

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 129**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/40** (2006.01)  
**A61K 9/22** (2006.01)  
**A61K 9/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09172285 .0**  
96 Fecha de presentación: **08.06.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2191824**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.06.2010**

54 Título: **Formulación de 1-[(3-hidroxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidin-2(S)-carbonitrilo de liberación modificada**

30 Prioridad:  
**10.06.2005 US 689719 P**  
**14.06.2005 US 690309 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**18.07.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**18.07.2012**

73 Titular/es:  
**NOVARTIS AG**  
**LICHTSTRASSE 35**  
**4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:  
**Kowalski, James;**  
**Lakshman, Jay Parthiban;**  
**Serajuddin, Abu T. M. y**  
**Joshi, Yatindra**

74 Agente/Representante:  
**Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 385 129 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 de 1-[(3-hidroxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidin-2(S)-carbonitrilo de liberación modificada.

5 La presente invención se refiere a una preparación de liberación sostenida que contiene un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) útil para prevenir o tratar diabetes mellitus, diabetes mellitus no insulino dependiente, obesidad, artritis, osteoporosis y otras enfermedades.

La DPP-IV es un fármaco útil para el tratamiento de diabetes mellitus, diabetes mellitus no insulino dependiente, obesidad, artritis, osteoporosis y otras enfermedades, debido a que inhibe la inactivación del péptido tipo glucagón I (GLP-I) en el plasma sanguíneo, y aumenta su acción de increción (documentos WO 02/062.764, WO 01/55105, WO 02/02560).

10 Sin embargo, tal como se describe en detalle más adelante, había algunos casos en los que no siempre era preferible una fuerte inhibición de la actividad de DPP-IV en un cuerpo vivo.

15 Por ejemplo, se ha notificado que el inhibidor de DPP-IV potencia la acción de vasodilatación por la sustancia O, y que se elevaba la actividad de DPP-IV cuando se trataba la rinosinusitis crónica, debido a que había una relación inversa entre la actividad de DPP-IV de la mucosa nasal de un paciente con rinosinusitis crónica, y la densidad de las células inflamatorias sobre la mucosa nasal (por ejemplo, FASEB J., 2002, 16:1132-1134). Por consiguiente, se considera indeseable inhibir fuertemente la actividad de DPP-IV en un paciente con diabetes complicada con inflamación crónica, debido a que da como resultado que se agrave la inflamación.

20 Se ha notificado que es importante una actividad selectiva de la DPP-IV para la homeostasis de glucosa, debido a que la amida GLP-I (9-36), un metabolito de GLP-I con DPP-IV, reduce el nivel de glucosa en sangre (Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2002, 282:E873-E879).

Además, se ha notificado que, en el tratamiento de un paciente con hepatitis tipo C que usa interferón- $\alpha$ , la gravedad de la depresión y ansiedad se correlacionaba con la disminución de la actividad de DPP-IV en suero (por ejemplo, Mol. Psychiatry, 2001, 6:475-480).

25 En vista de las circunstancias actuales de que existen algunos casos en los que no siempre es preferible una fuerte inhibición de la actividad de DPP-IV *in vivo* para el cuerpo vivo, los presentes inventores consideraron necesario desarrollar una preparación que pudiera inhibir apropiadamente la actividad de DPP-IV, y que también proporcionara una excelente conveniencia o cumplimiento.

30 Los inventores dan a conocer en el presente documento una formulación de 1-[(3-hidroxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidin-2(S)-carbonitrilo de liberación modificada/sostenida (también conocida como LAF237 o vildagliptina (INN)) para estos propósitos. El desarrollo de una formulación de liberación modificada/sostenida (MR) que comprende vildagliptina es necesario para mejorar la calidad del tratamiento de los pacientes tratados. La vildagliptina es un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV activo por vía oral indicado para mejorar el control glicémico en la diabetes tipo II.

35 LAF237 se da a conocer específicamente en el ejemplo 1 del documento WO 00/34241. LAF237 puede formularse tal como se describe en el documento WO 00/34241, o en la solicitud de patente internacional n.º EP 2005/000400 (número de solicitud).

40 Debido a que la vildagliptina es sensible a la humedad, uno de los énfasis principales durante el desarrollo de la formulación comercial (MF) fue la estabilidad del producto. La hidrólisis es la ruta de degradación principal para la vildagliptina. Se sabe que la estabilidad de la vildagliptina se ve afectada por el contenido de humedad inicial del comprimido, los excipientes con una alta humedad intrínseca, y la cantidad de excipientes presentes en el comprimido (% de carga de fármaco). La formulación de vildagliptina actualmente validada, es un comprimido de DC (compresión directa) con una carga de fármaco del 25%.

45 Considerando la sensibilidad al agua de la vildagliptina, se planeó el desarrollo de la forma de servicio clínico (CSF) y de la formulación comercial (MF), para enfocarse en técnicas que no requirieran del uso de agua, tales como compresión directa.

La vildagliptina se clasifica como categoría II, y por tanto, no se requieren prácticas especiales de manejo.

El principio activo vildagliptina (DS) es sensible a la humedad. Es necesario un envasado hermético. Los

datos de re-prueba actuales son de 30 meses con almacenamiento a 25°C.

5 Se sabe bien que la adherencia del paciente a un régimen de fármaco se correlaciona indirectamente con la frecuencia de la dosificación, es decir, se observa una mayor adherencia con un régimen de dosificación una vez al día (OD), comparándose con un régimen de dosificación dos veces al día (BID). La mayoría de los datos actualmente disponibles para vildagliptina se derivan de los estudios basados en la formulación de liberación inmediata (IR) de la vildagliptina administrada dos veces al día.

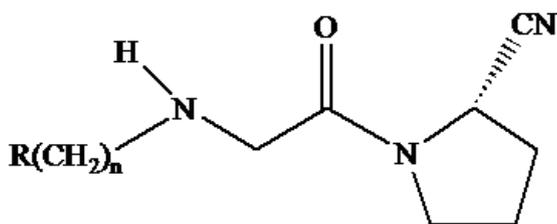
El reemplazo de la dosis de IR de 50 mg dos veces al día con una dosis de liberación modificada una vez al día, proporcionará el beneficio doble de la conveniencia de dosificación para el paciente, y un producto innovador de una vez al día para el tratamiento de los pacientes.

10 La presente invención proporciona una formulación de comprimido farmacéutico, que puede comprimirse, preferiblemente comprimirse directamente, en un comprimido que tiene una dureza/fragilidad adecuada, un tiempo de disgregación aceptable, una baja sensibilidad a la humedad, una mejor estabilidad, un patrón de disolución aceptable, y un mejor perfil farmacocinético en los pacientes tratados. La formulación de comprimido farmacéutico, también puede usarse en por ejemplo, una cápsula, comprimido, comprimido  
15 fabricado por compresión, comprimidos fabricados por compresión directa, gránulo.

Sumario de la invención

La invención objeto proporciona una formulación de comprimido farmacéutico que comprende, por forma de dosificación unitaria, por ejemplo por comprimido los siguientes componentes:

(a) un compuesto como principio activo, teniendo el compuesto la fórmula:



20

en la que R es adamantilo sustituido, y n es un número entero de desde 0 hasta 3; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) una hidroxipropilmetilcelulosa con una viscosidad aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal de 100.000 cP) cuando está presente en una disolución al 2%;

25

(c) una celulosa microcristalina; y

(d) un estearato de magnesio.

La invención objeto también proporciona una formulación de comprimido farmacéutico, que comprende, por 400 mg de comprimido, los siguientes componentes:

30

(a) vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad de aproximadamente 100 mg;

(b) una hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 160 mg, teniendo la hidroxipropilmetilcelulosa una viscosidad aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal de 100.000 cP) cuando está presente en una disolución al 2%;

(c) una celulosa microcristalina en una cantidad de 120 mg;

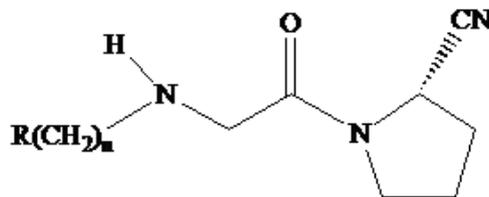
35

(d) una lactosa en una cantidad de aproximadamente 16 mg; y

(e) un estearato de magnesio en una cantidad de 4 mg.

La invención objeto también proporciona una formulación de comprimido farmacéutico que comprende, por forma de dosificación unitaria, por ejemplo por comprimido, los siguientes componentes:

(a) un compuesto como principio activo, teniendo el compuesto la fórmula:



5 en la que R es adamantilo sustituido, y n es un número entero de desde 0 hasta 3; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) una hidroxipropilmetilcelulosa, con una viscosidad aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal de 100.000 cP) cuando está presente en una disolución al 2%.

Breve descripción de las figuras

10 Figura 1. Flujo del proceso. Esta figura muestra el procedimiento de fabricación seleccionado.

Figura 2. Perfil de disolución para la liberación rápida y lenta.

Figura 3. vildagliptina MR, comprimido de 100 mg, perfil de compresión para la formulación de CSF que contiene HPMC al 40%.

15 Figura 4. vildagliptina MR, comprimido de 100 mg, fragilidad para formulación de CSF que contiene HPMC al 40%.

Figura 5. Efecto de la compactación con rodillo y del tiempo de alojamiento, HPMC al 30%, comprimido de 100 mg. La HPMC al 30% se evaluó para mejorar el perfil de compresión. Se evaluó simultáneamente el efecto del tiempo de alojamiento del comprimido a velocidades de desde 40 hasta 80 rpm.

20 Figura 6. Efecto de la compactación con rodillo sobre la dureza del comprimido de 100 mg. Se evaluó un Fitzpatrick (Chilsonator, modelo IR220) con la mezcla de polvo provisoria sin la adición de estearato de magnesio, a fuerzas de compactación crecientes.

Figura 7. Efecto de la compactación con rodillo sobre la dureza del comprimido de 150 mg. Se evaluó un Fitzpatrick (Chilsonator, modelo IR220) con la mezcla de polvo provisoria sin la adición de estearato de magnesio, a fuerzas de compactación crecientes.

25 Figura 8. Efecto de la compactación con rodillo sobre el perfil de disolución de la MR de 100 mg. Se estudió el efecto de la compactación con rodillo sobre el perfil de disolución con HPMC al 40%, K100M, y se comparó con el perfil de disolución del lote clínico.

30 Figura 9. Efecto de la compactación con rodillo sobre el perfil de disolución de la MR de 150 mg. Se estudió el efecto de la compactación con rodillo sobre el perfil de disolución con hidroxipropilmetilcelulosa al 40%, K100M, y se comparó con el perfil de disolución del lote clínico.

Figura 10. Efecto de la compactación con rodillo sobre la dureza de la vildagliptina de 100 mg, usando un compactador de rodillo Bepex. Se estudio el efecto de aumentar las fuerzas de compactación.

Figura 11. Efecto de la compactación con rodillo sobre los comprimidos de vildagliptina de 150 mg, usando el compactador de rodillo Bepex. Se estudió el efecto de aumentar las fuerzas de compactación.

35 Figura 12. Efecto de la compactación con rodillo sobre el comprimido de 100 mg. Efecto del rodillo Fitzpatrick (Chilsonator, modelo IR220) a fuerzas de compactación de desde 500 hasta 10.000 lb/in, sobre una mezcla de polvo conteniendo HPMC al 40%.

Figura 13. Efecto de la compactación con rodillo sobre comprimidos de 150 mg. Efecto del compactador de rodillo Fitzpatrick (Chilsonator, modelo IR220) a fuerzas de compactación de desde 500 hasta 10.000 lb/in, sobre una mezcla de polvo conteniendo HPMC al 40%.

5 Figura 14. Efecto de la compactación con rodillo sobre la fragilidad del comprimido de 100 mg. Las fuerzas de compactación con rodillo mayores de 5.000 lb/in (o 43,75 KN), produjeron comprimidos con un perfil de compresión peor que el de la forma de servicio clínico sin compactación con rodillo ni pre-compresión.

Figura 15. Efecto de la compactación con rodillo sobre la concentración de HPMC y el tiempo de alojamiento con el comprimido de 100 mg.

10 Figura 16. Efecto de la compactación con rodillo sobre la concentración de HPMC y el tiempo de alojamiento con el comprimido de 150 mg.

Figura 17. Perfil de disolución para el comprimido de 100 mg.

Figura 18. Perfil de disolución para el comprimido de 150 mg.

Figura 19. Efecto de la compactación con rodillo sobre el análisis del tamiz.

Figura 20. Efecto de la compactación con rodillo sobre el análisis del tamiz.

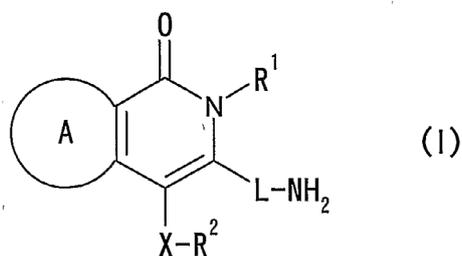
15 Descripción detallada de la invención

Términos

20 “Inhibidor de DPP-IV” significa un compuesto que inhibe la actividad enzimática de la DPP-IV [Clasificación por IUBMB; EC3.4.14.5]. El compuesto puede ser o bien peptidilo o bien no peptidilo. Siempre que el inhibidor de DPP-IV retenga su actividad inhibidora, la forma puede ser diferente antes y después de la administración al cuerpo vivo. Es decir, el inhibidor de DPP-IV puede ser de “metabolitos activos” que tengan una actividad inhibidora de la DPP-IV después de experimentar cambios estructurales a través del metabolismo en el cuerpo vivo. Además, el inhibidor de DPP-IV puede ser un “profármaco” que se cambia en una forma activada mediante reacciones con enzimas, los ácidos del estómago, etc., en condiciones fisiológicas *in vivo*. Además, la actividad inhibidora de DPP-IV puede confirmarse utilizando, por ejemplo, el método de Raymond *et al* 25 (Diabetics, 1998, 47:1253-1258).

Los ejemplos específicos del inhibidor de DPP-IV incluyen:

(1) un compuesto de fórmula:



30 (en la que el anillo A es un anillo aromático de 5 a 10 miembros que puede estar sustituido; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno un grupo hidrocarburo que puede ser igual o diferente, y puede estar sustituido, o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido; X es un enlace, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, o -NR<sup>3</sup>- (R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo que puede estar sustituido); y L es un grupo hidrocarburo divalente), descrito en el documento WO 02/062764.

35 El compuesto representado por la fórmula (I) puede ser una sustancia anhidra o hídrica, así como un profármaco.

Los ejemplos adecuados del compuesto representado por la fórmula (I) incluyen los siguientes compuestos:

Compuesto I-a

Un compuesto en el que el anillo A es un anillo de benceno, que puede tener 1 ó 2 sustituciones seleccionadas de:

- 5 1) un grupo ciano;
- 2) un grupo alquilo  $C_{1-10}$  (preferiblemente etilo), o un grupo alquenoilo  $C_{2-10}$  (preferiblemente etenilo), que puede estar sustituido con un grupo carbamoilo o un grupo carboxilo, respectivamente;
- 10 3) un grupo hidroxilo que puede estar sustituido (preferiblemente, un grupo alcoxilo  $C_{1-10}$  (preferiblemente metoxilo, isopropoxilo), que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carbamoilo, un grupo carboxilo, y un grupo alcoxycarbonilo  $C_{2-5}$  (preferiblemente metoxycarbonilo); un grupo hidroxilo; un grupo aralquioxilo  $C_{7-13}$  (preferiblemente benciloxilo)) (más preferiblemente, carbamoilmetoxilo);
- 15 4) un grupo acilo (preferiblemente, un alquilo  $C_{1-6}$ -carbonilo (preferiblemente acetilo), carbamoilo, mono o di(alquilo  $C_{1-6}$  que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un alcoxilo  $C_{1-6}$ -carbonilo)-carbamoilo (preferiblemente metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, propilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, trifluoroetilcarbamoilo, etoxicarbonilmetilcarbamoilo, etc.), cicloalquilo  $C_{3-10}$ -carbamoilo (preferiblemente, ciclopropilcarbamoilo), aralquilo  $C_{7-13}$ -carbamoilo (preferiblemente, bencilcarbamoilo), un heterociclo-carbonilo que contiene nitrógeno, que puede estar sustituido con hidroxilo (preferiblemente, pirrolidinilcarbonilo, piperidincarbonilo), alquilsulfonilo  $C_{1-6}$  (preferiblemente, metilsulfonilo), un alquilsulfonilo  $C_{1-6}$  (preferiblemente, metilsulfonilo), carboxilo, alcoxilo  $C_{1-6}$ -carbonilo (preferiblemente, metoxycarbonilo), y tiocarbamoilo);
- 20 5) un grupo amino, que puede estar sustituido (preferiblemente, carbamoilamino);
- 6) un grupo tiol (preferiblemente, un grupo alquiltio  $C_{1-10}$ , que puede estar sustituido con un grupo carbamoilo (preferiblemente tiometilo));
- 25 7) un grupo heterocíclico, que puede estar sustituido (un grupo heterocíclico aromático) preferiblemente furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirrolilo, triazolilo), o un grupo heterocíclico no aromático (preferiblemente dioxoisindol, 5-oxooxadiazol-3-ilo, 5-oxotiazol-3-ilo), respectivamente, que pueden tener 1 ó 2 sustituyentes preferiblemente seleccionados de un grupo alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente metilo, trifluorometilo), un grupo carboxilo, un alcoxilo  $C_{2-8}$ -carbonilo (preferiblemente, etoxicarbonilo), un grupo ciano, un grupo carbamoilo, un grupo amino, un grupo mono o dialcanoilo  $C_{2-10}$ -amino (por ejemplo, acetilamino, isopentanoilamino), un grupo alcoxilo  $C_{1-10}$ -carbonilamino (por ejemplo, metoxycarbonilamino), un grupo carbamoilamino, un grupo mono o dialquilo  $C_{1-10}$ -carbamoilamino (por ejemplo, metilcarbamoilamino, dimetilcarbamoilamino), un grupo arilo  $C_{6-14}$ -carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino), un grupo cicloalquilo  $C_{3-10}$ -carbonilamino, un aralquioxilo  $C_{7-13}$ -carbonilamino (por ejemplo, dimetilsulfonilamino), un grupo mono o dialquilo  $C_{1-10}$ -sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, dimetilsulfonilamino), un grupo arilo  $C_{6-14}$ -sulfonilamino, y un grupo alcoxilo  $C_{1-6}$ -carbamoilamino (por ejemplo, metoxycarbamoilamino));
- 30 8) un anillo de benceno, que puede tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de grupos amidino;  $R^1$  es un grupo alquilo  $C_{4-10}$  (preferiblemente isobutilo, neopentilo), o un grupo cicloalquilo  $C_{4-10}$  (preferiblemente ciclopropilmetilo);  $R^2$  es un grupo arilo  $C_{6-14}$  (preferiblemente fenilo), que puede tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (preferiblemente flúor, cloro), y alquilo  $C_{1-6}$  (preferiblemente metilo); X es un enlace; y L es alquilenilo  $C_{1-10}$  (preferiblemente  $-CH_2-$ ).
- 40

