando menos el 25 %, de preferencia el 35 %, y de una manera muy preferible el 45 % de la distribución de tamaños de partículas en la tableta, es de entre 50 y 150 micras.

Se describe adicionalmente una formulación farmacéutica o a una tableta comprimida como se describe en la presente, en donde la dispersión contiene partículas que comprenden un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, de preferencia LAF237, en forma libre o en forma de sal de adición de ácido, y en donde:

30 i) cuando menos el 60 %, de preferencia el 80 %, y de una manera muy preferible el 90 % de la distribución de tamaños de partículas en la tableta, es menor a 250 micras, de preferencia de entre 10 y 250 micras,

ii) el contenido de agua de la tableta es menor al 10 % después de 1 semana a 25°C y con el 60 % de humedad relativa.

35 La formulación farmacéutica o a una tableta comprimida como se describe en la presente, en donde la dispersión contiene partículas que comprenden un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, de preferencia LAF237, en forma libre o en forma de sal de adición de ácido, y en donde:

i) cuando menos el 25 %, de preferencia el 35 %, y de una manera muy preferible el 45 % de la distribución de tamaños de partículas en la tableta, es de entre 50 y 150 micras,

40 ii) el contenido de agua de la tableta es menor al 10 % después de 1 semana a 25°C y con el 60 % de humedad relativa, o el contenido de agua de la tableta es menor al 5 % después de 1 semana a 25°C y con el 60 % de humedad relativa.

De preferencia, las partículas de dipeptidil-peptidasa IV, en especial las partículas de LAF237, comprenden más del 70 % del inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, más preferiblemente más del 90 % o del 95 %, y todavía de una manera más preferible más del 98 % del inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV.

45 De preferencia, las partículas de LAF237 comprenden más del 70 % de LAF237, más preferiblemente más del 90 % o del 95 %, y de una manera todavía muy preferible, más del 98 % de LAF237.

Se ha descubierto que la distribución de tamaños de partículas seleccionada del inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, en especial LAF237, es particularmente importante para proporcionar la mejor compactación de las tabletas.

50 Los excipientes preferidos con una distribución de tamaños de partículas adecuada, se pueden encontrar, por ejemplo, en *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (4ª Edición), Editado por Raymond C. Rowe – Editor: Science and Practice.

El tamaño de partículas del fármaco, por ejemplo el tamaño de partículas del LAF237, se controla mediante cristalización, secado y/o molienda/tamización (los ejemplos no limitantes se describen más adelante). El tamaño de

partículas también se puede triturar utilizando compactación con rodillo y molienda/tamización. La producción del tamaño de partículas correcto es bien conocida, y se describe en la técnica, tal como en "*Pharmaceutical dosage forms*: Volumen 2, 2ª Edición, Ed.: H. A. Lieberman, L. Lachman, J. B. Schwartz (Capítulo 3: REDUCCIÓN DE TAMAÑOS)".

- 5 El proceso para obtener el tamaño de partículas apropiado del LAF237 también se describe en la Solicitud de Patente Número WO 2005/067976, la cual se incorpora a la presente como referencia.

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

- 10 Estimación de distribución de tamaños de partículas mediante tamización analítica: La distribución de tamaños de partículas se mide utilizando el análisis de Tamiz, Espectroscopía de Correlación de Fotones, o difracción de láser (norma internacional ISO 13320-1), o zona de detección electrónica, obstrucción de luz, sedimentación, o microscopía, que son procedimientos bien conocidos por la persona experta en este campo. La tamización es uno de los métodos más antiguos para clasificar polvos mediante la distribución de tamaños de las partículas. Estos métodos son bien conocidos, y se describen en la técnica, tal como en cualquier libro de texto de química analítica, o en la Publicación de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), USP-NF (2004 - Capítulo 786 - (The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD)), que describe las normas en vigor de la US Food and Drug Administration (FDA). Las técnicas empleadas, por ejemplo, se describen en *Pharmaceutical dosage forms*: Volumen 2, 2ª Edición, Ed.: H. A. Lieberman, L. Lachman, J. B. Schwartz, que es un buen ejemplo. También menciona (página 187) métodos adicionales: Zona de detección electrónica, obstrucción de luz, permeación de aire, sedimentación en gas o líquido.

- 15 En una medición de tamaños de partículas de tamiz con chorro de aire, se inyecta aire hacia arriba, a través de un tamiz, desde una ranura giratoria, de tal manera que se fluidiza el material sobre el tamiz. Al mismo tiempo, se aplica una presión negativa al fondo del tamiz, que remueve las partículas finas hacia un dispositivo de recolección. Los análisis de tamaños y la determinación del tamaño de partícula promedio, se llevan a cabo mediante la remoción de las partículas desde el extremo fino de la distribución de tamaños, utilizando tamices individuales de una manera consecutiva. Ver también "*Particle Size Measurement*", 5ª Edición, página 178, Volumen 1; T. Allen, Chapman & Hall, Londres, Reino Unido, 1997, para mayores detalles sobre esto. Para una persona experta en la materia, por lo tanto, la medición de tamaños como tal es de un carácter convencional.

- 25 El contenido de agua de la tableta se puede medir utilizando el método de pérdida al secarse, o el método de Karl-Fischer, que son métodos bien conocidos por la persona experta en este campo (por ejemplo, se puede medir el contenido de agua mediante pérdida al secarse por termogrametría). Estos métodos son bien conocidos y se describen en la técnica, tal 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 USP-NF de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) (2004), que describe las normas en vigor de la US Food and Drug Administration (FDA) (2004 – USP - Capítulo 921).

Esta invención proporciona en particular una tableta comprimida o una tableta directamente comprimida, la cual se puede dispersar en agua dentro de un período de 15 a 50 minutos, o de 20 a 45 minutos, para proporcionar una dispersión que es capaz de pasar a través de una malla de tamiz con una abertura de malla de 710 micras, de acuerdo con la prueba de la Farmacopea Británica definida en la presente para tabletas dispersables.

- 40 Una tableta de acuerdo con la invención, así como es rápidamente dispersable en agua, tiene la ventaja adicional de que satisface la prueba de la Farmacopea Británica (B.P.) para tabletas dispersables con respecto a los tiempos de dispersión y a la calidad de la dispersión (es decir, el paso a través de una malla de 710 micras).

De preferencia, el tiempo de dispersión de una tableta de acuerdo con la invención es menor a 15 minutos, más preferiblemente es menor a 12 minutos, y de una manera muy preferible es menor a 10 minutos.

- 45 Una ventaja adicional de las tabletas de acuerdo con la invención, es que, debido a que se forma una dispersión relativamente fina, la tableta tendrá un tiempo de disolución más bajo, y por lo tanto, el fármaco puede ser absorbido en la corriente sanguínea mucho más rápido. Adicionalmente, los rápidos tiempos de dispersión y las dispersiones relativamente finas obtenidas con las tabletas de acuerdo con la invención, también son convenientes para las tabletas que se deben tragar. Por consiguiente, las tabletas de conformidad con la invención se pueden presentar tanto para dispersión en agua como también para tragarse directamente. Las tabletas de acuerdo con la invención que se pretendan para tragarse de preferencia se recubren con película para ayudar a tragar.

También se describe una formulación farmacéutica o a una tableta comprimida como se describe en la presente, en donde:

- 55 i) entre 0 y 45 minutos, se libera del 90 al 99.5 % de LAF237, y
ii) entre 10 y 45 minutos, se libera del 70 al 99 % de metformina.

Se utiliza el método de Paletas (Paddle) para medir la velocidad de disolución del fármaco (porcentaje de liberación), con 1000 mililitros de HCl 0.01N. Estos métodos son bien conocidos y se describen en la técnica, tal como en cualquier libro de texto de química analítica, o en la Publicación USP-NF de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) (2004 - Capítulo 711), que describe las normas en vigor de la US Food and Drug Administration (FDA).