Compuesto I-b

Un compuesto en el que el anillo A es un anillo de benceno, que puede tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de:

- 45 1) un grupo alquilo  $C_{1-10}$  (preferiblemente etilo), o un grupo alquenoilo  $C_{2-10}$  (preferiblemente etenilo), que puede estar sustituido con un grupo alcoxycarbonilo  $C_{2-8}$  (preferiblemente etoxicarbonilo), o con un grupo carbamoilo, respectivamente;

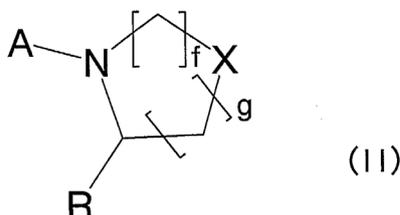
2) un grupo hidroxilo, que puede estar sustituido (preferiblemente un grupo alcoxilo C<sub>1-10</sub> (preferiblemente metoxilo), que puede estar sustituido con un grupo carbamoilo; más preferiblemente carbamoilmetoxilo);

3) un grupo acilo (preferiblemente carbamoilo, tiocarbamoilo, carboxilo);

4) un grupo heterocíclico, que puede estar sustituido (un grupo heterocíclico aromático (preferiblemente furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirrolilo, triazolilo), o un grupo heterocíclico no aromático (preferiblemente 5-oxoadiazol-3-ilo), que puede tener 1 ó 2 sustituyentes preferiblemente seleccionados de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (preferiblemente metilo), un grupo carboxilo, un grupo alcoxilcarbonilo C<sub>2-8</sub> (preferiblemente etoxicarbonilo), un grupo ciano, un grupo carbamoilo, un grupo amino, un grupo mono o dialcanoilo C<sub>2-10</sub>-amino (por ejemplo, acetilamino, isopentanoilamino), un grupo alcoxilcarbonilamino C<sub>1-10</sub> (por ejemplo, metoxicarbonilamino), un grupo carbamoilamino, un grupo mono o dialquilcarbamoilamino C<sub>1-10</sub> (por ejemplo, un grupo metilcarbamoilamino, dimetilcarbamoilamino), un grupo arilo C<sub>6-14</sub>-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino), un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-carbonil-amino (por ejemplo, metilsulfonilamino, dimetilsulfonilamino), un grupo arilo C<sub>6-14</sub>-sulfonilamino, y un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>-carbamoilamino (por ejemplo, metoxicarbamoilamino)); R<sup>1</sup> es un grupo alquilo C<sub>4-10</sub> (preferiblemente isobutilo, neopentilo), o un grupo cicloalquilo C<sub>4-10</sub>-alquilo (preferiblemente ciclopropilmetilo); R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-10</sub> (preferiblemente butilo), que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; X es -O-; y L es alquilenos C<sub>1-10</sub> (preferiblemente -CH<sub>2</sub>-).

Entre los compuestos representados por la fórmula (I), preferiblemente son en especial 1-[2-[(5-cianopiridin-2-il)-amino]-etilamino]-acetil-2-ciano(S)-pirrolidona; 1-[(3-hidroxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidin-2(S)-carbonitrilo; 2-[3-(aminometil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-1,3-tiazol-4-carbonitrilo; ácido 2-[3-(amino-metil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-1,3-tiazol-4-carboxílico; 2-[3-(amino-metil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-1,3-tiazol-4-carboxamida; 2-[3-(amino-metil)-4-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo; (E)-3-[3-(amino-metil)-4-butoxi-2-isobutil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-2-propenamida; (E)-3-[3-(amino-metil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-2-propenamida; 3-(amino-metil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolin-carboxamida; 2-[[3-(amino-metil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-oxi]-acetamida.

(2) Un compuesto representado por la fórmula:



(en la que f es 1 ó 2; g es 0, 1 ó 2; X es -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, o -NR<sub>3</sub>- (R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>); R es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, -CHO, -B(OH)<sub>2</sub>, P(O)(O-R<sup>3</sup>), CC-R<sup>4</sup>, o CH=N-R<sup>5</sup> (R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo ciano, un grupo nitro, -OR<sup>3</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, o -COR<sup>3</sup> (R<sup>3</sup> indica el mismo significado que el anteriormente mencionado); R<sup>5</sup> es un grupo fenilo, un grupo hidroxilo, -OR<sup>3</sup>, -OCOR<sup>3</sup>, o un grupo benciloxilo (R<sup>3</sup> indica el mismo significado que el anteriormente mencionado); y A indica un residuo de aminoácido que puede estar sustituido), descrito en el documento WO 95/15309, etc.

En la fórmula, el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> indicado por R<sup>3</sup> incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, y similares.

El residuo de aminoácido en un "residuo de aminoácido que puede estar sustituido" indicado por A, incluye un grupo en que OH de un grupo carboxilo que constituye los α o β-aminoácidos se ha retirado de estos aminoácidos.

En el presente documento, los α-aminoácidos incluyen, por ejemplo, alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina, citrulina, ornitina, homocisteína y similares.

Los  $\beta$ -aminoácidos incluyen, por ejemplo,  $\beta$ -alanina, ácido  $\beta$ -aminociclopropanoico, ácido  $\beta$ -aminociclobutanoico, ácido  $\beta$ -aminociclopentanoico, ácido  $\beta$ -amino-ciclohexanoico, ácido  $\beta$ -aminocicloheptanoico, ácido  $\beta$ -aminociclooctanoico. Los  $\beta$ -aminoácidos pueden tener enlaces insaturados en una cadena de carbono que constituye los aminoácidos.

- 5 Los  $\alpha$  y  $\beta$ -aminoácidos descritos anteriormente pueden estar en cualquiera de las formas D, L y DL, preferiblemente en el tipo natural de la forma L.

Dicho residuo de aminoácido puede tener 1 ó 2 sustituyentes sobre un grupo amino que constituye el aminoácido, o sobre la cadena lateral del aminoácido.

- 10 Dicho "sustituido sobre el grupo amino" incluye preferiblemente un grupo hidrocarburo que puede estar sustituido, y un grupo piperidinilo que puede estar sustituido.

- 15 Un grupo hidrocarburo en el "grupo hidrocarburo que puede estar sustituido" incluye, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo cicloalquilo  $C_{3-12}$ , un grupo alqueno  $C_{2-6}$ , un grupo cicloalqueno  $C_{3-12}$ , un grupo alqueno  $C_{2-6}$ , un grupo cicloalcadieno  $C_{4-12}$ , un grupo arilo  $C_{6-14}$  (preferiblemente un grupo fenilo), un grupo aralquilo  $C_{7-15}$  (preferiblemente un grupo bencilo, un grupo fenetilo), un grupo adamantilo, un grupo biciclo-[2,2,1]-heptilo, un grupo biciclo-[3,1,1]-heptilo, y similares.

- 20 El grupo hidrocarburo puede tener de 1 a 3 sustituyentes en las posiciones sustituibles, y estas sustituciones incluyen, por ejemplo, un átomo de halógeno (preferiblemente flúor, cloro); un grupo ciano; un grupo hidroxilo que puede estar sustituido con un grupo acilo; un grupo hidroximetilo; un grupo alcoxilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente flúor); y un grupo amino que puede estar mono o disustituido con un grupo arilo  $C_{6-14}$  que puede estar sustituido, o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido.

En el presente documento, un grupo acilo sobre el "grupo hidroxilo que puede estar sustituido con un grupo acilo" incluye, por ejemplo, el que se ejemplifica como un sustituyente sobre el anillo A en dicho compuesto I-a.

- 25 Un grupo arilo  $C_{6-14}$  en el "grupo arilo  $C_{6-14}$  que puede estar sustituido" incluye, por ejemplo, un grupo fenilo o un grupo naftilo.

Un grupo heterocíclico en el "grupo heterocíclico que puede estar sustituido" incluye, por ejemplo, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo pirazilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinoxalilo, y similares.

- 30 El grupo arilo  $C_{6-14}$  y el grupo heterocíclico pueden tener de 1 a 3 sustituyentes en las posiciones sustituibles, y tales sustituyentes incluyen, por ejemplo, un átomo de halógeno (preferiblemente flúor, cloro, bromo); un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ; un grupo alcoxilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente flúor); un grupo carboxilo; un grupo carbamoilo; un grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$  (preferiblemente un grupo metanosulfonilo); un grupo aminosulfonilo, que puede estar mono o disustituido con un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (preferiblemente un grupo dimetilaminosulfonilo).
- 35

Se prefiere especialmente para un sustituyente en este "grupo hidrocarburo que puede estar sustituido", un grupo 5-nitro-2-piridilamino, un grupo 5-ciano-2-piridilamino, un grupo 2-pirimidilamino, un grupo 2-pirazilamino, y similares.

- 40 Un sustituyente en dicho "grupo piperidinilo que puede estar sustituido" incluye, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ; un grupo hidroximetilo, "un grupo arilo  $C_{6-14}$  que puede estar sustituido", y "un grupo heterocíclico que puede estar sustituido", ejemplificados en el "grupo amino que puede estar mono o di-sustituido con un grupo arilo  $C_{6-14}$  que puede estar sustituido, o el grupo heterocíclico que puede estar sustituido". El número de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 3.

- 45 Dicho "sustituyente sobre la cadena lateral de un aminoácido" incluye, por ejemplo, un grupo hidrocarburo que puede estar sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo  $C_{1-10}$  que puede estar sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente flúor), un grupo acilo, un grupo amino que puede estar sustituido, y similares.

En el presente documento, un hidrocarburo en dicho "grupo hidrocarburo que puede estar sustituido" incluye,

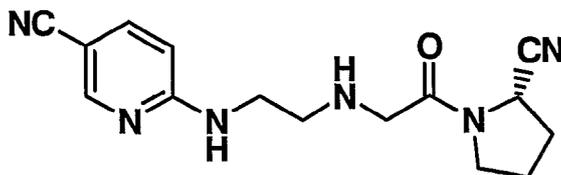
por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2-10</sub>, un grupo cicloalquenilo C<sub>3-12</sub>, y similares.

5 El grupo hidrocarburo puede tener de 1 a 3 sustituyentes en las posiciones sustituibles, y tales sustituyentes incluyen, por ejemplo, un grupo amino, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (preferiblemente un grupo acetilamino), un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>, un grupo heterocíclico (preferiblemente un grupo piridilo), y similares.

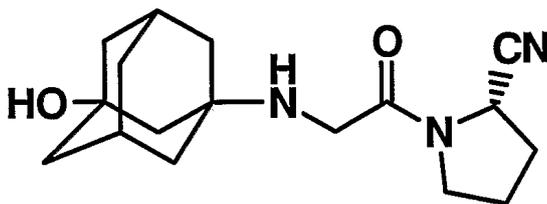
10 Dicho "grupo acilo" es preferiblemente un grupo carbonilo heterocíclico que contiene nitrógeno, que puede estar sustituido. El "heterocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido" incluye heterociclos que contienen nitrógeno (preferiblemente piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, iso-oxazol, etc.) que pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados, por ejemplo, de un átomo de halógeno (preferiblemente flúor, cloro, bromo), un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, un grupo trifluorometilo), que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente flúor), un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>, un grupo amino que puede estar mono o disustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, y un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>-oxicarbonilo.

15 Un sustituyente en dicho "grupo amino que puede estar sustituido" incluye un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, etc., que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados, por ejemplo, de un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>-oxicarbonilo, y un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno (preferiblemente piridilo). Estos sustituyentes pueden acoplarse con un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo amino, y similares, que esté sobre la cadena lateral de un aminoácido.

20 Un ejemplo adecuado del compuesto representado por la fórmula (II) incluye los derivados de N-(N'- glicilo sustituido)-2-ciano-pirrolidina, tales como (2S)-1-{{2-[(5-ciano-piridin-2-il)-amino]-etil}-amino}-acetil-2-ciano-pirrolidina (DPP-728) (descrita en el documento WO 98/19998), representada por la fórmula:

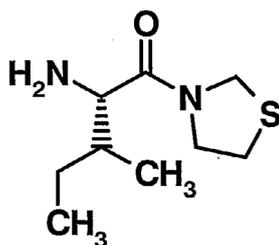


25 (2S)-1-[[[3-hidroxi-1-adamantil)-amino]-acetil]-2-cianopirrolidina, (1-[3-hidroxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidin-2(S)-carbonitrilo (también conocido como LAF237 o vildagliptina), (descrita en el documento WO 00/34241) representado por la fórmula:

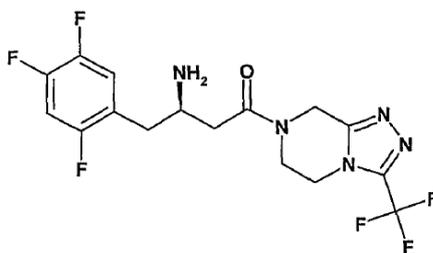


(2S)-1-{{2-[(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)-amino]-acetil-2-ciano-pirrolidina (descrita en el documento WO 02/30890).

30 (2S)-1-{{2-[(piridin-2-il)-amino]-etil}-amino}-acetil-2-cianopirrolidina y (S)-1-[1-[5-(N,N'-dimetilaminosulfonyl)-2-piridilamino]-2-metilpropilamino]-acetil-2-pirrolidincarbonitrilo (K-361) (descrito en el documento WO 02/51836); derivados de tiazolina o de pirrolidina, tales como L-treo-isoleuciltiazolina (P32/98), L-alo-isoleuciltiazolina, L-treo-isoleucilpirrolidina, L-alo-isoleucil-pirrolidina, y L-valilpirrolidina (descrita en el documento WO 01/72290) representada por la fórmula:



- (3) 2-cianopirrol N-sustituido y derivados de 2-cianopirrolina descritos en el documento WO 01/55105. Preferiblemente, (S,S)-1-(2-amino-3,3-dimetilbutiril)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carbonitrilo.
- (4) Compuestos heterocíclicos descritos en el documento WO 02/02560. Preferiblemente, 7-bencil-8-[(6-hidroximetil)-1,4-diazepam-1-il]-1,3-dimetil-3,7-dihidropurin-2,6-diona.
- (5) Derivados de pirrolidina de un anillo condensado con ciclopropano, descritos en el documento WO 01/68603. Preferiblemente (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutiril]-3-ciano-2-azabiciclo-[3,1,0]-hexano.
- (6) Derivados de prolina, descritos en el documento WO 02/14271. Preferiblemente, (2S)-1-[(2S,4S)-4-(3-cloro-4-cianofenil)-amino-2-pirrolidinil-carbonil]-2-cianopirrolidina.
- (7) Derivados de cianopirrolidina descritos en el documento WO 02/38541. Preferiblemente, (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-metil-pentanoil]-2-ciano-4-fluoro-pirrolidina, (2S,4S)-2-ciano-4-fluoro-1-[(1-hidroxi-metil)-ciclopentil-amino]-acetilpirrolidina, y (2S,4S)-2-ciano-4-fluoro-1-[(1-hidroxi-3-adamantil-amino)-acetil-pirrolidina.
- (8) Compuestos tales como P93/01, descrito en los documentos WO 02/02560, WO 03/055881, WO 03/040174, WO 03/037327, WO 03/035057, WO 03/035067, WO 03/024942, WO 03/024965, WO 03/004498, WO 03/004496, WO 03/000250, WO 03/002530, WO 03/002531, WO 03/002553, WO 03/000180, WO 03/000181, EP 1258476, WO 02/51836, WO 02/68420 y US 6.432.969, etc.
- (9) Otro inhibidor preferido de DPP-4 es el compuesto BMS- 477118 dado a conocer en el documento WO 2001068603 o. 6.395.767 (compuesto del ejemplo 60) también conocido como (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxitriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-il)-1-oxoetil]-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo, benzoato (1:1) según lo representado en la fórmula M del documento WO 2004/052850 en la página 2, y la base libre correspondiente, (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxi-triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-il)-1-oxoetil]-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo (M') y su monohidrato (M'') según lo representado en la fórmula M del documento WO 2004/052850 en la página 3. El compuesto de BMS-477118 también se conoce como saxagliptina.
- (10) Otro inhibidor preferido es el compuesto GSK23A dado a conocer en el documento WO 03/002531 (ejemplo 9) también conocido como clorhidrato de (2S,4S)-1-((2R)-2-amino-3-[(4-metoxibencil)sulfonil]-3-metilbutanoil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo.
- (11) Otros inhibidores de DPP-IV preferidos se describen en la solicitud de patente WO 03/004498 especialmente los ejemplos 1 a 33 y más preferiblemente el compuesto de la fórmula



MK-0431

descrito por el ejemplo 7 y también conocido como MK-0431 o sitagliptina (INN).

(12) Otros inhibidores de DPP-IV preferidos se describen en las solicitudes de patente WO 2004/037169 especialmente los descritos en los ejemplos 1 a 48 y el documento WO 02/062764 especialmente los ejemplos descritos 1 a 293, incluso se prefieren los compuestos 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida y 2-[[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]oxi]acetamida descritos en la página 7 y también en la solicitud de patente WO2004/024184 especialmente en los ejemplos de referencia 1 a 4.