- 5 Se proporciona un proceso para preparar una formulación farmacéutica, el cual comprende un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, de preferencia LAF237, o sales farmacéuticas del mismo, y metformina o sales farmacéuticas de la misma, el cual comprende:
- i) granular metformina y un aglutinante;
 - ii) secar los gránulos que contienen metformina y el aglutinante;
- 10 iii) mezclar la sustancia de fármaco del inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, de preferencia LAF237, con los gránulos que contienen metformina y el aglutinante,
- iv) opcionalmente se mezcla un lubricante, por ejemplo estearato de magnesio, con la mezcla obtenida en el paso iii).
- 15 También se proporciona un proceso para la preparación de una tableta farmacéutica que comprende un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, de preferencia LAF237, o sales farmacéuticas del mismo, y metformina o sales farmacéuticas de la misma, el cual comprende:
- i) granular metformina y un aglutinante;
 - ii) secar los gránulos que contienen metformina y el aglutinante;
 - iii) mezclar la sustancia de fármaco del inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, de preferencia LAF237, con los gránulos que contienen metformina y el aglutinante,
 - iv) opcionalmente se mezcla un lubricante, por ejemplo estearato de magnesio, con la mezcla obtenida en el paso iii),
 - v) comprimir la mezcla resultante para formar tabletas en una forma de dosificación unitaria.
- 20 La mezcla resultante está en la forma de un polvo para la formación de tabletas, que se puede comprimir en una tableta.
- 25 El nivel de humedad final de la granulación después del secado (LOD) también puede ser crítico en la obtención de propiedades de compactación y flujo adecuados de la granulación húmeda de metformina (si la pérdida al secarse (LOD) es demasiado baja, las propiedades de compactación y la fragilidad de la tableta son pobres, mientras que si la pérdida al secarse es demasiado alta, la granulación causará un recogimiento significativo y/o empezará a formar agregados y a restringir el flujo de polvo). La pérdida al secarse objetiva propuesta es de aproximadamente el 2 % (un intervalo del 0.5 al 3.5 %, de preferencia un intervalo del 1.5 al 2.4 %).
- 30 Por consiguiente, en una modalidad preferida durante el paso ii), los gránulos se secan hasta una pérdida al secarse (LOD) del 0.5 al 3.5 %, de preferencia del 1.5 al 2.4 %. (LOD: Pérdida al Secarse (método definido en la USP)).
- De una manera preferible, la granulación del paso i) es una granulación húmeda o una granulación de fusión.
- 35 Se han observado buenos resultados inesperados si la metformina y el aglutinante se granulan mediante la granulación de fusión (paso i)). Las formulaciones o tabletas finales obtenidas exhiben las ventajas descritas en la presente, por ejemplo una mejor dureza, baja fragilidad, buena posibilidad de compactación, disolución, y estabilidad.
- 40 Por consiguiente, en un aspecto preferido, se mezclan la metformina y el aglutinante, y la mezcla se pasa a través de una extrusora para la granulación húmeda.
- De una manera preferible, la extrusora se establece entre 140°C y 220°C, o entre 155°C y 205°C, o entre 170°C y 190°C en la zona de mezcla.
- De preferencia, el paso de compresión v) es una compresión directa de la mezcla resultante de los pasos iii) o iv).
- En las modalidades adicionales, los procesos anteriormente descritos pueden comprender:
- 45 - Un paso i) con el objeto de que al final del paso ii) la metformina esté en la forma de gránulos que comprendan entre el 1 y el 25 %, o entre el 1 y el 20 %, de preferencia entre el 1 y el 20 %, más preferiblemente entre el 3 y el 13 %, entre el 4.9 y el 12 %, o entre el 7.5 y el 10.5 %, o entre el 7.5 y el 17.5 %, o entre el 12.5 y el 17.5 % en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable.

- Un paso i) en donde se agregue a la mezcla que se vaya a componer, cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional, tal como un diluyente o un desintegrante. De preferencia, los excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales no representan más del 25 %, de preferencia menos del 17.5 % o del 15 % en peso, sobre una base de peso seco, del peso de los gránulos.
- 5 - Un paso iii) en donde se agregue a la mezcla que se vaya a componer, cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional, tal como un diluyente o un desintegrante.
- Se aplica un paso de recubrimiento adicional al núcleo comprimido resultante (tableta).
- Los núcleos comprimidos opcionalmente se secan hasta una pérdida al secarse (LOD) de <1 %, de preferencia <0.5 %, antes del recubrimiento de la tableta.
- 10 El inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV preferido es LAF237; los diluyentes preferidos son celulosa microcristalina o lactosa, o de preferencia una combinación de celulosa microcristalina y lactosa; el desintegrante preferido es glicolato de almidón de sodio; y el lubricante preferido es estearato de magnesio.
- Antes del paso (1), de preferencia se aplica un paso de tamización a la formulación para deshacer básicamente los grumos, es decir, para deshacerse de cualesquiera aglomerados/tortas. Antes del paso (3), de preferencia se aplica un paso de tamización al LAF237, antes de añadirse a los gránulos de metformina.
- 15 En otra modalidad, la presente invención cubre una cápsula que comprende las composiciones farmacéuticas anteriormente descritas.
- El producto final se prepara en la forma de tabletas, cápsulas, o similares, mediante el empleo de maquinaria de formación de tabletas convencional o similar.
- 20 Una tableta obtenida mediante uno de los procesos descritos en la presente, que tiene una dureza comprendida entre 14 kp y 30 kp, a una fuerza de compresión de 15 kN, y/o una fragilidad de entre el 0.5 % y el 0.18 %, a una fuerza de compresión de 15 a 20 kN.
- El inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV es 1-[3-hidroxi-adamant-1-ilamino]-acetil-pirrolidin-2(S)-carbonitrilo (LAF237 o vildagliptina), o una sal farmacéutica del mismo.
- 25 La dosificación de la (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)-amino]-acetil-2-ciano-pirrolidina (vildagliptina) de preferencia es de entre 10 y 150 miligramos al día, más preferiblemente de entre 25 y 150 miligramos, o de entre 50 y 100 miligramos, o de entre 25 y 100 miligramos al día. Los ejemplos preferidos de la dosificación oral diaria son de 25, 30, 35, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, ó 100 miligramos. La aplicación del ingrediente activo puede presentarse hasta tres veces al día, de preferencia una o dos veces al día.
- 30 Las glitazonas que se pueden combinar con la formulación de la invención en la forma de una combinación triple, son bien conocidas en la materia, y se describen en muchas publicaciones.
- Las glitazonas en desarrollo son AZ242 (AstraZeneca) fase 2; KRP-297 (Kyorin, concedido en licencia a Merck) fase 1-2; MCC-555 (Mitsubishi Chemicals, concedido en licencia a J&J) fase 2; JTT-501 (Japan Tobacco, concedido en licencia a Pharmacia) fase 2.
- 35 Las glitazonas 5-[[4-(2-5-etil-2-piridil)-etoxi]-fenil]-metil]-tiazolidina-2-diona (pioglitazona, Patente Europea Número EP 0 193 256 A1), 5-[[4-(3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzo-piran-2-il)-metoxi]-fenil]-metil]-tiazolidina-2,4-diona (troglitazona, Patente Europea Número EP 0 139 421), (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)-metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona, Patente Europea Número EP 0 207 605 B1), 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluoro-metil-bencil)-benzamida (KRP297, Patente Japonesa Número 10087641-A), 5-[6-(2-fluoro-benciloxi)-naftalen-2-il-metil]-tiazolidina-2,4-diona (MCC555, Patente Europea Número EP 0 604 983 B1), 5-[[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]-metil]-tiazolidina-2,4-diona (darglitazona, Patente Europea Número EP 0 332 332), 5-(2-naftil-sulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4,997,948), 5-[[4-(1-metil-ciclohexil)-metoxi]-fenil]-metil]-tiazolidina-2,4-diona (ciglitazona, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4,287,200), se dan a conocer en cada caso de una manera genérica y específica en los documentos citados entre paréntesis adelante de cada sustancia, en cada caso en particular en las reivindicaciones de los compuestos y en los productos finales de los ejemplos de procesamiento, se incorporan mediante la presente el asunto objeto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas, y las reivindicaciones, en la presente solicitud por referencia a estas publicaciones. La preparación de DRF2189 y de la 5-[[4-(2-(2,3-dihidro-indol-1-il)-etoxi)-fenil]-metil]-tiazolidina-2,4-diona, se describe en B. B. Lohray y colaboradores, *J. Med. Chem.* 1998, 41, 1619-1630; Ejemplos 2d y 3g en las páginas 1627 y 1628. La preparación de la 5-[3-(4-cloro-fenil)]-2-propinil]-5-fenil-sulfonil]-tiazolidina-2,4-diona y de los otros compuestos en donde A es fenil-etinilo mencionados en la presente, se puede llevar a cabo de acuerdo con los métodos descritos en J. Wrobel y colaboradores, *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 1084-1091.
- 50

En particular, MCC555 se puede formular como se da a conocer en la página 49, líneas 30 a 45, de la Patente

5 Europea Número EP 0 604 983 B1; la englitazona como se da a conocer de la página 6, línea 52, a la página 7, línea 6, o de una manera análoga a los Ejemplos 27 ó 28 en la página 24 de la Patente Europea Número EP 0 207 605 B1; y la darglitazona y la 5-[4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi]]-bencil]-tiazolidina-2,4-diona (BM-13.1246), se pueden formular como se da a conocer en la página 8, línea 42 a línea 54 de la Patente Europea Número EP 0 332 332 B1. AY-31637 se puede administrar como se da a conocer en la columna 4, líneas 32 a 51 de la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4,997,948, y la rosiglitazona como se da a conocer en la página 9, líneas 32 a 40 de la Patente Europea Número EP 0 306 228 A1, la última de preferencia como su sal de maleato. La rosiglitazona se puede administrar en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada AVANDIA^{MR}. La troglitazona se puede administrar en la forma como se comercia, por ejemplo bajo las marcas comerciales registradas ReZulin^{MR}, PRELAY^{MR}, ROMOZIN^{MR} (en el Reino Unido), o NOSCAL^{MR} (en Japón). La pioglitazona se puede administrar como se da a conocer en el Ejemplo 2 de la Patente Europea Número EP 0 193 256 A1, de preferencia en la forma de la sal de monoclóhidrato. Correspondiendo con las necesidades del paciente individual, es posible administrar pioglitazona en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ACTOS^{MR}. Por ejemplo, la ciglitazona se puede formular como se da a conocer en el Ejemplo 13 de la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4,287,200.

20 Para la administración de una glitazona a un paciente diabético adulto (peso corporal: 50 kilogramos), por ejemplo, la dosis por día normalmente es de 0.01 a 1,000 miligramos, de preferencia de 0.1 a 500 miligramos. Esta dosis se puede administrar de una a varias veces al día. En especial, cuando se emplea clorhidrato de pioglitazona como el sensibilizante a la insulina, la dosis de clorhidrato de pioglitazona al día es usualmente de 7.5 a 60 miligramos, de preferencia de 15 a 45 miligramos. Cuando se emplea troglitazona como el sensibilizante a la insulina, la dosis de troglitazona al día normalmente es de 100 a 1,000 miligramos, de preferencia de 200 a 600 miligramos. Cuando se emplea rosiglitazona (o su maleato) como el sensibilizante a la insulina, la dosis de rosiglitazona al día normalmente es de 1 a 12 miligramos, de preferencia de 2 a 12 miligramos.

25 La glitazona de preferencia es pioglitazona, clorhidrato de pioglitazona, troglitazona, o rosiglitazona (o su sal de maleato), en especial preferiblemente clorhidrato de pioglitazona.

30 La dosis de ACTOS® (pioglitazona) no debe exceder de 45 miligramos una vez al día en monoterapia o en combinación con sulfonil-urea, metformina, o insulina. ACTOS en combinación con metformina se puede iniciar en 15 miligramos o en 30 miligramos una vez al día. La dosis de metformina actual se puede continuar después de iniciar la terapia con ACTOS. Es poco probable que la dosis de metformina requiera de un ajuste debido a hipoglucemia durante la terapia de combinación con ACTOS. ACTOS está disponible en tabletas de 15 miligramos, de 30 miligramos, y de 45 miligramos.

35 AVANDIA® (rosiglitazona) se puede administrar ya sea en una dosis inicial de 4 miligramos como una sola dosis diaria, o se puede dividir y administrarse en la mañana y en la noche. Para los pacientes que respondan inadecuadamente en seguida de 8 a 12 semanas de tratamiento, como se determine por la reducción en la FPG, la dosis se puede incrementar hasta 8 miligramos al día como una monoterapia, o en combinación con metformina. La dosis de AVANDIA no debe exceder de 8 miligramos al día como una sola dosis, o divididos dos veces al día. AVANDIA está disponible en tabletas de 2 miligramos, de 4 miligramos, y de 8 miligramos.

40 La dosificación de la terapia anti-diabética con metformina se debe individualizar con base en la efectividad y tolerabilidad, mientras que no exceda la máxima dosis diaria recomendada de metformina, que es de 2,000 miligramos. La metformina se ha prescrito ampliamente para disminuir la glucosa en sangre en los pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina, y se comercia en concentraciones de 500, 750, 850, y 1,000 miligramos. Sin embargo, debido a que es un fármaco de corta acción, la metformina requiere de una dosificación dos veces al día o tres veces al día (2 a 3 tabletas de 500 a 850 miligramos/día, o 1,000 miligramos dos veces al día con los alimentos). De una manera preferible, la dosificación utilizada en la presente invención es de entre 250 y 2,000 miligramos, de preferencia de entre 250 y 1,000 miligramos. Una composición farmacéutica, tableta o cápsula de acuerdo con la invención descrita en la presente, la cual comprende 250 miligramos, 500 miligramos, 850 miligramos, ó 1,000 miligramos de metformina o una sal farmacéutica de la misma.

También se describe una tableta o formulación de la invención, en donde los ingredientes activos consisten en:

- 50 i) de 50 a 2,000 miligramos de metformina, de preferencia de 250 a 1,000 miligramos de metformina,
ii) de 25 a 100 miligramos de in inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, de preferencia vildagliptina.

La presente invención también se refiere a una forma de dosificación unitaria farmacéutica, de preferencia una tableta o cápsula, la cual comprende una formulación de la invención, y en donde los ingredientes activos consisten en:

- 55 i) de 50 a 2,000 miligramos de metformina, de preferencia de 250 a 1,000 miligramos de metformina,
ii) de 25 a 100 miligramos de in inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, de preferencia vildagliptina, preferiblemente de 25 a 50 miligramos de vildagliptina.

Se describe adicionalmente una forma de dosificación unitaria farmacéutica, de preferencia una tableta o cápsula, la cual comprende una formulación de la invención, y en donde los ingredientes activos consisten en:

- i) 25 miligramos de vildagliptina y 250 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
- 5 ii) 25 miligramos de vildagliptina y 500 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
- iii) 25 miligramos de vildagliptina y 850 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
- 10 iv) 25 miligramos de vildagliptina y 1,000 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
- v) 50 miligramos de vildagliptina y 500 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
- vi) 50 miligramos de vildagliptina y 850 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
- 15 vii) 50 miligramos de vildagliptina y 1,000 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas.