Los ejemplos específicos de la hidroxipropilmetilcelulosa incluyen: metolosa SB-4 (nombre comercial, fabricada por Shinetsu Chemical Industry Co. Ltd.) (viscosidad de una disolución acuosa al 2% en peso a 20°C: aproximadamente 4 mPa•s), TC-5 RW (nombre comercial, fabricado por Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd.) (viscosidad de una disolución acuosa al 2% en peso a 20°C: aproximadamente 6 mPa•s), TC-5 S (nombre comercial, fabricado por Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd.) (viscosidad de una disolución acuosa al 2% en peso a 20°C: aproximadamente 15 mPa•s), metolosa 60SH-50 (nombre comercial, fabricada por Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd.) (viscosidad a 20°C: aproximadamente 50 mPa•s), metolosa 65SH-50 (nombre comercial, fabricada por Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd.) (viscosidad de una disolución acuosa al 2% en peso a 20°C: aproximadamente 50 mPa•s), metolosa 90SH-100 (nombre comercial, fabricada por Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd.) (viscosidad de una disolución acuosa al 2% en peso a 20°C: aproximadamente 100 mPa•s), metolosa 90SH-100SR (nombre comercial, fabricada por Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd.) (viscosidad de una disolución acuosa al 2% en peso a 20°C: aproximadamente 100 mPa•s), metolosa 65SH-400 (nombre comercial, fabricada por Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd.) (viscosidad de una disolución acuosa al 2% en peso a 20°C: 400 mPa•s), metolosa 65SH-1500 (nombre comercial, fabricada por Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd.) (viscosidad de una disolución acuosa al 2% en peso a 20°C: aproximadamente 1500 mPa•s), metolosa 65SH-4000 (nombre comercial, fabricada por Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd.) (viscosidad de una disolución acuosa al 2% en peso a 20°C: aproximadamente 1000 mPa•s), metolosa 65SH-1000 (nombre comercial, fabricada por Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd.) (viscosidad de una disolución acuosa al 2% en peso a 20°C: aproximadamente 1000 mPa•s), metolosa 90SH-100 (nombre comercial, fabricada por Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd.) (viscosidad de una disolución acuosa al 2% en peso a 20°C: 4000 mPa•s), metolosa 90SH 1000SR (nombre comercial, fabricada por Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd.) (viscosidad de una disolución acuosa al 2% en peso a 20°C: aproximadamente 4000 mPa•s), metolosa 90SH-30,000 (nombre comercial, fabricada por Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd.) (viscosidad de una disolución acuosa al 2% en peso a 20°C: aproximadamente 30,000 mPa•s), metolosa 90SH-100.000 (nombre comercial, fabricada por Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd.) (viscosidad de una disolución acuosa al 2% en peso a 20°C: aproximadamente 100.000 mPa•s), y metolosa 90SH-100.000SR (nombre comercial, fabricada por Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd.) (viscosidad de una disolución acuosa al 2% en peso a 20°C: aproximadamente 100.000 mPa•s).

“Preparación de liberación sostenida” o “preparación de liberación modificada” significa en el presente documento una preparación en la que “la tasa de elución del fármaco a 30 minutos después de iniciarse la prueba” es menor del 85% cuando se realiza, por ejemplo, el segundo método (método de paletas) del método de prueba de elución en la Farmacopea Japonesa, utilizando 900 ml de una disolución de prueba apropiada, cuando los conteos giratorios del fármaco en la preparación eluida por el 100% en la disolución de prueba están debajo de 1/3 de la solubilidad de saturación del fármaco. También, se usan las disoluciones de prueba convencionales en el campo técnico farmacéutico, por ejemplo agua, una disolución tampón, y similares.

Además, una preparación en la que la tasa de elución de un fármaco a 30 minutos después de iniciarse la prueba no sea menor del 85% cuando se realiza el segundo método (método de paletas) del método de prueba de elución de la Farmacopea Japonesa en condiciones similares a las anteriores, se denomina preparación de liberación inmediata en esta memoria descriptiva.

Las formas de dosificación o formas de dosificación unitarias de la presente preparación de liberación sostenida incluyen, por ejemplo, una formulación oral, tal como un comprimido, cápsula (incluyendo una microcápsula), gránulo o polvo; y una formulación parenteral, tal como un supositorio (por ejemplo, supositorio rectal, supositorio vaginal, etc.), y éstos pueden administrarse con seguridad por vía oral o por vía parenteral, respectivamente. De estas formas, se prefiere una formulación oral, tal como un comprimido, cápsula o gránulo.

La preparación de liberación sostenida de la invención puede fabricarse mezclando el inhibidor de DPP-IV y el polímero hidrófilo, y moldeándolos. En el presente documento, la mezcla y el moldeo se llevan a cabo según los métodos farmacéuticos convencionales. Además, cuando se lleva a cabo esta mezcla y moldeo,

puede usarse un vehículo farmacológicamente aceptable.

En el presente documento, los vehículos farmacológicamente aceptables incluyen diferentes tipos de sustancias de vehículo orgánicas e inorgánicas convencionales, por ejemplo excipientes, abrillantadores, aglutinantes, disgregantes, y similares, como materiales de base para la preparación. Además, también  
5 pueden usarse aditivos para una preparación, tales como conservadores, antioxidantes, agentes colorantes y edulcorantes, según sean necesarios.

Cuando el inhibidor de DDP-IV usado en la preparación de liberación sostenida de la invención es básico, puede añadirse un ácido orgánico para regular el comportamiento de elución de la preparación de liberación sostenida. En general, puesto que la solubilidad de un fármaco básico es mayor en la condición ácida que en la condición neutra, la elución del fármaco a partir de la preparación de liberación sostenida puede variar  
10 dependiendo del pH circundante. En tal caso, puede reducirse el cambio de la propiedad de elución del fármaco basándose en el pH circundante, mediante la utilización de un ácido orgánico. Puesto que el pH en el cuerpo puede variar en los pacientes individuales, la reducción de los cambios de la elución del fármaco basándose en el pH circundante es extremadamente significativa para obtener un efecto uniforme del  
15 fármaco para diferentes pacientes.

Los ácidos orgánicos incluyen, por ejemplo, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido málico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido aspártico, ácido glutámico, etc. De éstos, se prefieren ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico, etc.

La preparación de liberación sostenida de la invención tiene menos toxicidad y efectos secundarios menores, y por consiguiente, puede administrarse a mamíferos (por ejemplo, seres humanos, bovinos, caballos, perros, gatos, monos, ratones y ratas) como agente preventivo y terapéutico para diversas enfermedades.  
20

La preparación de liberación sostenida de la invención puede usarse como agente preventivo y terapéutico, por ejemplo, para enfermedades tales como diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes por embarazo), hiperlipidemia (por ejemplo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipoHDLemia, hiperlipidemia posprandial), esclerosis arterial, tolerancia anómala a la glucosa (IGT), glucosa anómala en ayunas (IFG), glicemia anómala en ayunas (IFG), y complicaciones diabéticas (por ejemplo, neuropatía, nefropatía, retinopatía, cataratas, angiopatía de los vasos mayores, osteopenia, coma hiperosmolar diabético, enfermedades infecciosas (por ejemplo, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección del sistema digestivo, infección del tejido dérmico blando, infección de los miembros inferiores), gangrena diabética, cavidad oral seca, disminución de audición, enfermedad cerebrovascular, trastorno circulatorio periférico), y como un agente para reducir el azúcar en sangre y similares.  
25  
30

La preparación de liberación sostenida de la invención puede impedir que se desarrolle la tolerancia anómala, glucosa anómala en ayunas (IFG), o glicemia anómala en ayunas (IFG) hasta una diabetes.

Además, la preparación de liberación sostenida de la invención puede usarse para mejorar la función pancreática (células- $\beta$ ), la regeneración pancreática (células- $\beta$ ), la aceleración de la regeneración pancreática (células- $\beta$ ), etc.  
35

Puesto que el inhibidor de DPP-IV es un agente que acelera la secreción de insulina dependiente de glucosa, que presenta una acción de aceleración selectiva sobre la secreción de insulina en un paciente con azúcar alto en sangre (por ejemplo, los pacientes que no tengan menos de 126 mg/dl del valor de azúcar en sangre en ayunas, ni menos de 140 mg/dl del valor a las 2 horas, después de una prueba de tolerancia a la glucosa oral de 75 g (75 g de OGTT)). La preparación de liberación sostenida de la invención es útil como agente preventivo y terapéutico seguro para la diabetes con menos riesgo de complicación de los vasos sanguíneos, inducción de hipoglucemia, etc., que son los efectos perjudiciales de la insulina.  
40

Aunque la cantidad de dosificación de la preparación de liberación sostenida de la presente invención varía dependiendo del sujeto, de la vía de administración, de la enfermedad diana, etc., para la administración oral a un paciente adulto con diabetes, por ejemplo, una única dosis del inhibidor de DPP-IV, que es el principio activo, normalmente debe ser de aproximadamente 0,01-100 mg/kg de peso, preferiblemente de 0,05-30 mg/kg de peso, más preferiblemente de 0,1-10 mg/kg de peso, e idealmente se administra una o dos veces al día. Preferiblemente, la preparación de liberación sostenida debe administrarse para obtener continuamente una acción inhibitoria de la DPP-IV en el cuerpo vivo durante desde antes de un alimento hasta al menos 2  
45  
50 horas después del alimento (preferiblemente 4 horas después del alimento).

La duración de la liberación del inhibidor de DPP-IV de la preparación de liberación sostenida en el cuerpo vivo preferiblemente debe ser de 1 a 24 horas; más preferiblemente de 2 a 14 horas.

5 Normalmente, cuando se usa un inhibidor de DPP-IV para prevenir o tratar diabetes, es necesario tomar el inhibidor de DPP-IV antes de cada alimento, ya que el GLP-1, que es un sustrato de la DPP-IV, se secreta al ingerir el alimento. Sin embargo, puesto que la preparación de liberación sostenida de la invención puede liberar el inhibidor de DPP-IV a lo largo del tiempo, presenta suficiente efecto inhibidor de DPP-IV, incluso cuando se toma una vez al día.

10 La preparación de liberación sostenida de la invención puede usarse en combinación con fármacos (denominados posteriormente en la presente fármacos concomitantes), tales como agente terapéutico para diabetes, un agente terapéutico para complicaciones diabéticas, un agente antihiperlipidémico, un depresor, y agente contra la obesidad, un diurético y un agente antitrombótico. En este caso, el tiempo de medicación de la preparación de liberación sostenida de la invención y el fármaco concomitante, no está limitado. Por tanto, éstos pueden administrarse de una manera simultánea a un sujeto, o administrarse en un tiempo diferente, respectivamente. Además, la preparación de liberación sostenida de la invención y el fármaco concomitante pueden administrarse como dos preparaciones que contienen un principio activo cada una, o administrarse como una preparación individual que contiene ambos principios activos.

15 La cantidad de dosificación del fármaco concomitante puede seleccionarse apropiadamente basándose en la dosis clínicamente utilizada. La razón de la preparación de liberación sostenida de la invención al fármaco concomitante, puede seleccionarse apropiadamente basándose en el sujeto, la vía de administración, la enfermedad diana, el síntoma, la combinación, etc. Por ejemplo, cuando el sujeto es un ser humano, pueden usarse de 0,01 a 100 partes en peso para 1 parte en peso del fármaco concomitante, basándose en el inhibidor de DPP-IV, que es un principio activo de la preparación de liberación sostenida.

25 Dichos agentes terapéuticos para diabetes (antidiabéticos) incluyen, por ejemplo, preparaciones de insulina (por ejemplo, preparaciones de insulina animal extraída del páncreas de un bovino o porcino; preparaciones de insulina humana sintetizada en ingeniería genética en *E. coli* o levadura; zinc-insulina; zinc-protamina-insulina; fragmentos o derivados de insulina (por ejemplo, INS-1, etc.)), agentes mejoradores de la resistencia a la insulina (por ejemplo, clorhidrato de pioglitazona, (maleato) de lociglitazona, GI-262570, reglinoxano (JTT-501), netoglitazona (MCC-555), YM-440, KRP-297, CS-011, FK-614, ragaglitazar (NN-622), tesaglitazar (AZ-242), DMS-298585, EML-16336, los compuestos descritos en el documento WO 99/58510 (por ejemplo, ácido (E)-4-[4-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil-metoxi)-benciloxi-imino]-4-fenil-butírico), agonista de PPAR $\gamma$ , antagonista de PPAR $\gamma$ , agonista doble de PPAR $\gamma/\alpha$ , inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, migritol, emiglitato, agentes de biguanida (por ejemplo, fenformina, metformina, buformina, o sus sales) (por ejemplo, clorhidrato, fumarato, succinato), aceleradores de la secreción de insulina (agentes de sulfonilurea (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol, etc.), repaglinida, senaglinida, nateglinida, mitiglinida, o sus hidratos de sal de calcio), agonistas del receptor de GLP-1 (por ejemplo, GLP-1, NN-2211, AC-2993 (exendina-4), BIM-51077, Alb (8,35) h GLP-1 (7,37) NH $_2$ ), agonistas de amilina (por ejemplo, plamintida, inhibidores de fosfatasa de fosfotirosina (por ejemplo, ácido vanádico), agonistas  $\beta$ 3 (por ejemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140), inhibidores de neozúcar (por ejemplo, inhibidor de fosforilasa de glicógeno, inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, antagonista de glucagón, agonista del receptor de somatostatina), inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa (SGLT) (por ejemplo, T-1095), etc.

35 Los agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas incluyen los inhibidores de aldosa reductasa (por ejemplo, tolrestato, epalrestato, zenarestato, zopolrestato, minalrestato, fidarestato, SNK-860, CT-112), factor neutrófico y sus agentes incrementadores (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF, aceleradores de la producción/secreción de neurotrofina (por ejemplo, 4-(4-cloro-fenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metil-fenoxi)-propil]-oxazol, etc.) descritos en el documento WO 01/14372), inhibidores de la ACE (por ejemplo, ALT946, pimagedina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), (EXO-226), agentes de captura de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tiocítico), dilatadores cerebrovasculares (por ejemplo, tiaprida, mexiletina).

45 Los agentes antihiperlipidemia incluyen los compuestos de estatina que son inhibidores de la síntesis del colesterol (por ejemplo, cerivastatina, pravastatina, simvastatina, rovastatina, atorvastatina, fluvastatina, itavastatina, o sus sales (por ejemplo, las sales de sodio)), inhibidores de la síntesis de escualeno (por ejemplo, los compuestos descritos en el documento WO 97/10224, por ejemplo ácido N-[[3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetil-propil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxi-fenil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzo-oxazepin-3-il)-acetil]-piperidin-4-acético, etc.), compuestos de fibrato (por ejemplo, benzafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato), inhibidores de ACAT (por ejemplo, avasimiba, eflucimiba), resinas de intercambio de aniones (por ejemplo,

colestiramina), probucol, fármacos de ácido nicotínico (por ejemplo, nicomol, niceritrol), icosapentoato de etilo, esteroides de plantas (esterol de soya),  $\gamma$ -orizanól, etc.

5 Los depresores incluyen los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, captopril, enalapril, delapril), a los antagonistas de angiotensina II (por ejemplo, candesartán, cilaxetilo, losartán, eprosartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, tasosartán), antagonistas de calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina), fármacos que abren el canal de potasio (por ejemplo, levcromakalim, L-27132, AL671, NIP-121), clonidina, etc.

10 Los agentes contra la obesidad incluyen, por ejemplo, los agentes contra la obesidad centrales (por ejemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentelmina, sibutramina, anfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropranolamina, kobenzorex, inhibidores de la lipasa pancreática (por ejemplo, orlistato), agonistas  $\beta$ 3 (por ejemplo, CL 316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ40140), anorécticos de peptidilo (por ejemplo, leptina, factor neurotrófico ciliar (CNTF)), agonistas de colecistoquinina (por ejemplo, FPL-15849)), etc.

15 Los diuréticos incluyen, por ejemplo, derivados de xantina (por ejemplo, teobromina de salicilato de sodio, teobromina de salicilato de calcio), preparaciones de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidrocloreotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidrocloreotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida), preparaciones contra la aldosterona (por ejemplo, espilonoacetona, trimetelono), inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida), preparaciones de clorbencensulfonamida (por ejemplo, clortalidona, meflucida, idapamida), azocernida, isosorbida, ácido etacrínico, pircaldnida, brometanida, flocemida, etc.

20

Los agentes antitrombóticos incluyen, por ejemplo, heparina (por ejemplo, heparina sódica, heparina cálcica, dalteparina sódica), warfarina (por ejemplo, warfarina potásica), agentes antitrombina (por ejemplo, aragatroban), trombolíticos (por ejemplo, uroquinasa, tisoquinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa), inhibidores de la acumulación de plaquetas (por ejemplo, clorhidrato de flolopidina, clostazol, icosapentoato de etilo, beraprost-sodio, clorhidrato de sarpogrelato), etc.

25

Los fármacos concomitantes preferiblemente son preparaciones de insulina, agentes mejoradores de la resistencia a la insulina, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa, agentes de biguanida, aceleradores de la secreción de insulina (preferiblemente sulfonilurea), etc.

30 Además, la presente invención se refiere a “un fármaco que comprende una combinación de dos o más preparaciones con el inhibidor de DPP-IV, y diferentes tasas de liberación para el inhibidor de DPP-IV”.

35 En el presente documento, “la preparación que contiene el inhibidor de DPP-IV” puede ser cualquier preparación que contiene el inhibidor de DPP-IV, o bien una preparación de liberación sostenida o bien de liberación inmediata. Además, el mecanismo de control de liberación del inhibidor de DPP-IV en la “preparación que contiene el inhibidor de DPP-IV” no tiene limitaciones particulares, y la preparación puede ser cualquiera que libere el inhibidor de DPP-IV; mediante difusión pasiva acompañando a la degradación de la preparación; mediante la respuesta al cambio del pH circundante; mediante la presión interna del lado interno hinchado de la preparación, causada por la ingestión del agua circundante; la liberación inmediata mediante la disgregación o disolución de la preparación, y similares.

40 En el presente documento, “preparaciones que liberan el inhibidor de DPP-IV mediante difusión pasiva” incluyen, por ejemplo, la preparación de liberación sostenida de la invención (preferiblemente, un comprimido de matriz que usa polímeros hidrófilos (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y poli(óxido de etileno), un comprimido de matriz que usa materiales de base lipófilos (por ejemplo, cera de carnauba, aceite de ricino hidrogenado, aceite de colza hidrogenado, ésteres de ácidos grasos de poliglicerina), un comprimido o un gránulo recubierto con materiales de base de liberación sostenida (por ejemplo, polímeros de celulosa, tales como etilcelulosa, polímeros de ácido acrílico, tales como copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS (Eudragit RS (nombre comercial, fabricado por Rohm Pharma Co. Ltd.), suspensión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo (Eudragit NE (nombre comercial, fabricado por Rohm Pharma Co. Ltd.), etc.

45

50 Las “preparaciones que liberan el inhibidor de DPP-IV a partir de la preparación mediante la degradación de la preparación” incluyen, por ejemplo, una cápsula que contiene glicéridos poliglicolados (por ejemplo, Gelucire10/13 (nombre comercial, fabricado por GATTEFOSSE Co. Ltd.), etc.

5 Las “preparaciones que liberan el inhibidor de DPP-IV en respuesta a un cambio del pH circundante” incluyen, por ejemplo, un comprimido o gránulo recubierto con materiales de base entéricos (polímeros de ácido acrílico, tales como copolímero de metacrilato (Eudragit L (nombre comercial, fabricado por Rohm Pharma Co. Ltd.)), copolímero de metacrilato LD (Eudragit L-30D55 (nombre comercial, fabricado por Rohm Pharma Co. Ltd.)), copolímero de metacrilato S (Eudragit S (nombre comercial, fabricado por Rohm Pharma Co. Ltd.)), etc.

Las “preparaciones que liberan el inhibidor de DPP-IV mediante la presión interna del lado interno hinchado de la preparación provocada por la ingestión del agua circundante” incluyen, por ejemplo, un sistema osmótico, es decir, Concerta™ (Alza Co. Ltd., Fort Washington, PA), etc.