También se describe una formulación o tableta, en donde:

- a) los ingredientes activos consisten en:
 - 20 i) 25 miligramos de vildagliptina y 250 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
 - ii) 25 miligramos de vildagliptina y 500 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
 - iii) 25 miligramos de vildagliptina y 850 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
 - 25 iv) 25 miligramos de vildagliptina y 1,000 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
 - v) 50 miligramos de vildagliptina y 500 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
 - 30 vi) 50 miligramos de vildagliptina y 850 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
 - vii) 50 miligramos de vildagliptina y 1,000 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas, y
- b) la metformina está en la forma de gránulos que comprenden entre el 1 y el 25 % de un aglutinante (del 1 al 25 % del peso del gránulo, sobre una base de peso seco), entre el 1 y el 20 % de un aglutinante, o entre el 7.5 y el 17.5 % de un aglutinante,
- 35 c) la composición o tableta comprende entre el 50 y el 98 %, entre el 50 % y el 96 %, entre el 60 % y el 98 %, entre el 60 % y el 96 %, o entre el 70 y el 98 %, entre el 70 % y el 96 %, entre el 80 y el 98 %, o entre el 80 y el 96 % en peso, sobre una base de peso seco de los ingredientes activos,
- 40 d) la composición opcionalmente comprende cuando menos un excipiente adicional, tal como entre el 0.1 % y el 2 % de estearato de magnesio.

También se describe una forma de dosificación unitaria farmacéutica, de preferencia una tableta o cápsula, la cual comprende una formulación descrita aquí, y en donde los ingredientes activos consisten en:

- i) entre 50 y 2,000 miligramos de metformina, de preferencia entre 250 y 1,000 miligramos de metformina,
- 45 ii) entre 25 y 100 miligramos de un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, de preferencia vildagliptina, preferiblemente entre 25 y 50 miligramos de vildagliptina, y
- iii) entre 2 y 50 miligramos de una glitazona, de preferencia entre 2 y 8 miligramos de rosiglitazona, o de 15 a 45 miligramos de pioglitazona.

También se describe una tableta, en donde:

- la dureza de la tableta está comprendida entre 60 y 340N,
- la fragilidad de la tableta es menor al 0.8 %, y
- el grosor de la tableta está comprendido entre 4.5 y 8.3 milímetros.

5 También se describe una tableta, en donde:

- la dureza de la tableta está comprendida entre 60 y 340N,
- la fragilidad de la tableta es menor al 0.8 %, y
- el grosor de la tableta está comprendido entre 4.5 y 8.3 milímetros, y
- cuando menos el 70 % de la vildagliptina se disuelve dentro de 30 minutos,

10 - cuando menos el 80 % del HCl de metformina se disuelve dentro de 45 minutos, mediante el empleo del método de Paletas (Paddle).

La tableta o formulación comprende metformina en la forma de su sal de HCl.

15 Cualquiera de las composiciones o tabletas descritas en la presente, las cuales comprenden entre el 50 y el 98 %, entre el 50 % y el 96 %, entre el 60 % y el 98 %, entre el 60 % y el 96 %, o entre el 70 y el 98 %, entre el 70 % y el 96 %, o entre el 80 y el 98 %, o entre el 80 y el 96 % en peso, sobre una base de peso seco de los ingredientes activos, en donde los ingredientes activos consisten en vildagliptina y metformina, o en cada caso una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

20 También se describe el uso de las formulaciones, cápsulas, tabletas, tabletas comprimidas, tabletas directamente comprimidas descritas en la presente, para el tratamiento de condiciones, tales como diabetes mellitus no dependiente de insulina, artritis, obesidad, trasplante de aloinjerto, osteoporosis por calcitonina, insuficiencia cardíaca, metabolismo deteriorado de la glucosa, IGT (Tolerancia Deteriorada a la Glucosa), enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer y de Parkinson, hiperlipidemia moduladora, condiciones moduladoras asociadas con hiperlipidemia o para reducir los niveles de VLDL, LDL, y Lp(a), enfermedades cardiovasculares o renales, por ejemplo cardiomiopatía diabética, hipertrofia de ventrículo izquierdo o derecho,

25 engrosamiento medial hipertrófico en las arterias y/o en los vasos mayores, hipertrofia de la vasculatura mesentérica, hipertrofia mesangial, trastornos neurodegenerativos y trastornos cognoscitivos, para producir un efecto sedante o ansiolítico, para atenuar los cambios catabólicos post-quirúrgicos y las respuestas hormonales a la tensión, para reducir la mortalidad y patología después de infarto de miocardio, el tratamiento de condiciones relacionadas con los efectos anteriores que puedan ser mediadas por los niveles de GLP-1 y/o GLP-2.

30 Esta invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1: Proceso de Fabricación

Debido al endurecimiento de la sustancia de fármaco de metformina durante el almacenamiento, se requiere un proceso de descompactación utilizando un molino oscilatorio (Frewitt) adaptado con una malla de 1.68 milímetros. La metformina se premezcla entonces con HPC-EXF (EXF: designación de grado del fabricante (Aqualon) para la

35 viscosidad y el tamaño de partículas, x = extrafino. HF = ningún significado salvo la designación de viscosidad que se puede comparar con otros grados HPC: HF, GF, LF, EF) durante 1 a 2 minutos en una mezcladora de alto esfuerzo cortante. Se bombea una solución de hidroxipropil-celulosa al 9 % (peso/peso) en el granulador de alto esfuerzo cortante a una velocidad fija (4 minutos), hasta que se formen los gránulos adecuados (cantidad total de agua de aproximadamente el 7 %). Entonces la granulación se seca en una secadora de lecho fluido hasta una LOD (pérdida al secarse) final de aproximadamente el 2 % (intervalo del 1.5 al 2.4 %). La granulación seca se pasa a través de un molino Fitzmill (adaptado con una malla de 0.078 pulgadas o 2 milímetros), o bien de un oscilador Frewitt (adaptado con una malla de 1.68 milímetros). La sustancia de fármaco de LAF237 se pasa a través de una malla manual de 1 milímetro, y se mezcla con la granulación de metformina molida por 300 rotaciones en una mezcladora de bandeja. También se pasa el estearato de magnesio a través de una malla manual de 1 milímetro, y se incorpora con la mezcla de metformina/LAF por 60 rotaciones. Entonces la mezcla se comprime en una prensa de tabletas giratoria. Los núcleos comprimidos se secan hasta una LOD (pérdida al secarse) de <0.5 % antes del recubrimiento de las tabletas. Se aplica un peso del recubrimiento de aproximadamente 5 miligramos/centímetro cuadrado durante el proceso de recubrimiento.

50 Parámetros del proceso empleados para fabricar los lotes de las formulaciones descritas en la presente, que comprenden lotes de núcleos de Metformina:LAF237 en proporciones de 5:1, 10:1, 20:1, y 40:1.

ES 2 377 572 T3

Pasos del proceso de fabricación	Parámetro del proceso	Punto establecido (intervalo)
Pre-mezcla	Tiempo	2 minutos
Molienda	Tamaño de malla	1.68 ó 2.0 mm
Granulación + (metformina + aglutinante)	Cantidad de agua	7% de cantidad de granulación
	Velocidad de adición	4 minutos (~200ml/min)
	Tiempo de amasado	2 minutos después de la adición de agua
	Velocidad de aspa/picadora	Baja (posición 1)
Mezcla (LAF237 + (metformina + aglutinante) gránulos	Tiempo (número de rotaciones)	15 minutos (300 rotaciones)

(continuación)

Pasos del proceso de fabricación	Parámetro del proceso	Punto establecido (intervalo)
Tamización	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
	Fuerza de compresión	10 - 23 kN

5 Descripción del equipo de fabricación utilizado para el desarrollo de la formulación descrita en la presente.

Equipo	Tamaño/Modelo	Operación de Unidad
Oscilador	Frewitt	Tamización/ descompactación
Mezcladora de alto esfuerzo cortante	Collette Gral de 25 litros	Granulación
Secadora por convección	Lecho fluido GPCG5	Secado
Molino convencional de martillo	Fitzmill	Tamización
Mezcladora de bandeja o recipiente	recipiente de 10 y 25 litros	Mezcla
Prensa de tabletas	Manesty Beta	Formación de tabletas
Bandeja de recubrimiento perforada	Compulab	Recubrimiento

Tamaños de lotes probados.

El tamaño de lote para los lotes de exploración fue típicamente de <1.0 kilogramos. Durante el desarrollo de la formulación, la granulación húmeda se llevó a cabo en una mezcladora Collette Gral de 25 litros con tamaños de lotes en el intervalo de 3.0 a 6.0 kilogramos.

5 Declaración sobre el potencial para escalar y la robustez del proceso final.

Todos los procesos incorporados con la fabricación de la granulación húmeda de metformina y el proceso de secado, así como la mezcla, compresión y recubrimiento, son procesos convencionales y utilizan equipo estándar. El punto final del proceso de secado de la FBD (secadora de lecho fluido) (1.5 - 2.4 %) LOD (pérdida al secarse).

10 Debido a que el nivel de humedad de la granulación seca podría tener un impacto significativo sobre las propiedades de la formación de tabletas, todas las granulaciones de preferencia se preparan utilizando una mezcladora KG5, y se secan en un horno hasta una LOD (pérdida al secarse) de aproximadamente el 2 % (intervalo preferido del 1.5 al 2.4 %).

Proceso de fabricación: Alternativo.

15 Paso 1: Se tamizan la metformina y la hidroxipropil-celulosa a través de una malla de 1,700 micras. Se colocan los ingredientes tamizados en una mezcladora de difusión, y se premezclan a 20 revoluciones por minuto por 200 rotaciones.

Paso 2: Se pasa la mezcla a través de una extrusora de doble tornillo establecida a 180°C (en la zona de mezcla) - granulación de fusión.

Paso 3: Se tamiza la granulación a través de una malla de 500 micras utilizando un Frewitt (peso de molienda).

20 Paso 4: Se tamiza el LAF237 a través de una malla de 500 micras, y se mezcla con la granulación del paso 3, a 20 revoluciones por minuto por 300 rotaciones.

Paso 5: Se tamiza el estearato de magnesio a través de una malla de 1,000 micras, y se mezcla a 20 revoluciones por minuto por 60 rotaciones.

Paso 6: Compresión de la composición resultante.

25 Paso 7: Recubrimiento de película.

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

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje (peso/peso)</u>	<u>Cantidad por tableta (mg)</u>
Fase Interna		
HCl de metformina		1000
Hidroxipropil-celulosa		99
Fase Externa		
Estearato de magnesio		11
Vildagliptina		50
Total		1160

30 Los ingredientes de la fase interna, es decir, clorhidrato de metformina, e hidroxipropil-celulosa disponible como KLUCEL EXF de Hercules Chemical Co. (Wilmington, Delaware), se combinan y se mezclan en una mezcladora de bandeja por aproximadamente 200 rotaciones. La mezcla se introduce en la sección de alimentación, o tolva, de una extrusora de doble tornillo. Una extrusora de doble tornillo adecuada es la extrusora de doble tornillo farmacéutica PRISM de 16 milímetros disponible en Thermo Electron Corp. (Waltham, Massachusetts).

Localizado en el extremo de la extrusora de doble tornillo está un troquel con un agujero de aproximadamente 3 milímetros. La extrusora de doble tornillo se configura con cinco zonas o secciones de barril individuales, que se

5 pueden ajustar independientemente a diferentes parámetros. Empezando a partir de la tolva hacia el troquel, se calientan las zonas 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 de la temperatura de fusión del clorhidrato de metformina, que es de aproximadamente 232°C. La velocidad del tornillo se establece en 150 revoluciones por minuto, pero puede ser tan alta como de 400 revoluciones por minuto, y la velocidad de alimentación volumétrica se ajusta para suministrar entre aproximadamente 30 y 45 gramos de material por minuto. La velocidad de producción se puede ajustar desde 4 gramos/minuto hasta 80 gramos/minuto.

10 El extrudado, o los gránulos, desde la extrusora, se enfrían entonces a temperatura ambiente, permitiéndoles reposar de aproximadamente quince a veinte minutos. Los gránulos enfriados se tamizan subsecuentemente a través de una malla de 500 micras (es decir, una malla de 1 milímetro).

15 Para la fase externa, se tamiza el estearato de magnesio a través de una malla de 1,000 micras, y primero se pasa la sustancia de fármaco de vildagliptina a través de una malla de 500 micras. Luego se mezcla la vildagliptina con los gránulos obtenidos utilizando una mezcladora de bandeja adecuada por aproximadamente 150 ó 300 rotaciones. El estearato de magnesio se incorpora con la mezcla resultante por 50 ó 70 rotaciones. La mezcla final resultante se comprime en tabletas utilizando una prensa de tabletas giratoria convencional (Manesty Beta Press) empleando una fuerza de compresión en el intervalo de entre 6 kN y 25 kN. Las tabletas resultantes son monolíticas y tienen una dureza en el intervalo de 5 kP a 35 kP. Las tabletas que tenían una dureza en el intervalo de 15 kP a 35 kP dieron como resultado una fragilidad aceptable de menos del 1.0 % en peso/peso después de 500 caídas.

20 Más aún, estas tabletas tienen un tiempo de desintegración menor o igual a veinte minutos con los discos a 37°C en HCl 0.1 N.

Ejemplo 2:

A. Resumen de las pruebas de compatibilidad extendidas.

25 Se condujo el estudio de compatibilidad de excipientes de las formulaciones descritas en la presente, con excipientes convencionales, a 50°C/75% RH (abierto) durante 4 semanas. Basándose en los resultados de compatibilidad, los datos indican que las formulaciones y tabletas descritas en la presente proporcionan menos degradación de la metformina o LAF237.

B. Protocolo de estabilidad.

30 Se condujeron estudios de estabilidad a 25°C/60% RH, 30°C/65% RH, y 40°C/75% RH, en botellas de HDPE (polietileno de alta densidad) selladas por inducción, con desecante, y a 40°C/75% RH abierto, sin desecante (Abierto). Las condiciones de estabilidad en diferentes puntos del tiempo han demostrado un mejor resultado con las formulaciones y tabletas descritas en la presente.

RH = humedad relativa.

(a) Tabla i) Condiciones de estabilidad al almacenamiento de formulación de exploración.

Condiciones de Almacenamiento

Intervalo	25°C/60%RH	30°C/65%RH	40°C/75%RH	40°C/75%RH, Abierto
3W				X
6W			X	X
3M	X		X	
6M	X			

35

(b) Tabla ii) Condiciones de estabilidad al almacenamiento de serie de granulación de fusión y de baja humedad.

Condiciones de Almacenamiento

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

[] = prueba opcional.

5 Resultados de estabilidad: Se ha obtenido una buena estabilidad con las formulaciones y tabletas descritas en la presente.

Estabilidad de formulaciones de la serie de baja humedad, proporción de Met:LAF = 40:1

(Metformina directamente comprimida) (Material previamente granulado vendido como "grado nuevo" para la compresión directa en tabletas) + LAF237 (granulación con solvente), da como resultado una degradación total de LAF237 del 2.9 % en las condiciones de almacenamiento cerradas de 40°C/75% RH + 6 semanas.

10 (Metformina granulada en agua con el 6.6 % de hidroxipropilcelulosa) + LAF237 (granulación con solvente) (formulación reivindicada), da como resultado una degradación total de LAF237 del 0.9 % en las condiciones de almacenamiento cerradas de 40°C/75% RH + 6 semanas.