10 Las “preparaciones que liberan el inhibidor de DPP-IV inmediatamente mediante la disgregación o disolución de la preparación” incluyen, por ejemplo, aquéllas que se obtienen mezclando el inhibidor de DPP-IV con un vehículo farmacológicamente aceptable, y luego se lleva a cabo el moldeo. En el presente documento, el vehículo farmacológicamente aceptable incluye aquéllos similares a la preparación de liberación sostenida de la invención. Además, la mezcla y el moldeo pueden llevarse a cabo según las técnicas farmacéuticas  
15 convencionales.

20 El mecanismo de control de liberación de las “dos o más preparaciones que contienen inhibidores de DPP-IV”, que constituyen el presente fármaco de la invención, puede ser o bien igual o bien diferente uno del otro. Las “dos o más preparaciones que contienen inhibidores de DPP-IV” pueden ser una preparación individual o preparaciones plurales independientes entre sí. La preparación individual incluye una cápsula individual que contiene dos o más preparaciones que contienen el inhibidor de DPP-IV; un comprimido en múltiples capas (preferiblemente un comprimido en dos capas), o un comprimido nucleado que tiene múltiples partes de control de liberación, y similares.

25 El presente fármaco de la invención preferiblemente debe estar compuesto por una combinación de una preparación de liberación sostenida que contiene un inhibidor de DPP-IV y una preparación de liberación inmediata que contiene un inhibidor de DPP-IV, y mediante la adopción de una combinación de este tipo, puede obtenerse la excelente acción inhibitoria de DPP-IV inmediatamente después de la administración, y puede mantenerse a lo largo del tiempo.

30 Aunque el contenido del inhibidor de DPP-IV en la preparación de liberación sostenida que contiene un inhibidor de DPP-IV varía dependiendo del tipo de inhibidor de DPP-IV, de la cantidad de la preparación, etc., el contenido es, por ejemplo, del 20 al 30% en peso, preferiblemente del 25 al 35% en peso, e idealmente el 25% en peso.

Las formas de dosificación de la preparación que contiene el inhibidor de DPP-IV son similares a aquéllas de la preparación de liberación sostenida de la presente invención.

35 El presente fármaco de la invención tiene una toxicidad más baja y efectos secundarios menores, y por consiguiente, puede administrarse a mamíferos (por ejemplo, seres humanos, bovinos, caballos, perros, gatos, monos, ratones y ratas), como un agente preventivo y terapéutico de diversas enfermedades, de una manera similar a la preparación de liberación sostenida de la invención.

40 La dosificación del presente fármaco de la invención puede combinarse con dos o más preparaciones que contienen inhibidores de DPP-IV en la administración. Una forma de dosificación de este tipo incluye, por ejemplo, 1) la administración como una preparación individual de dos o más preparaciones que contienen inhibidores de DPP-IV, 2) la administración simultánea como preparaciones múltiples de dos o más preparaciones que contienen inhibidores de DPP-IV, 3) la administración en diferentes tiempos de múltiples preparaciones de dos o más preparaciones que contienen inhibidores de DPP-IV, etc.

45 Aunque la cantidad de dosificación del fármaco de la invención varía dependiendo del sujeto, de la vía de administración, de la enfermedad diana, etc., cuando se administra por vía oral a un paciente adulto con diabetes, por ejemplo, la dosis habitual del inhibidor de DPP-IV, que es el principio activo, debe ser de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso, preferiblemente de 0,5 mg/kg de peso, más preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg de peso, y estas cantidades idealmente deben administrarse una o dos veces al día. Preferiblemente, el fármaco de la invención debe administrarse para obtener continuamente la acción del  
50 inhibidor de DPP-IV en el cuerpo vivo desde antes de un alimento hasta al menos 2 horas después del alimento, preferiblemente hasta 4 horas después del alimento.

El presente fármaco de la invención puede usarse en combinación con el fármaco concomitante, similar al

caso de la preparación de liberación sostenida de la presente invención.

La presente invención se refiere además a “la preparación de liberación controlada que contiene el inhibidor de DPP-IV, que puede disminuir la actividad de DPP-IV en el plasma sanguíneo por del 10 al 90% (preferiblemente del 10 al 85%), 1 hora después de su administración”, “la preparación de liberación controlada que contiene el inhibidor de DPP-IV que puede disminuir la actividad de DPP-IV en el plasma sanguíneo por del 10 al 90% (preferiblemente del 10 al 85%), 8 horas después de su administración”, “la preparación de liberación controlada que contiene el inhibidor de DPP-IV que puede disminuir la actividad de DPP-IV en el plasma sanguíneo por del 10 al 90% (preferiblemente del 10 al 85%), 12 horas después de su administración”, “la preparación de liberación controlada que contiene el inhibidor de DPP-IV que puede disminuir la actividad de DPP-IV en el plasma sanguíneo por el 10 al 90% (preferiblemente, del 10 al 85%), durante 1 a 8 horas después de su administración”, “la preparación de liberación controlada que contiene el inhibidor de DPP-IV que puede disminuir la actividad de DPP-IV en el plasma sanguíneo por del 10 al 90% (preferiblemente, del 10 al 85%), durante 1 a 12 horas después de su administración”, y similares.

En el presente documento, el plasma sanguíneo en la “actividad de DPP-IV en el plasma sanguíneo” significa el plasma sanguíneo venoso periférico. Aunque la actividad de DPP-IV y su velocidad de disminución pueden variar dependiendo del tipo de plasma sanguíneo (por ejemplo, plasma sanguíneo venoso, arterial o portal), cualquier preparación de liberación controlada pertenece a la presente invención de una “preparación de liberación controlada que contiene el inhibidor de DPP-IV”, siempre que puedan disminuir la actividad de DPP-IV en el plasma sanguíneo venoso periférico por del 10 al 90% (preferiblemente del 10 al 85%).

La presente invención de la preparación de liberación controlada que contiene el inhibidor de DPP-IV puede disminuir la actividad de DPP-IV en el plasma sanguíneo por del 10 al 90%, preferiblemente del 10 al 85%, más preferiblemente del 10 al 80%, y de una manera muy preferible del 15 al 75%.

La actividad de DPP-IV en el plasma sanguíneo puede medirse según, por ejemplo, “el método de Raymond *et al*, Diabetes, Volumen 47, páginas 1253-1258, 1998”. Siempre que dicha velocidad de disminución de la actividad de DPP-IV en el plasma sanguíneo esté dentro de los errores normales, puede ser diferente de los valores mencionados (10, 15, 75, 80, 85, 90%). Además, la velocidad de disminución de la actividad de DPP-IV en el plasma sanguíneo puede ser diferente de estos valores, dependiendo del método de medición de la actividad de DPP-IV en el plasma sanguíneo. Por ejemplo, si las condiciones de medición, tales como el tipo de sustrato, la concentración de sustrato, el tiempo de reacción, los múltiplos diluidos de plasma sanguíneo, y similares, de la actividad de DPP-IV en el plasma sanguíneo, son diferentes de aquéllas que se encuentran en el método descrito en la literatura anterior, la velocidad de disminución de la actividad de DPP-IV en el plasma sanguíneo puede ser mayor que las descritas anteriormente, por ejemplo, el valor del 90% puede ser de más del 95%.

Entre las preparaciones que contienen el inhibidor de DPP-IV de la presente invención, la “preparación de liberación controlada que contiene el inhibidor de DPP-IV” de la presente invención es una preparación en la que se controla la liberación del inhibidor de DPP-IV.

Una preparación de ese tipo preferiblemente es la preparación de liberación sostenida de la invención. Además, entre los fármacos de la invención, “un fármaco que comprende una combinación de la preparación de liberación sostenida que contiene un inhibidor de DPP-IV y una preparación de liberación inmediata que contiene un inhibidor de DPP-IV” es preferible.

La preparación de liberación controlada que contiene el inhibidor de DPP-IV de la presente invención tiene una toxicidad más baja y efectos secundarios menores, y por consiguiente, puede administrarse a mamíferos (por ejemplo, seres humanos, bovinos, caballos, perros, gatos, monos, ratones y ratas), como un agente preventivo y terapéutico de diversas enfermedades, de una manera similar a la preparación de liberación sostenida de la invención.

Aunque la cantidad de dosificación de la preparación de liberación controlada que contiene el inhibidor de DPP-IV de la presente invención varía dependiendo del sujeto, de la vía de administración, de la enfermedad diana, etc., cuando se administra por vía oral a un paciente adulto con diabetes, por ejemplo, la dosis habitual del inhibidor de DPP-IV, que es el principio activo, debe ser de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso, preferiblemente de 0,05 a 30 mg/kg de peso, más preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg de peso, e idealmente se administra una o dos veces al día. Preferiblemente, la preparación de liberación controlada que contiene el inhibidor de DPP-IV de la presente invención debe administrarse de tal manera que se obtiene continuamente la acción del inhibidor de DPP-IV en el cuerpo vivo desde antes de un alimento hasta al menos 2 horas después del alimento (preferiblemente 4 horas después del alimento).

La preparación de liberación controlada que contiene el inhibidor de DPP-IV de la presente invención puede usarse en combinación con un fármaco concomitante, como en el caso de la preparación de liberación sostenida de la invención.

5 Los ejemplos específicos de una celulosa microcristalina incluyen, por ejemplo, Avicel® PH102 y 101 (FMC Biopolymer, Filadelfia, PA).

Los ejemplos específicos de un estearato de magnesio incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio Synpro®, Grado Vegetal-NF (Ferro Corp., Walton Hills, OH).

Los ejemplos específicos de una lactosa incluyen, por ejemplo, lactosa DT y lactosa SD.

10 Además, los comprimidos contienen a menudo un diluyente o carga, que se añade para aumentar el peso por volumen de la mezcla, dando como resultado un tamaño práctico para la compresión. Pueden seleccionarse 1, 2, 3, o más diluyentes y/o cargas. Los ejemplos de las cargas 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. La carga y/o el diluyente, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de 15 aproximadamente el 15% a aproximadamente el 55%, o de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 45% en peso de la composición. De una manera muy preferible, las composiciones anteriormente descritas comprenden una o dos cargas seleccionadas de celulosa microcristalina, tal como Avicel PH102, y lactosa.

20 Los lubricantes normalmente se añaden para impedir que los materiales formadores de comprimidos se adhieran a las perforaciones, para minimizar la fricción durante la compresión de los comprimidos, y para permitir la retirada del comprimido fabricado por compresión del troquel. Tales lubricantes comúnmente se incluyen en la mezcla de comprimidos final en cantidades normalmente de aproximadamente o menos del 1% en peso. El componente lubricante puede ser hidrófobo o hidrófilo. Los ejemplos de tales lubricantes incluyen ácido esteárico, talco y estearato de magnesio. El estearato de magnesio reduce la fricción entre la pared del troquel y la mezcla de comprimidos durante la compresión y expulsión de los comprimidos. Ayuda a impedir 25 la adhesión de los comprimidos a las perforaciones 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 rango de tamaños de partículas de 450 a 550 micras, y un rango de densidad de 1,00 a 1,80 g/ml. Es estable y no se polimeriza dentro de la mezcla formadora de comprimidos. En la formulación también se emplea el lubricante preferido, el estearato de magnesio. Preferiblemente, el lubricante está presente en la formulación de comprimidos en una cantidad de 30 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 muy preferiblemente de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 1% en peso. Otros posibles lubricantes incluyen talco, polietilenglicol, sílice, y aceites vegetales endurecidos. En una realización opcional de la invención, el lubricante no está presente en la formulación, sino que se pulveriza sobre los troqueles o las perforaciones, en lugar de añadirse directamente 35 a la formulación.

Aunque la presente invención se describe en más detalle en los siguientes detalles experimentales, la presente invención no está limitada a los mismos, y los usos de la invención pueden variarse siempre que no se supera el alcance.

#### Realizaciones de la invención

40 La invención objeto proporciona una formulación de comprimido farmacéutico (formulación C) que comprende, por forma de dosificación unitaria, por ejemplo por comprimido, los siguientes componentes:

(a) un inhibidor de DPP-IV, preferiblemente vildagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como principio activo,

45 (b) una hidroxipropilmetilcelulosa con una viscosidad aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal de 100.000 cP), cuando está presente en una disolución al 2%,

(c) y opcionalmente un carga y/o un lubricante.

La invención objeto proporciona una formulación de comprimido farmacéutico (formulación D), que comprende, por forma de dosificación unitaria, por ejemplo por comprimido, los siguientes componentes:

## ES 2 385 129 T3

(a) hasta el 50%, preferiblemente el 15-35% en peso basándose en el peso seco de un inhibidor de DPP-IV, preferiblemente vildagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como principio activo,

5 (b) del 20 al 60%, preferiblemente del 30 al 50% en peso basándose en el peso seco de una hidroxipropilmetilcelulosa, con una viscosidad aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal de 100.000 cP), cuando está presente en una disolución al 2%),

(c) y opcionalmente un carga y/o un lubricante.

La invención objeto proporciona una formulación de comprimido farmacéutico (formulación E), que comprende, por forma de dosificación unitaria, por ejemplo por comprimido, los siguientes componentes:

10 (a) del 10 al 50%, preferiblemente del 15 al 35% en peso basándose en el peso seco de un inhibidor de DPP-IV, preferiblemente vildagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como principio activo,

(b) del 20 al 60%, preferiblemente del 30 al 50% en peso basándose en el peso seco de una hidroxipropilmetilcelulosa, con una viscosidad aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal de 100.000 cP), cuando está presente en una disolución al 2%;

(c) una carga; y

15 (d) un lubricante.

La invención objeto proporciona una formulación de comprimido farmacéutico (formulación F), que comprende, por forma farmacéutica unitaria, por ejemplo por comprimido, los siguientes componentes:

(a) del 10 al 50%, preferiblemente del 15 al 35% en peso basándose en el peso seco de un inhibidor de DPP-IV, preferiblemente vildagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como principio activo,

20 (b) del 20 al 60%, preferiblemente del 30 al 50% en peso basándose en el peso seco de una hidroxipropilmetilcelulosa, con una viscosidad aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal de 100.000 cP), cuando está presente en una disolución al 2%;

(c) del 15 al 55%, preferiblemente del 25 al 45% en peso basándose en el peso seco de una carga farmacéuticamente aceptable; y opcionalmente

25 (d) del 0,1 al 10%, preferiblemente del 0,1 al 3% en peso basándose en el peso seco de un lubricante farmacéuticamente aceptable.

La invención objeto proporciona una formulación de comprimido farmacéutico (formulación G), que comprende, por forma de dosificación unitaria, por ejemplo por comprimido, los siguientes componentes:

30 (a) del 10 al 50%, preferiblemente del 15 al 35% en peso basándose en el peso seco de un inhibidor de DPP-IV, preferiblemente vildagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como principio activo,

(b) del 20 al 60%, preferiblemente del 30 al 50% en peso basándose en el peso seco de una hidroxipropilmetilcelulosa, con una viscosidad aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal de 100.000 cP), cuando está presente en una disolución al 2%;

35 (c) del 15 al 55%, preferiblemente del 25 al 45% en peso basándose en el peso seco de una o dos cargas farmacéuticamente aceptable seleccionadas de lactosa y celulosa microcristalina; y opcionalmente

(d) del 0,1 al 10%, preferiblemente del 0,1 al 3% en peso basándose en el peso seco de un lubricante farmacéuticamente aceptable, tal como estearato de magnesio.

La invención objeto proporciona una formulación de comprimido farmacéutico (formulación H), que comprende, por forma de dosificación unitaria, por ejemplo por comprimido, los siguientes componentes:

40 (a) del 10 al 50%, preferiblemente del 15 al 35% en peso basándose en el peso seco de un inhibidor de DPP-IV, preferiblemente vildagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como principio activo,

(b) del 20 al 60%, preferiblemente del 30 al 50% en peso basándose en el peso seco de una hidroxipropilmetilcelulosa, con una viscosidad aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal de 100.000 cP), cuando está presente en una disolución al 2%;

5 (c) del 25 al 40% en peso basándose en el peso seco de una o dos cargas farmacéuticamente aceptables seleccionadas de lactosa y celulosa microcristalina; y opcionalmente

(d) del 0,1 al 10%, preferiblemente del 0,1 al 3% en peso basándose en el peso seco de un lubricante farmacéuticamente aceptable.

Una formulación de comprimido farmacéutico tal como se describe en el presente documento, en la que la carga se selecciona de lactosa y celulosa microcristalina.

10 Una formulación de comprimido farmacéutico (formulación I), tal como se describe en el presente documento, que comprende al menos 2 cargas, preferiblemente lactosa y celulosa microcristalina. En una realización, la lactosa está presente en una cantidad de desde el 1 hasta el 8%, preferiblemente del 1 al 5% en peso, y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de desde el 25 hasta el 35% en peso.

15 Una formulación de comprimido farmacéutico (formulación J), tal como se describe en el presente documento, en la que el 20 al 30% en peso basándose en el peso seco de un inhibidor de DPP-IV, en especial LAF237 está contenido en la formulación.

Una formulación de comprimido farmacéutico (formulación K), tal como se describe en el presente documento, en la que la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en una cantidad de desde el 38% hasta el 42% en peso.

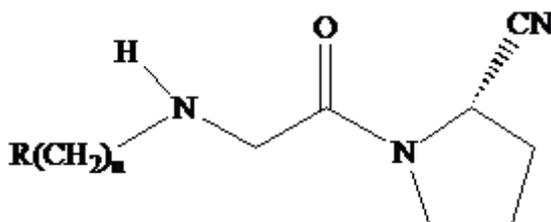
20 Una formulación tal como se describe en el presente documento, en la que el compuesto (inhibidor de DPP-IV) es 1-[(3-hidroxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidin-2(s)-carbonitrilo (LAF237 o vildagliptina).

25 Una formulación (formulación L), cápsula o comprimido, tal como se describe en el presente documento, en la que la vildagliptina (LAF237) es una forma cristalina de vildagliptina ("forma A" cristalina), caracterizada por un patrón de difracción de rayos X con picos a aproximadamente 16,6°, 17,1°, 17,2° +/- 0,3° 2-theta, o caracterizada por un patrón de difracción de rayos X con picos a aproximadamente 12,0°, 13,5°, 16,6°, 17,1°, 17,2°, 20,1°, 22,5°, 27,4°, 28,1°, +/- 0,3° 2-theta. Una forma cristalina de ese tipo se describe en la solicitud de patente internacional n.º PCT/US2006/001473.

El término "vildagliptina" cubre cualquier forma cristalina, preferiblemente la forma cristalina "A" de vildagliptina.