15 Co-granulación de (metformina + LAF237) con el 6.6 % de hidroxipropilcelulosa, da como resultado una degradación total de LAF237 del 6.6 % en las condiciones de almacenamiento cerradas de 40°C/75% RH + 6 semanas.

Adicionalmente, la solicitante ha probado muchas otras formulaciones, y ha descubierto que una formulación (por ejemplo, una tableta en una forma de dosificación unitaria), comprendiendo un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV y metformina, y con una alta carga de fármaco, proporciona mejores resultados de estabilidad, en especial si está presente un aglutinante, de preferencia si está presente la hidroxipropilcelulosa.

20 C. Condiciones de prueba para la velocidad de disolución.

El método que se seleccionó se basó en los resultados de los estudios de desarrollo del método anterior, que muestra perfiles de liberación similares de la Metformina y el LAF237 a diferentes pHs (regulador de HCl 0.1N, pH de 4.5 y pH de 6.8), así como a partir de las paletas o canastas (50 y 100 revoluciones por minuto).

Aparato USP: I (Canastas)

25 Velocidad de Rotación: 100 rpm

Medio de Disolución: HCl 0.01 N, desgasificado

Volumen: 900 ml

30 La disolución se llevó a cabo (n = 3) solamente para las muestras iniciales. La disolución sobre las muestras de estabilidad ha mostrado buenos resultados con las formulaciones y tabletas descritas en la presente. Se han satisfecho los requerimientos de la velocidad de disolución.

3. Composiciones:

Los ejemplos de las composiciones para todas las concentraciones de dosificación se enlistan en la Tabla 3-1 a la Tabla 3-6.

35 Tabla 3-1. Composición en una proporción de 5:1 para tabletas recubiertas de película de 250/50 miligramos de Met/LAF.

ES 2 377 572 T3

Componente	Cantidad por tableta (mg)	Peso por peso (%)
LAF237	50.0	15.3
Metformina HCl	250.0	76.3
Hidroxipropilcelulosa (Klucel® EXF)	24.7*	7.6
Estearato de magnesio	2.9	0.9
Peso total del núcleo	328.0	100.0
Recubrimiento de película Premezcla Opadry*	13.1	4.0

(continuación)

Componente	Cantidad por tableta (mg)	Peso por peso (%)
Agua purificada, USP	c.s. ^a	
Peso total de la tableta recubierta de película	341.0	
LAF237	50.0	15.24
Metformina HCl	250.0	76.22
Hidroxipropilcelulosa (Klucel® EXF)	24.75*	7.6
Estearato 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 de la tableta recubierta de película	340.0	

ES 2 377 572 T3

^a Se remueve durante el procesamiento.

* 9 % (peso/peso) calculado basándose en la cantidad total de HCl de metformina e hidroxi-propil-celulosa.

5 Tabla 3-2.Composición en una proporción de 10:1 para tabletas recubiertas de película de 250/25 miligramos y de 500/50 miligramos de Met/LAF.

Componente	250/50 mg cant. por tableta(mg)	250/50 mg peso por peso (%)	500/50 mg cant. por tableta(mg)	500/50 mg peso por peso (%)
LAF237	50.0	8.3	50.0	8.2
Metformina HCl	250.0	82.7	500.0	82.7
Hidroxi-propil-celulosa (Kucel®EXF)	24.7*	8.2	49.5*	8.2
Estearato 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	
Peso total de la tableta recubierta de película	315.0		629.0	
LAF237	50.0	15.24	50.0	8.25
Metformina HCl	250.0	76.22	500.0	82.51
Hidroxi-propil-celulosa (Klucel®EXF)	24.75*	7.55	49.5*	8.17
Estearato 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

ES 2 377 572 T3

(continuación)

Componente	250/50 mg cant. por tableta(mg)	250/50 mg peso por peso (%)	500/50 mg cant. por tableta(mg)	500/50 mg peso por peso (%)
Agua purificada, USP	c.s. ^a		c.s. ^a	
Peso total de la tableta recubierta de película	340.0		624.0	

^a Se remueve durante el procesamiento.

5 * 9 % (peso/peso) calculado basándose en la cantidad total de HCl de Metformina e Hidroxipropil-celulosa.

Tabla 3-3. Composición en una proporción de 17:1 para tabletas recubiertas de película de 850/50 miligramos de Met/LAF.

Componente	Cantidad por tableta (mg)	Peso por peso (%)
LAF237	50.0	5.0
Metformina HCl	850.0	85.6
Hidroxipropilcelulosa (Klucel® EXF)	84.1*	8.5
Estearato 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 de la tableta recubierta de película	1033.0	
LAF237	50.0	5.03

ES 2 377 572 T3

(continuación)

Componente	Cantidad por tableta (mg)	Peso por peso (%)
Metformina HCl	850.0	85.51
Hidroxipropilcelulosa (Klucel® EXF)	84.15*	8.47
Estearato de magnesio	8.85	0.99
Peso total del núcleo	994.0	100.0
Recubrimiento de película, premezcla Opadry**	26	
Agua purificada, USP	c.s. ^a	
Peso total de la tableta recubierta de película	1020.0	

^a Se remueve durante el procesamiento.

5 * 9 % (peso/peso) calculado basándose en la cantidad total de HCl de Metformina e Hidroxipropil-celulosa.

Tabla 3-4. Composición en una proporción de 20:1 para tabletas recubiertas de película de 500/25 miligramos y de 1000/50 miligramos de Met/LAF.

Componente	500/25 mg cant. por tableta(mg)	500/25mg peso por peso (%)	1000/50 mg cant. por tableta(mg)	1000/50mg peso por peso (%)
LAF237	25.0	4.3	50.0	4.3
Metformina HCl	500.0	86.3	1000.0	86.3
Hidroxipropilcelulosa (Kucel®EXF)	49.5*	8.5	98.9*	8.5
Estearato de magnesio	5.2	0.9	10.4	0.9
Peso total del núcleo	580.0	100.0	1159.0	100.0

ES 2 377 572 T3

(continuación)

Componente	500/25 mg cant. por tableta(mg)	500/25mg peso por peso (%)	1000/50 mg cant. por tableta(mg)	1000/50mg peso por peso (%)
Recubrimiento de película, premezcla Opadry**	23.2	4.0	46.4	4.0
Agua purificada,USP	c.s. ^a		c.s. ^a	
Peso total de la tableta recubierta de película	603.0		1206.0	
LAF237	25.0	4.31	50.0	4.31
Metformina HCl	500.0	86.21	1000.0	86.21
Hidroxipropilcelulosa (Klucel®EXF)	49.5*	8.53	99*	8.53
Estearato de magnesio	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	
Peso total de la tableta recubierta de película	598		1188	

^a Se remueve durante el procesamiento.

5 * 9 % (peso/peso) calculado basándose en la cantidad total de HCl de Metformina e Hidroxipropil-celulosa.

Tabla 3-5.Composición en una proporción de 34:1 para tabletas recubiertas de película de 850/25 miligramos de Met/LAF.

Componente	Cantidad por tableta (mg)	Peso por peso (%)
LAF237	25.0	2.6
Metformina HCl	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 Opadry**	38.7	4.0
Agua purificada, USP	c.s. ^a	
Peso total de la tableta recubierta de película	1006.0	

^a Se remueve durante el procesamiento.

* 9 % (peso/peso) calculado basándose en la cantidad total de HCl de Metformina e Hidroxipropil-celulosa.

5 Tabla 3-6.Composición en una proporción de 40:1 para tabletas recubiertas de película de 1000/25 miligramos de Met/LAF.

Componente	Cantidad por tableta (mg)	Peso por peso (%)
LAF237	25.0	2.2
Metformina HCl	1000.0	88.2
Hidroxipropilcelulosa (Klucel® EXF)	98.9*	8.7
Estearato de magnesio	10.2	0.9
Peso total del núcleo	1134.0	100.0

(continuación)

Componente	Cantidad por tableta (mg)	Peso por peso (%)
Recubrimiento de película, premezcla Opadry**	45.4	4.0
Agua purificada, USP	c.s. ^a	
Peso total de la tableta recubierta de película	1179.0	

^a Se remueve durante el procesamiento.

5 * 9 % (peso/peso) calculado basándose en la cantidad total de HCl de Metformina e Hidroxipropil-celulosa.

Ejemplo 4

Las tabletas preparadas de acuerdo con la Descripción anterior y con los ejemplos, se pueden probar como sigue.

Métodos de Evaluación de Tabletadas.

10 1. Peso de tableta promedio. Se pesan 20 tabletas en una balanza analítica, y se calcula el peso promedio de las tabletas.

2. Resistencia al rompimiento de las tabletas (kilo bond-kp). Se prueban individualmente las tabletas utilizando un probador de resistencia al aplastamiento Schleuniger, y se calcula la resistencia al rompimiento promedio.

15 3. Fragilidad (porcentaje de pérdida). 10 tabletas, exactamente pesadas, se someten a la prueba de fragilidad de 10 minutos utilizando un Roche Friabilator. Las tabletas se despolvan, se vuelven a pesar, y se calcula la pérdida de peso debida a la fragilidad, como un porcentaje del peso inicial.

4. Tiempo de Desintegración de la Dispersión DT (La prueba para tabletas dispersables definida en la Farmacopea Británica, 1988, Volumen II, página 895 - BP 1988). Se prueban las tabletas de acuerdo con la prueba BP anteriormente definida (sin discos) para tabletas dispersables. Ésta utiliza agua a una temperatura de 19°C a 21°C.

20 5. Calidad de la Dispersión. De acuerdo con la prueba de uniformidad de dispersión de BP para tabletas dispersables (BP 1988, Volumen II, página 895), se colocan dos tabletas en 100 mililitros de agua a 19-21°C, y se dejan dispersarse.

Métodos de Evaluación de Gránulos.

25 1. Pérdida al Secarse (LOD). Se puede determinar el contenido de humedad residual del gránulo (LOD) en una muestra de 3 a 4 gramos utilizando un analizador de humedad Computrac establecido a 90°C, operado de acuerdo con el procedimiento del fabricante.

30 2. Diámetro Medio por Peso (WMD). Una muestra de 10 gramos del gránulo se cierne durante 2 minutos con impulsos y amplitudes de cernido adecuados en un cernidor sónico Allen Bradley de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se utilizan tamices de 300 micras, 250 micras, 200 micras, 150 micras, 100 micras, 53 micras, y 40 micras. El diámetro medio por peso se calcula a partir del porcentaje acumulativo de la distribución de tamaños inferiores utilizando un programa de computadora.

Ejemplo 5:

Mejor Robustez de Fabricación.

Se lleva a cabo una evaluación de compactibilidad preliminar en una prensa Carver, utilizando diferentes formulaciones.

35 Los datos demuestran que nuestras composiciones reivindicadas, al comprimirse con niveles crecientes de presión (fuerza de compresión), muestran una resistencia de la tableta adecuada. En particular, por ejemplo, las formulaciones descritas en la presente han mostrado una buena resistencia y compactibilidad de la tableta. Al aumentar la presión (fuerza de compresión), nuestras formulaciones reivindicadas e intervalos seleccionados muestran un aumento sustancialmente útil en la resistencia de la tableta.

40 Se lleva a cabo un estudio de compactibilidad (D. Becker, comunicación personal) en una prensa de una sola

estación Korsch instrumentada, con sensores de fuerza y desplazamiento sobre ambas perforadoras superior e inferior.

5 Se proporciona una clara indicación, a partir de estos datos, de que las tabletas de LAF237 tienen muchas probabilidades de tener una pobre dureza/resistencia al aplastamiento de la tableta, a menos que se diluyan utilizando suficiente relleno con una excelente compactibilidad. Sin embargo, nuestras formulaciones reivindicadas y los intervalos seleccionados se adaptan particularmente para proporcionar la compactibilidad requerida para la proporción de LAF237:Metformina de 1:5.

10 Los resultados obtenidos muestran que se puede obtener una dureza de tableta conveniente si los gránulos de metformina contienen, por ejemplo, entre el 1 y el 20 %, de preferencia entre el 3 y el 13 %, entre el 3 y el 17.5 % de un aglutinante tal como hidroxipropil-celulosa.

Ejemplo 6: Fragilidad.

15 Se lleva a cabo una evaluación utilizando una Manesty Betapress en 6 posiciones diferentes: posiciones de índice de tracción de 66 a 90 revoluciones por minuto (63,000-86,000 TPH) y fuerza de 7.5 a 15 kN. Las pruebas utilizan la herramienta de orilla biselada de cara plana (FFBE) de 9 milímetros de diámetro para las tabletas de 250 miligramos, y de 10 milímetros de diámetro para las tabletas de 310 miligramos (se utilizan otros diámetros dependiendo del peso de la tableta probada). Los resultados medidos son la fragilidad, el perfil de compresión, el perfil de índice de tracción, y la variación de peso. El diseño del estudio y los resultados de fragilidad obtenidos del estudio, se utilizan para determinar las variables (distribución de tamaños de partículas en la formulación, peso de la tableta, grosor y peso de la tableta, contenido de agua en la tableta, etc.) que impactan al resultado de la dureza. 20 Nuestras formulaciones reivindicadas e intervalos seleccionados se adaptan particularmente para proporcionar la fragilidad requerida.

Ejemplo - Tabletillas que tienen una proporción de Metformina: LAF237 de 20:1 : Los resultados muestran que las tabletas que comprenden LAF237 + (gránulos de metformina sin aglutinante) tienen una fragilidad de alrededor del 0.8 %, mientras que las tabletas que comprenden LAF237 + (gránulos de metformina que comprenden hidroxipropil-celulosa al 12 %) tienen una fragilidad menor al 0.2 % (con una fuerza de compresión de 15 kN). 25

Ejemplo 7: Tensión Mecánica (distribución de tamaños de partículas).