30 La invención objeto proporciona una formulación de comprimido farmacéutico, que comprende, por forma de dosificación unitaria, por ejemplo por comprimido, los siguientes componentes:

(a) un compuesto como principio activo, teniendo el compuesto la fórmula:



35 en la que R es adamantilo sustituido, y n es un número entero de desde 0 hasta 3; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) una hidroxipropilmetilcelulosa con una viscosidad aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal de 100.000 cP), cuando está presente en una disolución al 2%;

(c) una celulosa microcristalina; y

(d) un estearato de magnesio.

En una realización, en relación con el peso de la formulación:

(a) el compuesto, por ejemplo vildagliptina está presente en una cantidad de desde el 20% hasta el 30% en peso;

5 (b) la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en una cantidad de desde el 30% hasta el 50% en peso;

(c) la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de desde el 25% hasta el 35% en peso; y

(d) el estearato de magnesio está presente en una cantidad de desde el 0,1% hasta el 3% en peso.

En otra realización, en relación con el peso de la formulación:

10 (a) el compuesto, por ejemplo vildagliptina está presente en una cantidad de aproximadamente del 25% en peso;

(b) la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 40% en peso;

(c) la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de aproximadamente el 30% en peso; y

(d) el estearato de magnesio está presente en una cantidad de aproximadamente el 1% en peso.

15 En una realización adicional, la formulación de comprimido comprende además una lactosa. En una realización, la lactosa está presente en una cantidad de desde el 1% hasta el 8% en peso. En una realización adicional, la lactosa está en una cantidad de aproximadamente el 4% en peso.

20 En una realización, el inhibidor de DPP-IV se selecciona de [S]-1-[2-(5-ciano-2-piridinilamino)etilamino]acetil-2-pirolidinacarbonitrilo monohidrocloruro, vildagliptina, L-treo-isoleuciltiazolidina, sitagliptina, saxagliptina, 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida y 2-[[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]oxi]acetamida y opcionalmente sales farmacéuticas de los mismos.

En una realización, el compuesto (inhibidor de DPP-IV) es 1-[2-[(5-ciano-piridin-2-il)-amino]-etil-amino]-acetil-2-ciano(S)-pirrolidona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25 En una realización preferida, la invención se refiere a una composición o una forma de dosificación unitaria tal como se describe en el presente documento, en la que el compuesto (inhibidor de DPP-IV) es vildagliptina o una sal de la misma.

En todavía otra realización, el compuesto vildagliptina está presente en la formulación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención objeto también proporciona una formulación de comprimido farmacéutico (formulación A), que comprende, por comprimido de 400 mg, los siguientes componentes:

30 (a) vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad de aproximadamente 100 mg;

(b) una hidroxipropilmetilcelulosa, en una cantidad de aproximadamente 160 mg, teniendo la hidroxipropilmetilcelulosa una viscosidad aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal de 100.000 cP), cuando está presente en una disolución al 2%;

35 (c) una celulosa microcristalina, en una cantidad de 120 mg;

(d) una lactosa en una cantidad de aproximadamente 16 mg; y

(e) un estearato de magnesio, en una cantidad de 4 mg.

La invención objeto también proporciona una formulación de comprimido farmacéutico (formulación B), que

comprende, por comprimido de 600 mg, los siguientes componentes:

- (a) vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad de aproximadamente 150 mg;
  - 5 (b) una hidroxipropilmetilcelulosa, en una cantidad de aproximadamente 240 mg, teniendo la hidroxipropilmetilcelulosa una viscosidad aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal de 100.000 cP), cuando está presente en una disolución al 2%;
  - (c) una celulosa microcristalina, en una cantidad de 180 mg;
  - (d) una lactosa en una cantidad de aproximadamente 24 mg; y
  - (e) un estearato de magnesio, en una cantidad de 6 mg.
- 10 En una realización, la formulación de comprimido farmacéutico combina los componentes en las cantidades mencionadas anteriormente.

La invención objeto también proporciona un método para inhibir la actividad de DPP-IV en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad de las formulaciones de comprimidos farmacéuticos anteriormente mencionadas eficaces para inhibir la actividad de DPP-IV en el sujeto.

- 15 En una realización, el sujeto es un ser humano.

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento de un estado aliviado por la inhibición de la dipeptidil peptidasa IV en un sujeto que padece el estado que comprende administrar al sujeto una dosis terapéuticamente eficaz de cualquiera de las formulaciones de comprimidos farmacéuticos mencionados anteriormente, formas de dosificación unitarias, por ejemplo, cápsula, comprimido, comprimido fabricado por compresión, comprimidos fabricados por compresión directa, gránulo.

20

La invención objeto también cubre el uso de cualquiera de las formulaciones de comprimido farmacéutico mencionadas en el presente documento, formas de dosificación unitarias por ejemplo, cápsula, comprimido, comprimido fabricado por compresión, comprimidos fabricados por compresión directa, gránulo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado aliviado por la inhibición de la dipeptidil peptidasa IV en un sujeto que padece el estado, que comprende administrar al sujeto una dosis terapéuticamente eficaz de cualquiera de las formulaciones de comprimido farmacéutico mencionadas anteriormente.

25

La invención objeto también cubre el uso de cualquiera de las formulaciones de comprimido farmacéutico mencionados en el presente documento, las formas de dosificación unitarias por ejemplo, cápsula, comprimido, comprimido fabricado por compresión, comprimidos fabricados por compresión directa, gránulo para el tratamiento de un estado aliviado por la inhibición de la dipeptidil peptidasa IV en un sujeto que padece el estado que comprende administrar al sujeto una dosis terapéuticamente eficaz de cualquiera de las formulaciones de comprimido farmacéutico.

30

Preferiblemente el estado aliviado por la inhibición de dipeptidil peptidasa IV se selecciona de diabetes mellitus no insulino dependiente, artritis, obesidad, trasplante de aoinjerto, osteoporosis por calcitonina, insuficiencia cardíaca, metabolismo anómalo de glucosa, IGT (tolerancia anómala a la glucosa), de enfermedades neurodegenerativas tal como enfermedad de Alzheimer y Parkinson, hiperlipidemia de modulación, estados de modulación asociados a la hiperlipidemia o para disminuir VLDL, LDL y Lp (a), enfermedades cardiovasculares o renales por ejemplo, cardiomiopatía diabética, hipertrofia del ventrículo izquierdo o derecho, espesamiento medio hipertrófico en las arterias y/o vasos grandes, hipertrofia mesentérica del sistema circulatorio, hipertrofia mesangial, trastornos neurodegenerativos y trastornos cognitivos, para producir un efecto sedativo o ansiolítico, para atenuar los cambios catabólicos post-quirúrgicos y respuestas hormonales a la tensión para reducir la morbimortalidad después del infarto al miocardio, el tratamiento de los estados relacionados a los efectos anteriores que pueden estar mediados por los niveles de GLP-1 y/o GLP-2.

35

40

45

En una realización, el estado es diabetes mellitus no insulino dependiente.

En otra realización, el estado es obesidad, artritis u osteoporosis. En una realización adicional, el sujeto es un

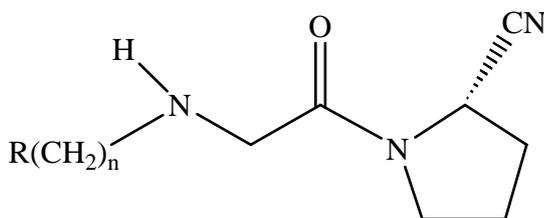
ser humano.

- 5 La invención objeto proporciona además un método para el tratamiento de un estado aliviado por la inhibición de la dipeptidil peptidasa IV en un sujeto que padece el estado que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las formulaciones de comprimido farmacéutico mencionados anteriormente, en combinación con una dosis terapéuticamente eficaz de un fármaco antidiabético o contra la artritis.

En una realización, el sujeto es un ser humano.

La invención objeto también proporciona una formulación de comprimido farmacéutico que comprende por forma de dosificación unitaria, por ejemplo por comprimido, los siguientes componentes:

- 10 (a) un compuesto como principio activo, teniendo el compuesto la fórmula:



en la que R es adamantilo sustituido, y n es un número entero de desde 0 hasta 3; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

- 15 (b) una hidroxipropilmetilcelulosa, con una viscosidad aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal de 100.000 cP), cuando está presente en una disolución al 2%.

En una realización, las formulaciones de comprimido farmacéutico descritas en el presente documento, también contienen una carga. En una realización, la carga es lactosa. En otra realización, la carga es celulosa microcristalina. En una realización adicional, la carga es celulosa microcristalina y lactosa.

- 20 En otra realización, las formulaciones de comprimido farmacéutico descritas en el presente documento también contienen un lubricante. En una realización, el lubricante es preferiblemente estearato de magnesio.

En todavía otra realización, en relación con el peso de la formulación, la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en las formulaciones descritas en el presente documento, en una cantidad de desde el 30% hasta el 50% en peso.

- 25 En una realización, la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en las formulaciones descritas en el presente documento, en una cantidad de desde el 38% hasta el 42% en peso.

En una realización adicional, la presente invención también se refiere a la formulación de comprimido farmacéutico descrita en el presente documento, en la que la forma de dosificación unitaria, la razón del peso de vildagliptina con respecto al peso de hidroxipropilmetilcelulosa es de 0,16 a 2,5, preferiblemente de 0,3 a 1,16 o de 0,4 a 1.

- 30 Preferiblemente, las razones expresadas en el presente documento o el % se expresan basándose en el peso seco.

- 35 En una realización adicional, la presente invención también se refiere a la formulación de comprimido farmacéutico descrita en el presente documento, en la que en la forma de dosificación unitaria, la vildagliptina está en una cantidad de 100 mg a 200 mg, preferiblemente de 100 mg, 150 mg o 200 mg, o la cantidad correspondiente de cualquiera de su sal.

La formulación de comprimido farmacéutico descrita en el presente documento también puede usarse en cualquier forma de dosificación unitaria, por ejemplo, una formulación oral tal como un comprimido (incluyendo comprimidos de múltiples capas), cápsula (incluyendo una microcápsula, cápsulas que contienen varios compartimentos, por ejemplo dos compartimentos), gránulo o polvo; o una formulación parenteral tal

como un supositorio o cualquier otro sistema de administración farmacéutica. Preferiblemente la formulación de comprimido farmacéutico descrita en el presente documento, se usan en forma de cápsula, gránulo o comprimido.

5 En una realización adicional, la presente invención también se refiere a un comprimido farmacéutico de múltiples capas, en el que la formulación de comprimido farmacéutico descrita en el presente documento representa una de las capas del comprimido. Ésta puede hacerse como un comprimido de múltiples capas (unas sobre otras), o como un recubrimiento de una capa rodeando la otra.

10 Preferiblemente, la presente invención también se refiere a un comprimido farmacéutico de múltiples capas, en el que la formulación de comprimido farmacéutico descrita en el presente documento representa una capa, y una formulación que comprende un principio activo adicional representa la segunda capa y/o la tercera capa. Preferiblemente, el principio activo adicional es una glitazona (por ejemplo, pioglitazona o rosiglitazona) o metformina. Preferiblemente, la capa adicional o segunda es una formulación de liberación inmediata. La formulación de comprimido farmacéutico descrita en el presente documento puede representar la capa media, y la formulación de liberación inmediata que comprende un principio activo adicional puede representar las dos capas externas. La formulación de comprimido farmacéutico descrita en el presente documento puede representar la capa central, y la formulación de liberación inmediata que comprende un principio activo adicional puede representar la capa de recubrimiento circundante.

En una realización adicional, la presente invención también se refiere a un comprimido farmacéutico obtenido mediante compresión de la formulación de comprimido farmacéutico descrita en el presente documento.

20 En una realización adicional, la presente invención también se refiere al comprimido farmacéutico anterior, obtenido mediante compresión de la formulación de comprimido farmacéutico descrita en el presente documento, en el que la formulación de comprimido farmacéutico descrita en el presente documento se somete a compactación con rodillo antes de comprimirse en un comprimido.

25 En una realización adicional, la presente invención también se refiere al comprimido farmacéutico anterior, en el que el rango de dureza es de entre 10 y 13 Kp para el comprimido de vildagliptina de 100 mg, y de entre 11 y 25 Kp para el comprimido de vildagliptina de 150 mg.

30 En el desarrollo de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente, el solicitante ha descubierto que los comprimidos fabricados por compresión, en especial el comprimido fabricado por compresión directa, es particularmente ventajoso si las partículas que comprenden el inhibidor de DPP-IV, en especial LAF237, tienen una distribución de tamaño de partícula de menos de 250  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de entre 10 y 250  $\mu\text{m}$ .

35 Por tanto, en una realización adicional, la presente invención se refiere a las formulaciones de comprimido farmacéutico descritas en el presente documento, en las que la dispersión contiene partículas que comprenden el inhibidor de DPP-IV, preferiblemente LAF237, en forma libre o en forma de sal de adición de ácido, y en las que al menos el 60%, preferiblemente el 80%, y lo más preferiblemente el 90% de la distribución de tamaño de partícula en la formulación, es menos de 250  $\mu\text{m}$ , o preferiblemente de entre 10 y 250  $\mu\text{m}$ .

40 La presente invención se refiere a las formulaciones de comprimido farmacéutico descritas en el presente documento, en las que la dispersión contiene partículas que comprenden el inhibidor de DPP-IV, preferiblemente LAF237, en forma libre o en forma de sal de adición de ácido, y en las que al menos el 60%, preferiblemente el 80%, y lo más preferiblemente el 90% de la distribución de tamaño de partícula en la formulación, es de más de 10  $\mu\text{m}$ .

El término "en las que al menos el 60%, preferiblemente el 80%, y lo más preferiblemente el 90%" significa al menos el 60%, preferiblemente al menos el 80%, y lo más preferiblemente al menos el 90%.

45 El término "en las que al menos el 25%, preferiblemente el 35%, y lo más preferiblemente el 45%" significa al menos el 25%, preferiblemente al menos el 35%, y lo más preferiblemente al menos el 45%.

50 En particular, la presente invención se refiere a las formulaciones de comprimido farmacéutico descritas en el presente documento, en las que la dispersión contiene partículas que contienen el inhibidor de DPP-IV, preferiblemente LAF237, en forma libre o en forma de sal de adición de ácido, y en las que al menos el 25%, preferiblemente el 35%, y lo más preferiblemente el 45% de la distribución de tamaño de partícula en la formulación, es de entre 50 y 150  $\mu\text{m}$ .

La distribución de tamaño de partícula seleccionada proporciona un perfil de disolución aceptable, así como grados aceptables de dureza, fragilidad, fuerza de rompimiento del comprimido, calidad de dispersión, y resistencia al astillamiento, así como un tiempo de disgregación apropiado, y las propiedades requeridas de flujo y cohesivas necesarias para obtener una forma de dosificación sólida aceptable, una mejor robustez en la fabricación y compactabilidad requerida.

El tamaño de partículas del fármaco, por ejemplo el tamaño de partícula de LAF237, se controla mediante cristalización, secado, y/o molienda/tamización (más adelante se describen ejemplos no limitantes). El tamaño de partícula también puede triturarse utilizando compactación con rodillo y molienda/tamización. La producción del tamaño de partículas correcto se conoce bien 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: SIZE REDUCTION)".

Se han estudiado múltiples tamaños de partícula, y se ha descubierto que el rango de tamaño específico descrito en el presente documento proporciona buenos resultados inesperados para la compactación directa.

#### ESTIMACIÓN DE DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA MEDIANTE TAMIZACIÓN ANALÍTICA:

Se mide la distribución de tamaño de partícula usando 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 el experto en la técnica. La tamización es uno de los métodos más antiguos de clasificar polvos por distribución de tamaño de partícula. Estos métodos se conocen bien, y se describen en la técnica, tal como en cualquier libro de texto de química analítica, o en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), publicación 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 usadas, por ejemplo, se describen "Pharmaceutical dosage forms: volumen 2, 2ª Edición, Ed: H. A. Lieberman, L. Lachman, J. B. Schwartz", y 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.

En una medición de tamaños de partículas en tamiz de chorro de aire, se dirige el aire hacia arriba, a través de un tamiz, desde una ranura giratoria, de tal manera que se fluidice el material que está sobre el tamiz. Al mismo tiempo, se aplica una presión negativa al fondo del tamiz, que retira las partículas finas hacia un dispositivo de recogida. Los análisis de tamaños y la determinación de los tamaños de partículas promedio, se llevan a cabo mediante la retirada de las partículas del extremo fino de la distribución de tamaños, usando tamices individuales de una manera consecutiva. Véase también "Particle Size Measurement", 5ª Edición, página 178, vol. 1; T. Allen, Chapman & Hall, Londres, R.U., 1997, para más detalles sobre esto. Para un experto en la técnica, la medición de tamaño como tal, es por tanto de carácter convencional.

Las formulaciones descritas en el presente documento también pueden estar en forma de una capa en un comprimido de múltiples capas o de dos capas.

Las formulaciones descritas en el presente documento también pueden estar en forma de cápsulas, comprimidos, comprimidos fabricados por compresión, comprimidos fabricados por compresión directa.

Los compuestos inhibidores de DPP-IV, en especial vildagliptina, útiles en esta invención, son higroscópicos, presentan problemas de estabilidad, y no pueden comprimirse inherentemente en comprimidos. En consecuencia, existe una necesidad de proporcionar una composición de flujo libre y cohesiva que puede comprimirse, preferiblemente directamente, en comprimidos fuertes con un perfil de disolución *in vitro*, farmacocinético y farmacodinámico aceptable.

Se usa el método de paletas para medir la velocidad de disolución del fármaco (% de liberación) con 1.000 ml de HCl 0,01 N. Estos métodos se conocen bien y se describen en la técnica, tal como en cualquier libro de texto de química analítica, o en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), publicación USP-NF (2004 - Capítulo 711), que describe las normas en vigor de la USP Food and Drug Administration (FDA).

En una realización adicional, la presente invención se refiere a dos formulaciones de comprimido farmacéutico que comprenden respectivamente 100 mg o 150 mg de vildagliptina y proporcionan un perfil de liberación de vildagliptina adaptado particularmente para proporcionar un perfil farmacocinético mejorado. El perfil farmacocinético resultante da como resultado una calidad de tratamiento mejorada del paciente.

Por tanto, la presente invención se refiere a;

1) una formulación de comprimido farmacéutico que comprende 100 mg de vildagliptina o una sal de la misma, preferiblemente comprimida en forma de un comprimido de liberación sostenida, en la que;

- 5 - entre el 10% y el 16%, preferiblemente entre el 11% y el 15% de vildagliptina se libera después de 0,5 horas,
- entre el 18% y el 24%, preferiblemente entre el 19% y el 23% de vildagliptina se libera después de 1 horas,
- entre el 30% y el 36%, preferiblemente entre el 31% y el 35% de vildagliptina se libera después de 2 horas,
- entre el 46% y el 52%, preferiblemente entre el 47% y el 51% de vildagliptina se libera después de 4 horas,
- entre el 58% y el 64%, preferiblemente entre el 59% y el 63% de vildagliptina se libera después de 6 horas,
- 10 - entre el 67% y el 73%, preferiblemente entre el 68% y el 72% de vildagliptina se libera después de 8 horas,
- entre el 74% y el 80%, preferiblemente entre el 75% y el 79% de vildagliptina se libera después de 10 horas,
- entre el 80% y el 86%, preferiblemente entre el 81% y el 85% de vildagliptina se libera después de 12 horas,
- entre el 91% y el 97%, preferiblemente entre el 92% y el 96% de vildagliptina se libera después de 18 horas,
- 15 - entre el 95% y el 100%, preferiblemente entre el 96% y el 100% de vildagliptina se libera después de 24 horas.