30 Se puede producir el material en el intervalo de tamaños de partículas deseado a partir de cualquier forma de vildagliptina, por ejemplo vildagliptina amorfa, mediante tensión mecánica. Esta tensión puede ser mediada por impacto, esfuerzo cortante, o compresión. En la mayor parte del equipo de molienda comercialmente disponible, se presenta una combinación de estos principios. Para la vildagliptina, se utiliza de preferencia un molino de impacto mecánico o de inyección. El molino de impacto mecánico más preferible se puede equipar con diferentes clases de batidoras, mallas, revestidoras, o con placas de picos. Para nuestro proceso, de preferencia se utiliza un molino de impacto con una batidora de placa y una malla ranurada de 5 * 2.5 centímetros. La velocidad de impacto debe ser variable entre 20 y 100 metros/segundo (como la velocidad periférica) para adaptarse a cualquier variación de lote a lote. 35 En nuestro caso, se emplea una velocidad periférica de la batidora de aproximadamente 40 a 50 metros/segundo.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica o tableta que comprende como ingredientes activos,
- i) entre el 1.5 y el 20 % de vildagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
- ii) entre el 80 y el 98.5 % de metformina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
- 5 y en donde la metformina está en la forma de gránulos donde dichos gránulos comprenden:
- i) entre 1 y 20% o entre 3 y 13% en peso sobre base seca de un aglutinante farmacéuticamente aceptable,
- ii) entre 4.9 y 12% o entre 7.5 y 10.5% en peso sobre base seca de un aglutinante farmacéuticamente aceptable, o
- iii) entre 7.5 y 17.5% o entre 12.5 y 17.5 % en peso sobre base de peso seco de un aglutinante farmacéuticamente aceptable.
- 10 2. Una composición o tableta de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el aglutinante se selecciona a partir de almidones; celulosas y sus derivados; sacarosa; dextrosa; jarabe de maíz; polisacáridos; y gelatina.
3. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el aglutinante es una celulosa o un derivado de la misma, que se selecciona a partir de celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa.
- 15 4. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde al menos se puede agregar a la composición un excipiente convencional farmacéuticamente aceptable.
5. Una composición o tableta de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona a partir de aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, rellenos sólidos, derrapantes, y vehículos.
- 20 6. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición no contiene más del 25 % o del 20 %, de preferencia del 17.5, del 15 %, o del 11 % en peso, sobre una base de peso seco, de un excipiente farmacéuticamente aceptable, incluyendo el aglutinante.
7. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, la cual comprende:
- 25 i) entre el 1 y el 12 %, o entre el 2.9 y el 11 % en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente entre el 0.1 y el 10 % en peso, sobre una base de peso seco, de un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional, o
- ii) entre el 7.5 y el 17.5 %, o entre el 12.5 y el 17.5 % en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente entre el 0.1 y el 10 % en peso, sobre una base de peso seco, de un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional.
- 30 8. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable adicional es un lubricante.
9. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, la cual comprende entre el 0.1 % y el 5 %, entre el 0.1 % y el 2 %, o entre el 0.5 % y el 1.5 % en peso de la composición, de un lubricante farmacéuticamente aceptable.
- 35 10. Una composición o tableta de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, en donde el lubricante es estearato de magnesio.
11. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde los gránulos de metformina se producen mediante granulación húmeda o granulación de fusión, con el aglutinante.
- 40 12. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde los gránulos de metformina se producen mediante granulación húmeda con agua o con un solvente seleccionado a partir de etanol, isopropanol, acetato de etilo, glicofurol, o propilenglicol.
13. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la vildagliptina o una sal farmacéutica de la misma representa entre el 1.5 y el 20 % de los ingredientes activos.
- 45 14. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la vildagliptina está en la forma de partículas.
15. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde la vildagliptina está en la forma de partículas;

- i) en donde cuando menos el 40 %, de preferencia el 60 %, más preferiblemente el 80 % o el 90 % de la vildagliptina tiene una distribución de tamaños de partículas de menos de 250 micras,
- ii) en donde cuando menos el 40 %, de preferencia el 60 %, más preferiblemente el 80 % o el 90 % de la vildagliptina tiene una distribución de tamaños de partículas de entre 10 y 250 micras, o
- 5 iii) en donde cuando menos el 25 %, o cuando menos el 35 % de la distribución de tamaños de partículas es de entre 50 y 150 micras.
16. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, la cual está contenida en una cápsula o está en la forma de una tableta, de una tableta comprimida, o de una tableta directamente comprimida.
- 10 17. Una tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, obtenida mediante la compresión directa de los gránulos de metformina con vildagliptina y opcionalmente cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
18. Una tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, la cual adicionalmente se recubre con película, tal como con un recubrimiento de película de premezcla Opadry.
- 15 19. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde la formulación representa una de las capas de una tableta en bicapas o en tricapas.
20. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, la cual comprende:
- i) entre 25 miligramos y 100 miligramos de vildagliptina, o una sal farmacéutica de la misma, o
- ii) 25 miligramos, 50 miligramos, ó 100 miligramos de vildagliptina, o una sal farmacéutica de la misma.
- 20 21. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, la cual comprende:
- i) entre 50 y 2000 miligramos, o entre 250 y 1000 miligramos de metformina, o una sal farmacéutica de la misma, o
- ii) 250 miligramos, 500 miligramos, 850 miligramos, ó 1000 miligramos de metformina, o una sal farmacéutica de la misma.
22. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, la cual comprende:
- 25 i) 25 miligramos de vildagliptina y 250 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
- ii) 25 miligramos de vildagliptina y 500 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
- 30 iii) 25 miligramos de vildagliptina y 850 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
- iv) 25 miligramos de vildagliptina y 1000 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
- v) 50 miligramos de vildagliptina y 500 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
- 35 vi) 50 miligramos de vildagliptina y 850 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
- vii) 50 miligramos de vildagliptina y 1000 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas.
- 40 23. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, la cual comprende un ingrediente activo adicional que es una sulfonil-urea o una glitazona, tal como pioglitazona o rosiglitazona.
24. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV y metformina, o en cualquier caso una sal farmacéutica de los mismos, el cual comprende:
- i) granular la metformina y un aglutinante,
- ii) secar los gránulos que contienen metformina y el aglutinante,
- 45 iii) mezclar el inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, la sustancia de fármaco, con los gránulos que contienen

- metformina y el aglutinante,
- iv) opcionalmente se mezcla un lubricante, por ejemplo estearato de magnesio, con la mezcla obtenida en el paso iii).
- 5 25. Un proceso para la preparación de una tableta farmacéutica que comprende un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV y metformina, o en cualquier caso una sal farmacéutica de los mismos, el cual comprende:
- i) granular la metformina y un aglutinante,
- ii) secar los gránulos que contienen metformina y el aglutinante,
- iii) mezclar el inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, la sustancia de fármaco, con los gránulos que contienen metformina y el aglutinante,
- 10 iv) opcionalmente se mezcla un lubricante, por ejemplo estearato de magnesio, con la mezcla obtenida en el paso iii),
- v) comprimir la mezcla resultante para formar tabletas en una forma de dosificación unitaria.
26. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 o 25, en donde, durante el paso ii), los gránulos se secan hasta una LOD del 0.5 al 3.5 %, de preferencia del 1.5 al 2.4 %.
- 15 27. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, en donde, al final del paso ii), la metformina o una sal farmacéutica de la misma, está en la forma de gránulos que comprenden entre el 1 y el 25 %, o entre el 3 y el 13 %, o entre el 4.9 y el 12 %, o entre el 7.5 y el 10.5 %, o entre el 7.5 y el 17.5 %, o entre el 12.5 y el 17.5 % en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable.
- 20 28. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, en donde se agrega cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional a la mezcla, para incorporarse durante el paso i) o durante el paso iii).
29. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 28, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable adicional es un diluyente o un desintegrante.
- 25 30. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 29, en donde se aplica un paso de recubrimiento adicional a la tableta resultante del paso v).
31. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 30, en donde la granulación del paso i) es una granulación de fusión o una granulación húmeda.
- 30 32. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 31, el cual comprende un paso 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 de fusión.
33. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde la extrusora se establece entre 140°C y 220°C, o entre 155°C y 205°C, o entre 170°C y 190°C, en la zona de mezcla.
- 35 34. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 33, en donde el aglutinante es una celulosa o un derivado de la misma, que se selecciona a partir de celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa.
- 35 35. Una composición farmacéutica o una tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una composición farmacéutica o una tableta obtenible mediante un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 34, en donde la metformina está en la forma de HCl de metformina, y el inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV es vildagliptina o una sal farmacéutica de la misma.
- 40 36. Una tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o con la reivindicación 35 o una tableta obtenible mediante el proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 34, en donde:
- la dureza de la tableta está comprendida entre 60 y 340N,
 - la fragilidad de la tableta es menor al 0.8 %, y
 - el grosor de la tableta está comprendido entre 4.5 y 8.3 milímetros.
- 45 37. Una tableta de acuerdo con la reivindicación 36, en donde:
- la dureza de la tableta está comprendida entre 60 y 340N,

- la fragilidad de la tableta es menor al 0.8 %,
 - el grosor de la tableta está comprendido entre 4.5 y 8.3 milímetros,
 - se disuelve cuando menos el 70 % de la vildagliptina durante 30 minutos, mediante el empleo del método de Paletas (Paddle), y
- 5 - se disuelve cuando menos el 80 % del HCl de metformina durante 45 minutos, mediante el empleo del método de Paletas (Paddle).