2) una formulación de comprimido farmacéutico que comprende 150 mg de vildagliptina o una sal de la misma, preferiblemente comprimida en forma de un comprimido de liberación modificada, en la que:

- entre el 3,8% y el 9,8%, preferiblemente entre el 4,8% y el 8,8% de vildagliptina se libera después de 0,25 horas,
- 20 - entre el 8,1% y el 14,1%, preferiblemente entre el 9,1% y el 13,1% de vildagliptina se libera después de 0,5 horas,
- entre el 14,7% y el 20,7%, preferiblemente entre el 15,7% y el 19,7% de vildagliptina se libera después de 1 hora,
- 25 - entre el 25,3% y el 31,3%, preferiblemente entre el 26,3% y el 30,3% de vildagliptina se libera después de 2 horas,
- entre el 40,9% y el 46,9%, preferiblemente entre el 41,9% y el 45,9% de vildagliptina se libera después de 6 horas,
- entre el 62,1% y el 68,1%, preferiblemente entre el 63,1% y el 67,1% de vildagliptina se libera después de 8 horas,
- 30 - entre el 76,5% y el 82,5%, preferiblemente entre el 77,5% y el 81,5% de vildagliptina se libera después de 10 horas,
- entre el 83,5% y el 89,5%, preferiblemente entre el 84,5% y el 88,5% de vildagliptina se libera después de 12 horas,
- 35 - entre el 88,5% y el 94,5%, preferiblemente entre el 89,5% y el 93,5% de vildagliptina se libera después de 18 horas.

Para las dos formulaciones de comprimido farmacéutico descritas anteriormente se ha usado el método de paletas para medir la tasa de disolución de fármaco (% de liberación).

Preferiblemente las dos formulaciones de comprimido farmacéutico descritas anteriormente comprenden una hidroxipropilmetilcelulosa, preferiblemente entre el 20% y el 60%, entre el 30% y el 50% en peso en una base en peso seco de hidroxipropilmetilcelulosa.

5 Preferiblemente las dos formulaciones de comprimido farmacéutico descritas anteriormente comprenden hidroxipropilmetilcelulosa con una viscosidad aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal de 100.000 cP) cuando está presente en una disolución al 2%, preferiblemente entre el 20% y el 60%, o entre el 30% y el 50% en peso de una base en peso seco de hidroxipropilmetilcelulosa con una viscosidad aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal de 100.000 cP) cuando está presente en una disolución al 2%.

10 Preferiblemente, las dos formulaciones de comprimido farmacéutico descritas anteriormente, que comprenden 150 mg o 100 mg de vildagliptina, están en forma de un comprimido o un comprimido de múltiples capas.

Preferiblemente, las dos formulaciones de comprimido farmacéutico descritas anteriormente que comprenden 150 mg o 100 mg de vildagliptina, comprenden cualquiera de las formulaciones de comprimido farmacéutico descritas en el presente documento.

15 Preferiblemente, las dos formulaciones de comprimido farmacéutico descritas anteriormente en forma de un comprimido obtenido mediante la compresión de una formulación de comprimido farmacéutico tal como se describe en el presente documento, en la que la formulación de comprimido farmacéutico se somete a compactación con rodillo antes de comprimirse en un comprimido.

20 Preferiblemente, los comprimidos farmacéuticos descritos anteriormente comprenden 100 mg de vildagliptina o una sal de la misma, en los que el rango de dureza del comprimido es de entre 10 y 13 Kp.

Preferiblemente, los comprimidos farmacéuticos descritos anteriormente comprenden 150 mg de vildagliptina o una sal de la misma, en los que el rango de dureza del comprimido es de entre 11 y 25 Kp.

25 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento, cápsulas, comprimidos, comprimidos fabricados por compresión, comprimidos fabricados por compresión directa, gránulos para el tratamiento de estados, tales como diabetes mellitus no insulino dependiente, artritis, obesidad, trasplante de aoinjerto, osteoporosis por calcitonina, insuficiencia cardíaca, metabolismo anómalo de la glucosa, IGT (tolerancia anómala a la glucosa), enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer y de Parkinson, hiperlipidemia moduladora, estados de modulación asociados 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, engrosamiento hipertrófico de la media en las arterias y/o en los vasos mayores, hipertrofia de la vasculatura mesentérica, hipertrofia mesanglial, trastornos neurodegenerativos y trastornos cognitivos, para producir un efecto sedante o ansiolítico, para atenuar los cambios catabólicos post-quirúrgicos y las respuestas hormonales a la tensión, para reducir la morbilidad después de infarto de miocardio, el tratamiento de estados relacionados con los efectos anteriores que pueden estar mediados por los niveles de GLP-1 y/o GLP-2.

30 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de estados, tales como diabetes mellitus no insulino dependiente, artritis, obesidad, trasplante de aoinjerto, osteoporosis por calcitonina, insuficiencia cardíaca, metabolismo anómalo de la glucosa, IGT (tolerancia anómala a la glucosa), enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer y de Parkinson, hiperlipidemia moduladora, estados de modulación 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, engrosamiento hipertrófico de la media en las arterias y/o en los vasos mayores, hipertrofia de la vasculatura mesentérica, hipertrofia mesanglial, trastornos neurodegenerativos y trastornos cognitivos, para producir un efecto sedante o ansiolítico, para atenuar los cambios catabólicos post-quirúrgicos y las respuestas hormonales a la tensión, para reducir la morbilidad después de infarto de miocardio, el tratamiento de estados relacionados con los efectos anteriores que puedan estar mediados por los niveles de GLP-1 y/o GLP-2, el cual comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación de comprimido farmacéutico, cápsulas, comprimidos, comprimidos fabricados por compresión, comprimidos fabricados por compresión directa, tal como se describen en el presente documento.

50 Preferiblemente, el estado se selecciona de tal como diabetes mellitus no insulino dependiente, obesidad, osteoporosis por calcitonina, insuficiencia cardíaca, metabolismo anómalo de glucosa, IGT (tolerancia

anómala a la glucosa), enfermedad neurodegenerativa tal como enfermedades de Alzheimer y Parkinson, hiperlipidemia de modulación, estados de modulación asociados a la hiperlipidemia o para disminuir los niveles de VLDL, LDL y Lp (a).

5 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un comprimido, en forma de dosificación unitaria que comprende:

(a) combinar una formulación de comprimido farmacéutico tal como se describió anteriormente en el presente documento,

(b) comprimir la formulación preparada durante la etapa (a) para formar el comprimido fabricado por compresión en forma de dosificación unitaria.

10 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un comprimido en forma de dosificación unitaria que comprende:

(a) combinar una formulación de comprimido farmacéutico tal como se describió anteriormente en el presente documento,

(b) compactar con rodillo la formulación preparada durante la etapa (a),

15 (c) comprimir la formulación preparada durante la etapa (b) para formar el comprimido fabricado por compresión en forma de dosificación unitaria.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un comprimido en forma de dosificación unitaria que comprende:

20 (d) combinar una formulación de comprimido farmacéutico tal como se describió anteriormente en el presente documento,

(e) compactar con rodillo la formulación preparada durante la etapa (a) con una fuerza de compactación comprendida entre 10 y 16 KN, o cualquiera de las fuerzas de compactación preferidas descritas en el presente documento,

25 (f) comprimir la formulación preparada durante la etapa (b) para formar el comprimido fabricado por compresión en forma de dosificación unitaria.

En otra realización, la presente invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de liberación sostenida de 100 mg de vildagliptina que es:

30 i-1) una forma de dosificación farmacéutica oral sólida que comprende aproximadamente 100 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una concentración en plasma máxima promedio aritmética de vildagliptina que oscila entre aproximadamente 15,8 ng/ml +/- 6,85 ng/ml y aproximadamente 173 ng/ml +/- 52 ng/ml, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 16 horas tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en un paciente no tratado con vildagliptina antes de dicha administración, y en la que el paciente está en condiciones en ayunas (día 1 del estudio anteriormente descrito), y/o

40 i-2) una forma de dosificación farmacéutica oral sólida que comprende aproximadamente 100 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una concentración en plasma máxima promedio aritmética de vildagliptina que oscila entre aproximadamente 26,3 ng/ml +/- 13,1 ng/ml y aproximadamente 175 ng/ml +/- 62,5 ng/ml, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 16 horas tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en el día 9, en un paciente tratado con dicha forma de dosificación una vez al día, desde el día 1, y en la que dicho paciente se le ha servido un desayuno de ADA en el plazo de 30 minutos de la administración matutina de dicha forma de dosificación (día 9 del estudio anteriormente descrito), y/o

45 i-3) una forma de dosificación farmacéutica oral sólida que comprende aproximadamente 100 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un

## ES 2 385 129 T3

- 5 medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una concentración en plasma máxima promedio aritmética de vildagliptina que oscila entre aproximadamente 26,9 ng/ml +/- 14,1 ng/ml y aproximadamente 186 ng/ml +/- 80,6 ng/ml, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 16 horas tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en el día 10, en un paciente tratado con dicha forma de dosificación una vez al día, desde el día 1, y en la que dicho paciente está en condiciones en ayunas (día 10 del estudio anteriormente descrito), y/o
- 10 ii-1) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 100 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una  $AUC_{(0-\infty)}$  promedio aritmética de vildagliptina que oscila entre aproximadamente 1073 y aproximadamente 1825 ng•h/ml, es decir, 1449 ng•h/ml +/- 376 ng•h/ml, tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en un paciente no tratado con vildagliptina, antes de dicha administración, y en la que el paciente está en condiciones en ayunas (día 1 del estudio anteriormente descrito), y/o
- 15 ii-2) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 100 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una  $AUC_{(0-24)}$  promedio aritmética de vildagliptina que oscila entre aproximadamente 1001 y 1977 ng•hora/ml, es decir, 1489 ng•hora/ml +/- 488 ng•hora/ml, tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en el día 9 en un paciente tratado con dicha forma de dosificación una vez al día, desde el día 1, y en donde se ha servido al paciente un desayuno de ADA en el
- 20 plazo de 30 minutos de la administración matutina de dicha forma de dosificación (día 9 del estudio anteriormente descrito), y/o
- 25 ii-3) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 100 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una  $AUC_{(0-24)}$  promedio aritmética de vildagliptina que oscila entre aproximadamente 1103 y aproximadamente 2173 ng•h/ml, es decir, 1638 ng•h/ml +/- 535 ng•h/ml, tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en el día 10 en un paciente tratado con dicha forma de dosificación, una vez al día desde el día 1, y en la que dicho paciente está en condiciones en ayunas (día 10 del estudio anteriormente descrito), y/o
- 30 iii-1) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 100 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una  $t_{max}$  promedio aritmética de vildagliptina de 3,61 horas +/- 1,44 h tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en un paciente no tratado con vildagliptina antes de esta administración, y en la que dicho paciente está en condiciones en ayunas (día 1 del estudio anteriormente descrito), y/o
- 35 iii-2) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 100 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una  $t_{max}$  promedio aritmética de vildagliptina de 2,59 horas +/- 1,4 horas tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en el día 9, en un paciente tratado con dicha forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en la que dicho paciente se la ha
- 40 servido un desayuno de ADA en el plazo de 30 minutos de la administración matutina de dicha forma de dosificación (día 9 del estudio anteriormente descrito), y/o
- 45 iii-3) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 100 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una  $t_{max}$  promedio aritmética de vildagliptina de 3,74 horas +/- 1,44 horas tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en el día 10 en un paciente tratado con dicha forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en la que el paciente está en condiciones en ayunas (día 10 del estudio anteriormente descrito), y/o
- 50 iv-1) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 100 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una  $C_{max}$  promedio aritmética de vildagliptina de 205 ng/ml +/- 47 ng/ml, tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en un paciente no tratado con vildagliptina, antes de dicha administración, y en la que el paciente está en condiciones en ayunas (día 1 del estudio anteriormente descrito), y/o
- iv-2) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 100 mg de base libre de

- 5 vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una  $C_{max}$  promedio aritmética de vildagliptina de 200 ng/ml +/- 64 ng/ml, tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en el día 9 en un paciente tratado con dicha forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en la que al paciente se le ha servido un desayuno de ADA en el plazo de 30 minutos de la administración matutina de dicha forma de dosificación (día 9 del estudio anteriormente descrito), y/o
- 10 iv-3) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 100 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una  $C_{max}$  promedio aritmética de vildagliptina de 245 ng/ml +/- 68 ng/ml, tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en el día 10 en un paciente tratado con dicha forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en donde el paciente está en condiciones en ayunas (día 10 del estudio anteriormente descrito), y/o
- 15 v-1) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 100 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una inhibición en % promedio aritmético de la actividad de DPP-IV durante 24 horas, del 85,64% +/- 12,76%, tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en un paciente no tratado con vildagliptina antes de dicha administración, y en la que el paciente está en condiciones en ayunas (día 1 del estudio anteriormente descrito), y/o
- 20 v-2) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 100 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una inhibición en porcentaje promedio aritmético de la actividad de DPP-IV durante 24 horas, del 87,78% +/- 16,37%, tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en el día 9 en un paciente tratado con dicha forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en donde se ha servido al paciente un desayuno de ADA en el plazo de 30 minutos de la administración matutina de dicha forma de dosificación (día 9 del estudio anteriormente descrito), y/o
- 25 v-3) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 100 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una inhibición en % promedio aritmético de la actividad de DPP-IV durante 24 horas, del 90,20% +/- 7,35%, tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en el día 10, en un paciente tratado con dicha forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en la que el paciente está en condiciones en ayunas (día 10 del estudio anteriormente descrito), y/o
- 30 vi-1) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 100 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación un perfil farmacocinético como se representa sustancialmente en la figura 24, tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en un paciente no tratado con vildagliptina antes de dicha administración, y en la que este paciente está en condiciones en ayunas (día 1 del estudio anteriormente descrito), y/o
- 35 vi-2) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 100 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación un perfil farmacocinético como se representa sustancialmente en la figura 25, tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en el día 9 en un paciente tratado con dicha forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en la que al paciente se le ha servido un desayuno de ADA en el plazo de 30 minutos de la administración matutina de dicha forma de dosificación (día 9 del estudio anteriormente descrito), y/o
- 40 vi-3) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 100 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación un perfil farmacocinético como se representa sustancialmente en la figura 26, tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en el día 10, en un paciente tratado con dicha forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en la que el paciente está en condiciones en ayunas (día 10 del estudio anteriormente descrito).
- 45 50 Preferiblemente la forma de dosificación farmacéutica oral sólida de liberación sostenida de 100 mg de vildagliptina comprende una hidroxipropilmetilcelulosa, preferiblemente entre el 20% y el 60%, entre el 30% y el 50% o entre el 34% y el 46% en peso en una base en peso seco de hidroxipropilmetilcelulosa.

5 Preferiblemente la forma de dosificación farmacéutica oral sólida de liberación sostenida de 100 mg de vildagliptina comprende hidroxipropilmetilcelulosa con una viscosidad aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal de 100.000 cP) cuando está presente en una disolución al 2%, preferiblemente entre el 20% y el 60%, o entre el 30% y el 50% o entre el 34% y el 46% en peso de una base en peso seco de hidroxipropilmetilcelulosa con una viscosidad aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal de 100.000 cP) cuando está presente en una disolución al 2%.

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica oral sólida de liberación modificada de 100 mg de vildagliptina comprende cualquiera de las formulaciones de comprimidos farmacéuticos anteriormente descritas en el presente documento.

10 Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica oral sólida de liberación modificada de 100 mg de vildagliptina comprende una formulación de comprimido farmacéutico seleccionada de las formulaciones A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K o L descritas en el presente documento.

En otra realización, la presente invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de liberación modificada de 150 mg de vildagliptina que es:

15 i-a) una dosificación farmacéutica oral sólida que comprende aproximadamente 150 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una concentración en plasma máxima promedio aritmética de vildagliptina en el intervalo de aproximadamente 30,7 ng/ml +/- 21,9 ng/ml a aproximadamente 223 ng/ml +/- 77,3 ng/ml, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 16 horas tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en un paciente no tratado con vildagliptina antes de dicha administración, y en  
20 la que el paciente está en condiciones en ayunas (día 1 del estudio anteriormente descrito), y/o

i-b) una dosificación farmacéutica oral sólida que comprende aproximadamente 150 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una concentración en plasma máxima promedio aritmética de vildagliptina que oscila entre aproximadamente 48,7 ng/ml +/- 25,8 ng/ml y aproximadamente 223 ng/ml +/- 99,7 ng/ml, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 16 horas tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en el día 9, en un paciente tratado con dicha forma de dosificación una vez al día, desde el día 1, y en la que a este paciente se le ha servido un desayuno de ADA en el plazo de 30 minutos de la administración matutina de dicha forma de dosificación (día 9 del estudio anteriormente descrito), y/o  
30

i-c) una dosificación farmacéutica oral sólida que comprende aproximadamente 150 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una concentración en plasma máxima promedio aritmética de vildagliptina que oscila entre aproximadamente 44,6 ng/ml +/- 28,5 ng/ml y aproximadamente 263 ng/ml +/- 84,4 ng/ml, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 16 horas tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en el día 10, en un paciente tratado con dicha forma de dosificación una vez al día, desde el día 1, y en la que este paciente está en condiciones en ayunas (día 10 del estudio anteriormente descrito), y/o  
35

ii-a) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 150 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una AUC<sub>(0-inf)</sub> promedio aritmética de vildagliptina que oscila entre aproximadamente 1346 y aproximadamente 3196 ng•h/ml, es decir, 2,271 ng•h/ml +/- 925 ng•hora/ml, tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en un paciente no tratado con vildagliptina, antes de dicha administración, y en la que el paciente está en condiciones en ayunas (día 1 del estudio anteriormente descrito), y/o  
40  
45

ii-b) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 150 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una AUC<sub>(0-24)</sub> promedio aritmética de vildagliptina que oscila entre aproximadamente 1277 y aproximadamente 3207 ng•h/ml, es decir, 2,242 ng•h/ml +/- 965 ng•h/ml, tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en el día 9 en un paciente tratado con dicha forma de dosificación una vez al día, desde el día 1, y en la que se ha servido al paciente un desayuno de ADA en el plazo de 30 minutos de la administración matutina de dicha forma de dosificación (día 9 del estudio anteriormente descrito), y/o  
50

- 5 ii-c) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 150 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una  $AUC_{(0-24)}$  promedio aritmética de vildagliptina que oscila entre aproximadamente 1,643 y aproximadamente 3,273 ng•h/ml, es decir, 2,548 ng•h/ml +/- 815 ng•h/ml, tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en el día 10 en un paciente tratado con dicha forma de dosificación, una vez al día desde el día 1, y en la que dicho paciente está en condiciones en ayunas (día 10 del estudio anteriormente descrito), y/o
- 10 iii-a) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 150 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una  $t_0$  promedio aritmética de vildagliptina de 3,57 horas +/- 1,17 horas tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en un paciente no tratado con vildagliptina antes de esta administración, y en la que el paciente está en condiciones en ayunas (día 1 del estudio anteriormente descrito), y/o
- 15 iii-b) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 150 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una  $t_{max}$  promedio aritmética de vildagliptina de 2,87 horas +/- 1,59 horas tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en el día 9, en un paciente tratado con la forma de dosificación mencionada una vez al día desde el día 1, y en donde a este paciente se la ha servido un desayuno de ADA en el plazo de 30 minutos de la administración matutina de dicha forma de dosificación (día 9 del estudio anteriormente descrito), y/o
- 20 iii-c) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 150 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una  $t_{max}$  promedio aritmética de vildagliptina de 4,13 horas +/- 1,24 horas tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en el día 10 en un paciente tratado con dicha forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en la que el paciente está en condiciones en ayunas (día 10 del estudio anteriormente descrito), y/o
- 25 iv-a) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 150 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una  $C_{max}$  promedio aritmética de vildagliptina de 257 ng/ml +/- 59 ng/ml, tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en un paciente no tratado con vildagliptina, antes de dicha administración, y en la que el paciente está en condiciones en ayunas (día 1 del estudio anteriormente descrito), y/o
- 30 iv-b) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 150 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una  $C_{max}$  promedio aritmética de vildagliptina de 272 ng/ml +/- 111 ng/ml, tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en el día 9 en un paciente tratado con dicha forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en donde al paciente se le ha servido un desayuno de ADA en el plazo de 30 minutos de la administración matutina de dicha forma de dosificación (día 9 del estudio anteriormente descrito), y/o
- 35 iv-c) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 150 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una  $C_{max}$  promedio aritmética de vildagliptina de 308 ng/ml +/- 91 ng/ml, tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en el día 10 en un paciente tratado con dicha forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en la que dicho paciente está en condiciones en ayunas (día 10 del estudio anteriormente descrito), y/o
- 40 45 v-a) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 150 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una inhibición en % promedio aritmético de la actividad de DPP-IV durante 24 horas, del 90,04% +/- 11,91%, tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en un paciente no tratado con vildagliptina antes de dicha administración, y en la que el paciente está en condiciones en ayunas (día 1 del estudio anteriormente descrito), y/o
- 50 v-b) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 150 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una inhibición en % promedio aritmético de la actividad

de DPP-IV durante 24 horas, del 90,4% +/- 17,50%, tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en el día 9 en un paciente tratado con dicha forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en donde se ha servido al paciente un desayuno de ADA en el plazo de 30 minutos de la administración matutina de dicha forma de dosificación (día 9 del estudio anteriormente descrito), y/o

5 v-c) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 150 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación una inhibición en % promedio aritmético de la actividad de DPP-IV durante 24 horas, del 91,64% +/- 8,47%, tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en el día 10, en un paciente tratado con dicha forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en la que el paciente está en condiciones en ayunas (día 10 del estudio anteriormente descrito), y/o

15 vi-a) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 150 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación un perfil farmacocinético como se representa sustancialmente en la figura 24, tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en un paciente no tratado con vildagliptina antes de dicha administración, y en la que dicho paciente está en condiciones en ayunas (día 1 del estudio anteriormente descrito), y/o

20 vi-b) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 150 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación un perfil farmacocinético como se representa sustancialmente en la figura 25, tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en el día 9 en un paciente tratado con dicha forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en donde al paciente se le ha servido un desayuno de ADA en el plazo de 30 minutos de la administración matutina de dicha forma de dosificación (día 9 del estudio anteriormente descrito), y/o

25 vi-c) una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 150 mg de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando dicha forma de dosificación un perfil farmacocinético como se ilustra sustancialmente en la figura 26, tras la administración oral de dicha forma de dosificación, en el día 10, en un paciente tratado con dicha forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en la que el paciente está en condiciones en ayunas (día 10 del estudio anteriormente descrito).

30 Preferiblemente la forma de dosificación farmacéutica oral sólida de liberación sostenida de 150 mg de vildagliptina comprende hidroxipropilmetilcelulosa, preferiblemente entre el 20% y el 60%, entre el 30% y el 50% o entre el 34% y el 46% en peso en una base en peso seco de hidroxipropilmetilcelulosa.

35 Preferiblemente la forma de dosificación farmacéutica oral sólida de liberación sostenida de 150 mg de vildagliptina comprende hidroxipropilmetilcelulosa con una viscosidad aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal de 100.000 cP) cuando está presente en una disolución al 2%, preferiblemente entre el 20% y el 60%, o entre el 30% y el 50% o entre el 34% y el 46% en peso de una base en peso seco de hidroxipropilmetilcelulosa con una viscosidad aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal de 100.000 cP) cuando está presente en una disolución al 2%.

40 Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica oral sólida de liberación modificada de 150 mg de vildagliptina comprende cualquiera de las formulaciones de comprimidos farmacéuticos anteriormente descritas en el presente documento.

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica oral sólida de liberación modificada de 150 mg de vildagliptina comprende una formulación de comprimido farmacéutico seleccionada de las formulaciones A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K o L descritas en el presente documento.

45 Cualquiera de las formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas de liberación sostenida de vildagliptina de 100 mg o 150 mg descritas anteriormente en las que;

i) la formulación es una formulación matriz que contiene un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable que puede retardar la difusión de la vildagliptina,

50 ii) la forma de dosificación farmacéutica oral sólida es un comprimido fabricado por compresión, y opcionalmente

iii) la tasa de elusión de vildagliptina 30 minutos después de iniciar la prueba, es de menos del 30% cuando se realiza el método de paletas.

El “polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable que puede retardar la difusión de un principio activo” se conoce en la técnica, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa.

5 Detalles experimentales

I. Desarrollo farmacéutico y fabricación

A. *Formulación seleccionadas y proceso* - Composición

10 Se desarrolló un proceso de mezcla en seco con compactación con rodillo para compresión directa, como se muestra en el diagrama de flujo del proceso (figura 1). Se seleccionaron dos concentraciones de dosificación, 100 mg y 150 mg, para el desarrollo adicional, y se muestran en las tablas 2-1 y 2-2. Este proceso utiliza una mezcla seca común para las dos concentraciones.

Tabla 2-1.Composición por forma de dosificación unitaria de 100 mg para la formulación comercial que contiene HPMC al 40%, K100M.

Nombre del producto: vildagliptina - Comprimido de 100 mg.

15 Número base/Variante:3768652.003

Forma/tamaño/color/impresión: 11 mm FFBE (redonda)/blanca a grisácea.

Material global n.º	Componente	Composición por unidad (mg)	Monografía de prueba	Función
146082	vildagliptina	100	Novartis	Principio activo
103266	Celulosa microcristalina, pH 102	120	Ph. Eur., NF	Carga de comprimido
103282	Lactosa anhidra DT	16	Ph. Eur., NF	Carga de comprimido
151580	Hidroxipropilmetilcelulosa K100M	160	Ph. Eur., NF	Polímero de liberación controlada
100217	Estearato de magnesio	4	Ph. Eur., NF	Lubricante de comprimido
Peso Total		400		

Tabla 2-2.Composición por forma de dosificación unitaria de 150 mg para la formulación comercial que contiene HPMC al 40%, K100M.

20 Nombre del producto: vildagliptina - comprimido de 150 mg

Número base/variante:6001732.001

Forma/tamaño/color/impresión: ovalada de 17x6,7 mm/blanca a grisácea.

Material Global n.º	Componente	Composición por unidad (mg)	Monografía de prueba	Función
146082	vildagliptina	150	Novartis	Principio activo
103266	Celulosa microcristalina,  pH 102	180	Ph. Eur., NF	Carga de comprimido
103282	Lactosa anhidra DT	24	Ph. Eur., NF	Carga de comprimido
151580	Hidroxipropilmetilcelulosa K100M	240	Ph. Eur., NF	Polímero de liberación controlada
100217	Estearato de magnesio	6	Ph. Eur., NF	Lubricante de comprimido
Peso Total		600		

#### *Procedimiento*

En la figura 2-1 se muestra el procedimiento de fabricación seleccionado.

#### *B. Formulación y variantes alternativas.*

- 5 Se evaluaron diferentes variantes como formas de servicio clínico potenciales (CSF), con el fin de proporcionar el perfil de velocidad de liberación solicitado. El término formas de servicio clínico (CSF) significa una formulación adaptada para la administración a un paciente. Se estudiaron dos tipos de perfiles de velocidad de liberación: lenta y rápida. La velocidad del perfil se determinó por la cantidad y tipo de polímero seleccionado y/o la tecnología del comprimido. La formulación comercial (MF) seleccionada es de un perfil de
- 10 velocidad de liberación lenta (véase la sección I.A.). Los ejemplos de las formulaciones de velocidad de liberación rápida se muestran en las tablas 2-3 a 2-7, y las formulaciones alternativas con perfiles de liberación lenta se muestran en las tablas 2-8 a 2-10.

Tabla 2-3. Composición por forma de dosificación unitaria de 100 mg para el perfil de liberación rápida que contiene HPMC al 20%, K100LV.

- 15 Nombre del producto: vildagliptina - comprimido de 100 mg.

Número base/variante: 3768652.001

Forma/tamaño/color/impresión: /blanca a grisácea.

ES 2 385 129 T3

Material Global n.º	Componente	Composición por unidad (mg)	Monografía de prueba	Función
146082	vildagliptina	100	Novartis	Principio activo
103266	Celulosa microcristalina, pH 102	170	Ph. Eur., NF	Carga de comprimido
103282	Lactosa anhidra DT	46	Ph. Eur., NF	Carga de comprimido
151580	Hidroxipropilmetilcelulosa K100LVP	80	Ph. Eur., NF	Polímero de liberación controlada
100217	Estearato de magnesio	4	Ph. Eur., NF	Lubricante de comprimido
Peso Total		400		

Tabla 2-4. Composición por forma de dosificación unitaria de 200 mg para el perfil de liberación rápida que contiene HPMC al 20%, K100LV.

5 Nombre del producto: vildagliptina. - Comprimido de 200 mg.

Número base/variante: 3768660.002

Forma/tamaño/color/impresión: /blanca a grisácea.

Material Global ..º	Componente	Composición por unidad (mg)	Monografía de prueba	Función
146082	vildagliptina	200	Novartis	Principio activo
103266	Celulosa microcristalina, pH 102	340	Ph. Eur., NF	Carga de comprimido
103282	Lactosa anhidra DT	92	Ph. Eur., NF	Carga de comprimido
151580	Hidroxipropilmetilcelulosa K100LVP	160	Ph. Eur., NF	Polímero de liberación controlada

(continuación)

Nombre del producto: vildagliptina. - Comprimido de 200 mg.

Número base/variante: 3768660.002

5 Forma/tamaño/color/impresión: /blanca a grisácea.

Material Global ..º	Componente	Composición por unidad (mg)	Monografía de prueba	Función
100217	Estearato de magnesio	8	Ph. Eur., NF	Lubricante de comprimido
Peso Total		800		

Tabla 2-5.Composición por forma de dosificación unitaria de 200 mg para el perfil de liberación rápida que contiene HPMC al 20%, E10M.

Nombre del producto: vildagliptina.

10 Comprimido de 200 mg.

Número base/variante:

Forma/tamaño/color/impresión: /blanca a grisácea.

Material Global n.º	Componente	Composición por unidad (mg)	Monografía de prueba	Función
146082	vildagliptina	200	Novartis	Principio activo
103266	Celulosa microcristalina,  pH 102	242	Ph. Eur., NF	Carga de comprimido
103282	Lactosa anhidra DT	32	Ph. Eur., NF	Carga de comprimido
151580	Hidroxipropilmetilcelulosa E10M	120	Ph. Eur., NF	Polímero de liberación controlada
100217	Estearato de magnesio	6	Ph. Eur., NF	Lubricante de comprimido
Peso Total		600		

15 La concentración de HPMC E10M se varió desde el 20% hasta el 35%, para concordar con el perfil de velocidad de liberación diana. También se evaluó una combinación de hidroxipropilmetilcelulosa E10 (15%) e hidroxipropilmetilcelulosa K100M (10%) para determinar la velocidad de liberación.

Tabla 2-6.Composición por forma de dosificación unitaria de 100 mg para el perfil de liberación rápida que

ES 2 385 129 T3

contiene el X% de Polyox.

Nombre del producto: vildagliptina - Comprimido de 100 mg.

Número base/variante:

Forma/tamaño/color/impresión: /blanca a grisácea.

Material Global n.º	Componente	Composición por unidad (mg)	Monografía de prueba	Función
146082	vildagliptina	100	Novartis	Principio activo
103266	<i>Celulosa microcristalina, pH 102</i>	170	<i>Ph. Eur., NF</i>	<i>Carga de comprimido</i>
103282	Lactosa anhidra DT	46	Ph. Eur., NF	Carga de comprimido
	Polyox ??			Polímero de liberación controlada
100217	Estearato de magnesio	4	Ph. Eur., NF	Lubricante de comprimido
Peso Total		400		

5

Se evaluó la tecnología de comprimido en bicapa utilizando un comprimido de liberación inmediata (IR) de 50 mg en una capa, y una de liberación modificada de 150 mg como la segunda capa, como se muestra en la tabla 2-7.

10

Tabla 2-7.Composición por forma de dosificación unitaria de 200 mg para el comprimido en bicapa que contiene HPMC K100M.

Nombre del producto: vildagliptina - Comprimido de 200 mg.

Número base/variante: NA

Forma/tamaño/color/impresión: /blanca a grisácea.

ES 2 385 129 T3

Nombre del producto: vildagliptina - Comprimido de 200 mg.				
Número base/variante: NA				
Forma/tamaño/color/impresión: /blanca a grisácea.				
Material Global n.º	Componente	Composición por unidad (mg)	Monografía de prueba	Función
Primera capa (IR)				
146082	vildagliptina	50	Novartis	Principio activo
103266	Celulosa microcristalina, pH 102	96	Ph. Eur., NF	Carga de comprimido
103282	Lactosa anhidra DT	48	Ph. Eur., NF	Carga de comprimido
	Explotab	4	Ph. Eur., NF Disgregante	
	Estearato de magnesio	2	Ph. Eur., NF	Lubricante
Total		200		
Segunda Capa (MR)				
146082	1-[(3-Hidroxiadamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2(S)-carbonitrilo	150	Novartis	Principio activo
151580			Ph. Eur., NF	Polímero de liberación controlada
103266	Celulosa microcristalina, pH 102	120	Ph. Eur., NF	Carga de comprimido
103282	Lactosa anhidra DT	46	Ph. Eur., NF	Carga de comprimido
100217	Estearato de magnesio	4	Ph. Eur., NF	Lubricante de comprimido
Peso Total		450		

La cantidad de vildagliptina, DS y HPMC K100M, se varió en cada capa, para proporcionar un perfil de velocidad de liberación adecuado. Por ejemplo, el DS se varió desde 25 mg hasta 50 mg (capa de liberación inmediata), y desde 150 mg hasta 175 mg (capa de liberación modificada). La cantidad de HPMC K100M se varió desde el 29% hasta el 40% (capa de liberación modificada).

5

## ES 2 385 129 T3

- 5 Otra variante de liberación lenta de exploración fue que se redujo la concentración de hidroxipropilmetilcelulosa hasta el 30%, con y sin compactación con rodillo, como se muestra en las tablas 2-8 y 2-9. Este cambio no tuvo efecto alguno sobre el perfil de disolución. Sin embargo, la hidroxipropilmetilcelulosa al 30% K100M presentó una calidad de flujo más baja, de 0,21 y de 0,37, tanto para el material no compactado con rodillo como para el material compactado con rodillo, respectivamente, al compararse con la hidroxipropilmetilcelulosa al 40% K100M. También se observó formación de película durante la compresión con la hidroxipropilmetilcelulosa al 30% K100M.

Tabla 2-8. Composición por forma de dosificación unitaria de 100 mg con hidroxipropilmetilcelulosa al 30%.

Nombre del producto: vildagliptina - Comprimido de 100 mg.

- 10 Número base/variante: NA

Forma/tamaño/color/impresión: 11 mm FFBE (redonda)/blanca a grisácea.

Material Global n.º	Componente	Composición por unidad (mg)	Monografía de prueba	Función
146082	vildagliptina	100	Novartis	Principio activo
103266	Celulosa microcristalina,  pH 102	120	Ph. Eur., NF	Carga de comprimido
103282	Lactosa anhidra DT	58	Ph. Eur., NF	Carga de comprimido
151580	Hidroxipropilmetilcelulosa K100M	120	Ph. Eur., NF	Polímero de liberación controlada
100217	Estearato de magnesio	4	Ph. Eur., NF	Lubricante de comprimido
Peso Total		400		

Tabla 2-9. Composición por forma de dosificación unitaria de 150 mg con hidroxipropilmetilcelulosa al 30%.

Nombre del producto: vildagliptina - Comprimido de 150 mg.

- 15 Número base/variante: NA

Forma/tamaño/color/impresión: ovalada de 17x6,7 mm/blanca a grisácea.

Material Global n.º	Componente	Composición por unidad (mg)	Monografía de prueba	Función
146082	vildagliptina	150	Novartis	Principio activo
103266	Celulosa microcristalina,  pH 102	180	Ph. Eur., NF	Carga de comprimido
103282	Lactosa anhidra DT	24	Ph. Eur., NF	Carga de comprimido
151580	Hidroxiopropilmetilcelulosa K100M	180	Ph. Eur., NF	Polímero de liberación controlada
100217	Estearato de magnesio	6	Ph. Eur., NF	Lubricante de comprimido

Tabla 2-10.Composición por forma de dosificación unitaria de 200 mg para el perfil de liberación lenta que contiene hidroxipropilmetilcelulosa al 40% K100M.

5 Nombre del producto: vildagliptina - Comprimido de 200 mg.

Número base/variante:3768660.003

Forma/tamaño/color/impresión: /blanca a grisácea.

Material Global n.º	Componente	Composición por unidad (mg)	Monografía de prueba	Función
146082	vildagliptina	200	Novartis	Principio activo
103266	Celulosa microcristalina,  pH 102	240	Ph. Eur., NF	Carga de comprimido
103282	Lactosa anhidra DT	32	Ph. Eur., NF	Carga de comprimido
151580	Hidroxiopropilmetilcelulosa K100M	320	Ph. Eur., NF	Polímero de liberación controlada

(continuación)

Nombre del producto: vildagliptina - Comprimido de 200 mg.

Número base/variante:3768660.003

5 Forma/tamaño/color/impresión: /blanca a grisácea.

Material Global n.º	Componente	Composición por unidad (mg)	Monografía de prueba	Función
100217	Estearato de magnesio	8	Ph. Eur., NF	Lubricante de comprimido
Peso Total		800		

*Selección de formulaciones para la fabricación de variantes clínicas.*

10 Las cuatro formulaciones seleccionadas para la evaluación clínica comprendieron ambos tipos de perfiles de velocidad de liberación (lenta y rápida) en dos concentraciones de dosificación (100 mg y 200 mg). El tamaño del lote fue de 4.000 comprimidos (o 3,1 kg). Se requirió una pre-compresión para satisfacer los requerimientos de dureza y/o fragilidad. La formulación lenta contenía hidroxipropilmetilcelulosa al 40% K100M, como se muestra en las tablas 2-1 y 2-10. La formulación de liberación rápida contenía hidroxipropilmetilcelulosa al 20% K100LVP, como se muestra en las tablas 2-3 y 2-4.

Tabla 2-11. Breve descripción del lote clínico.

Perfil de velocidad	Concentración	Polímero	Composición	n.º KN/Variante	n.º de Lote
Lenta	100 mg	40% HPMC K100M	Tabla 2-1	3768652,002	AEUS20020081
Lenta	200 mg	40% HPMC K100M	Tabla 2-10	3768660.003	AEUS20020083
Rápida	100 mg	20% HPMC K100LVP	Tabla 2-3	3768652.001	AEUS20020080
Rápida	200 mg	20% HPMC K100LVP	Tabla 2-4	3768660.002	AEUS20020082

15

*Fundamento de la formulación*

20 El 1-[(3-hidroxi-adamant-1-ilamino)-acetil]pirrolidin-2(S)-carbonitrilo, es decir vildagliptina DS (sustancia del fármaco) es altamente soluble en agua (hasta 125 mg/ml), y de este modo, requiere polímeros que pueden actuar como barreras sustanciales a la difusión para una reducción dramática en la disolución y difusión del fármaco. Es posible que una forma de dosificación de liberación modificada de una vez al día requiera un nivel significativo de carga de polímero para retardar la difusión del fármaco. Se desarrolló una formulación monolítica con un bajo riesgo de vaciado de la dosis, eliminando las tecnologías de recubrimiento a favor de una formulación de matriz. Después de intensos estudios sobre la compatibilidad, la capacidad para retardar la difusión, y la aceptación reglamentaria, el solicitante estrechó la elección del polímero a la

25 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

*Hallazgos principales y críticos durante el desarrollo de la formulación.*

5 Un excipiente crítico es el polímero de liberación de control, hidroxipropilmetilcelulosa, como el grado K10M. Durante el desarrollo de la forma de servicio clínico, se evaluaron diferentes polímeros de liberación de control solos o en combinación, con el fin de alcanzar el perfil de liberación deseado. La HPMC, grado K100M, proporcionó el mejor emparejamiento con el perfil de liberación deseado. La formulación "lenta" se seleccionó después de evaluarse en el hombre.

Como se mencionó anteriormente, se utilizó una pre-compresión durante la fabricación del lote clínico. Se realizaron experimentos para evaluar adicionalmente la formulación de la forma de servicio clínico y la necesidad de pre-compresión.

10 En las figuras 3 y 4 se muestra el perfil de compresión para la formulación de la forma de servicio clínico que contiene HPMC al 40%.

Los datos indicaron que el perfil de compresión y la fragilidad podrían mejorarse con la pre-compresión. Se realizaron estudios adicionales para mejorar el perfil de compresión, y para evitar el uso de la pre-compresión.

15 Como se muestra en la figura 5, se evaluó la HPMC al 30%, K100M, para mejorar el perfil de compresión. Simultáneamente se evaluó el tiempo de alojamiento del comprimido a velocidades de 40 a 80 rpm.

Se determinó que se logró una mejora en el perfil de compresión utilizando la compactación con rodillo. Como se muestra en las figuras 6 y 7, se evaluó un Fitzpatrick (Chilsonator®, modelo IR220) con la mezcla en polvo interina si la adición del estearato de magnesio, a fuerzas de compactación crecientes.

20 Como se muestra en las figuras 8 y 9, se estudió el efecto de la compactación con rodillo sobre el perfil de disolución con la HPMC al 40%, K100M, y se comparó con el perfil de disolución del lote clínico. Se concluyó que la compactación con rodillo no impactaba al perfil de disolución.

25 El proceso de compactación con rodillo se escaló hasta un compactador de rodillo Bepex de 50 mm, empleando una relación lineal desarrollada para un compactador de rodillo Fitzpatrick de 50 mm (en unidades de kg/cm, modelo IR520), y un compactador de rodillo Bepex de 50 mm (en unidades KN). Como se muestra en las figuras 10 y 11, se estudió el efecto de aumentar la fuerza de compactación. Se concluyó que el proceso se podía escalar hasta un compactador de rodillo Bepex, y no se afectaba de una manera significativa la dureza del comprimido al aumentar la fuerza de compactación con rodillo (13-31KN), y la velocidad de rotación del compactador de rodillo (4 a 8 rpm).

30 *Panorama de las composiciones que Incluyen la forma de servicio clínico en estudios clínicos.*

Véase la sección "B. Formulación y variantes alternativas".

C. Procedimiento de fabricación.

35 Todas las variantes se fabricaron como se detalla en el diagrama de flujo del proceso mostrado en la figura 1, excepto las variantes sin compactación con rodillo. Se utilizó un tamaño de lote de hasta 12 kg. Se utilizaron las sustancias de fármaco de los lotes: 0223007, 0223008, 0223009, para todos los lotes fabricados.

Descripción y evaluación de los procesos probados.

40 Se evaluó el efecto de la compactación con rodillo con HPMC al 30% y al 40%. Se utilizó la compactación con rodillo para densificar la mezcla de polvo antes de la compresión. En las figuras 12 y 13 se muestra el efecto del compactador de rodillo Fitzpatrick (Chilsonator®, modelo IR220) a fuerzas de compactación de desde 500 hasta 10.000 lb/in sobre una mezcla de polvo conteniendo HPMC al 40%.

Los datos indicaron que, al aumentar la fuerza de compactación con rodillo, se condujo a una disminución en la dureza del comprimido. Como se muestra en la figura 14, las fuerzas de compactación con rodillo mayores de 5.000 lb/in (o 43,75 KN) produjeron comprimidos con un perfil de compresión peor que el de la forma de servicio clínico sin compactación con rodillo o pre-compresión.

45 En la figura 14 se muestra el efecto de la compactación con rodillo sobre la fragilidad del comprimido.

*Criterios de sección clave y fundamento para el proceso final.*

- Los criterios clave para el proceso final se basaron en el perfil de disolución. Debido a que el estudio de PK/seguridad se condujo *in vivo* utilizando comprimidos de 100 mg, 150 mg y 200 mg, se deseó la formulación que contenía HPMC al 40%, K100M. Se añadió la compactación con rodillo al proceso para mejorar el perfil de compresión. Como se muestra en las figuras 17 y 18, el perfil de disolución para el material compactado con rodillo no fue diferente del perfil de disolución de CSF. El Ministerio de Salud Japonés ha impuesto 40 mg/kg como un límite de ingestión diaria para la HPMC K100M. No se anticipa que los límites de ingestión diaria lleguen a ser un problema regulatorio para 1-[(3-hidroxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidin-2(S)-carbonitrilo MF.
- 5
- 10 En las tablas 2-12 y 2-13 se muestran las propiedades físicas de diversas mezclas de polvo.

Tabla 2-12. Propiedades físicas de la mezcla en polvo compactada con rodillo (Fitzpatrick).

Muestra	Fuerza de compactación con rodillo (lb/in) [KN calculado]	Calidad de Flujo de Polvo (Sotax)	Densidad aparente/ densidad aparente relativa (g/ml)
TRD-1926-78 40% HPMC	NA	0,38	0,38/0,576
TRD-1971-53 40% HPMC	NA	0,33	0,38/0,66
TRD-1971-55 40% HPMC	NA	0,36	0,36/0,59
TRD-1926-79 30% HPMC	NA	0,21	0,385/0,60
TRD-1926-79 30% HPMC	1.000 [8,75]	0,37	0,432/0,645
TRD-1926-01 40% HPMC	500 [4,37]	0,25	0,398/0,588

(continuación)

Muestra	Fuerza de compactación con rodillo (lb/in) [KN calculado]	Calidad de Flujo de Polvo (Sotax)	Densidad aparente/densidad aparente relativa (g/ml)
TRD-1926-78 40% HPMC	1.000 [8,75]	0,49	0,448/0,652
TRD-1926-01 40% HPMC	1.500 [13,1]	0,53	0,448/0,666
TRD-1771-123B 40% HPMC	5.000 [43,75]	0,76	0,526/0,714
TRD-1771-123C 40% HPMC	10.000 [87,5]	ND (no se puede formar en comprimidos)	0,566/0,732
Avicel PH102	NA	0,64	0,29/0,35

Tabla 2-13. Propiedades físicas de la mezcla en polvo compactada con rodillo (Bepex).

Muestra	Fuerza de compactación con rodillo (Kn) [lb/in calculado]	Velocidad de Rotación (rpm)	Calidad de flujo de polvo (Sotax)	Densidad aparente/densidad aparente relativa (g/ml)
TRD-1926-78 40% HPMC	NA	NA	0,38	0,38/0,576
TRD-1971-53 40% HPMC	NA	NA	0,33	0,38/0,66
TRD-1971-55 40% HPMC	NA	NA	0,36	0,36/0,59
TRD-1971 30% HPMC	13 [1500 lb/in]	4	0,25	0,398/0,588

(continuación)

Muestra	Fuerza de compactación con rodillo (Kn) [lb/in calculado]	Velocidad de Rotación (rpm)	Calidad de flujo de polvo (Sotax)	Densidad aparente/ densidad aparente relativa (g/ml)
TRD-1971-53A 40% HPMC	22 [2500 lb/in]	4	0,49	0,448/0,652
TRD-1971-53B2 40% HPMC	31 [3500 lb/in]	4	0,53	0,448/0,666
TRD-1971-55A 40% HPMC	13	4	0,76	0,526/0,714
TRD-1971-55B 40% HPMC	13	6	ND (no se puede formar en comprimidos)	0,566/0,732
TRD-1971-55C 40% HPMC	13	8		
Avicel PH102	NA	NA	0,64	0,29/0,35

5 El uso de la compactación con rodillo indicó un aumento en la calidad de flujo del polvo, y un aumento en la densidad aparente. Ésta estuvo limitada por la fuerza de compactación con rodillo, en la que los comprimidos de una fuerza de desde 5.000 lb/in hasta 10.000 lb/in presentaron una mala fragilidad del 0,6% y de >10%, respectivamente (comprimidos de 100 mg).

10 En las figuras 19 y 20 se muestra el efecto de la compactación con rodillo sobre el análisis de tamiz. Todo el material compactado con rodillo se tamizó utilizando un tamiz de malla 18. La selección del tamaño de malla es un medio para el control del tamaño de las partículas, y se evaluará adicionalmente durante la Fase de Laboratorio FMI.

*Equipo Utilizado*

Tabla 2-14. Equipo del proceso.

Descripción	Modelo
Mezcladora de bandeja	LB Bohie, 10L, 25L, 40L
Molino oscilatorio	Ferwitt

(continuación)

Descripción	Modelo
Compactador de rodillo	Fitzpatrick Chilsonator, IR220
Compactador de rodillo	Bepex, 50 mm
Prensa de comprimidos	Prensa Manesty Beta, 16 sta.

*Declaración sobre el potencial de ampliación a escala y sobre la robustez del proceso final.*

- 5 Tabla 2-15. Breve descripción de IPC para el vildagliptina, 100 mg, liberación modificada, conteniendo HPMC al 40%, con compactación con rodillo (peso del comprimido de 400 mg, 11 mm FFBE).

Muestra	Espesor (mm) IPC: 2,8-4,2mm	Dureza (Kp)	% Fragilidad (100 caídas)
TRD-1926-78 1.000 lb/in RC (FP)	3,95 - 3,72	40 rpm: 11,5-13,2 60 rpm: 9,76-12,69 80 rpm: 9,76-12,84	40 rpm: <0,5 60 rpm: <0,5 80 rpm: <0,5
TRD-1771-123A 1.000 lb/in RC (FP)	4,07 - 3,68	40 rpm: 8 - 18,3	40 rpm: <0,5
TRD-1926-01A 500 lb/in RC (FP)	4,0 - 3,81	40 rpm: 9,3-14,3	40 rpm: 0,1
TRD-1926-01B 1.500 lb/in RC (FP)	4,02-3,66	40 rpm: 7,6-19,9	40 rpm: 0,1
TRD-1771-31 No RC	4,13-3,94	40 rpm: 5,1-7,75	40 rpm: 6,3, tapa

Tabla 2-16. Resumen de IPC para la vildagliptina, 150 mg, MR, conteniendo HPMC al 40% con compactación con rodillo (peso del comprimido de 600 mg, ovalada de 17x6,7 mm).

Muestra	Espesor (mm)	Dureza (Kp)	% Fragilidad (100 caídas)
	IPC: 2,8-4,2mm		
TRD-1926-78 1.000 lb/in RC (FP)	40 rpm: 6,5-6,08  60 rpm: 6,4-6,03  80 rpm: 6,6-6,07	40 rpm: 17,5-25,9  60 rpm: 15,5-24,8  80 rpm: 11,2-24,4	40 rpm: <0,2  60 rpm: <0,2  80 rpm: <0,2
TRD-1771-123A 1.000 lb/in RC (FP)	6,4-5,84	40 rpm: 12,3-30,4	40 rpm: <0,25
TRD-1926-01A 500 lb/in RC (FP)	6,56-5,99	40 rpm: 14,6-30,3	40 rpm: 0,5, 1 comprimido tapado a 20Kn
TRD-1926-01B 1500 lb/in RC (FP)	6,5-5,84	40 rpm: 13,9-32	40 rpm: 0,25
TRD-1771-33 No RC	6,59-5,97	40 rpm: 18,3-27,2	40 rpm: 0,6, laminación a 20Kn

- 5 La compactación con rodillo mejoró el flujo del polvo a granel y el perfil de compresión sin el uso de pre-compresión. El intervalo de dureza aceptable fue de 10 a 13 Kp y de 11 a 25 Kp para los comprimidos de 100 mg y de 150 mg, respectivamente. Se observó laminación a fuerzas de compresión mayores de 18 KN para el comprimido de 150 mg. La formulación no parece ser sensible al tiempo de alojamiento. Las actividades de FMI en fase de laboratorio empezarán quedando pendiente la confirmación de la forma y tamaño del comprimido FMI para la concentración de 100 mg.

II. Investigaciones analíticas para las pruebas de tensión de las variantes.

- 10 A. *Elaboración de métodos analíticos* - Sustancias relacionadas y ensayo

El ensayo de la vildagliptina y la cuantificación de los productos de degradación de la vildagliptina se llevaron a cabo mediante un método de HPLC en gradiente [AM54001B(AS6105)]. La muestra se extrajo con metanol, y se diluyó hasta la concentración objetiva utilizando 10:90 de metanol/acetonitrilo, y luego se sometió a cromatografía utilizando un método de HPLC en fase inversa con detección UV a 210 nm.

- 15 *Liberación del Fármaco*

Se determinó la disolución de la vildagliptina a partir de seis comprimidos de 100 mg de vildagliptina en las condiciones de prueba elaboradas en la tabla 3-1. Las muestras obtenidas se analizaron empleando un método isocrático de HPLC en fase inversa [AM50161A (AS6105)] con detección UV a 210 nm. Se ha hecho el mismo experimento para los comprimidos de 150 mg y 200 mg.

B. *Resultados analíticos.*

*Protocolo de estabilidad.*

5 Las formulaciones de la forma de servicio clínico lenta y rápida de CSF se pusieron en estabilidad, y se monitoreó la estabilidad hasta 12 meses. Actualmente continúa la estabilidad de los lotes técnicos de las variantes de la formulación comercial, de 100 mg y de 150 mg, como se muestra en el protocolo, tabla 3-2.

Tabla 3-2. Estabilidad del producto de fármaco - condiciones de almacenamiento e intervalos de prueba de los lotes TRD-1926-078A (100 mg), y TRD-1926-078B (150 mg); [empaque: HDPE, tapa de CR, 1 g de desecante].

Condición de almacenamiento	Tiempo (meses)
5°C	[24]
25°C/60%RH	3, 6, 9, 12, 24
30°C/65%RH	[3], [6], [9], [12]
40°C/75%RH	1, 5, 3, 6

10 [ ] Prueba opcional.

*Resultados de estabilidad*

Tabla 3-3. Breve descripción de estabilidad para comprimidos de 100 mg, TRD-0739-0113.

Condiciones	Productos de Degradación										
	Tiempo	Aspecto	% Ensayo	% Amida	% Cíclico	% Diqueto	% Desconocido (RRT=0,26)	% Desconocido (RRT=0,77)	% Desconocido (RRT=1,10)	% Total deg.	% Humedad
	Inicial	Cumple	100,8	<LOQ	<LOQ	ND	ND	<LOQ	<LOQ	-	3,52
25°C/60%RH	3M	Cumple	102,6	<LOQ	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	-	2,40
	6M	Cumple	101,0	0,06	0,05	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	0,11	2,66
	9M	Cumple	100,1	0,08	0,05	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	0,13	2,74
	12M	Cumple	102,5	0,11	0,05	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	0,16	3,16
30°C/60%RH	3M	Cumple	102,3	0,06	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	0,06	2,51
	6M	Cumple	104,3	0,12	0,05	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	0,17	2,79
	9M	Cumple	100,3	0,17	0,05	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	0,22	3,07
	12M	Cumple	100,7	0,21	0,05	0,07	ND	<LOQ	<LOQ	0,33	3,59
40°C/75%RH	6W	Cumple	101,4	0,10	0,05	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	0,15	2,73
	3M	Cumple	103,3	0,20	0,05	0,07	ND	<LOQ	<LOQ	0,32	2,90
	6M	Cumple	100,7	0,39	0,05	0,12	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,56	3,35

NT = No probado; Cíclico = Amidina cíclica; Diqueto = Diquetopiperazina; LOQ = 0,05% para cíclico, diqueto y amida; 0,06% para vildagliptina; LOD = 0,02%; ND = No detectado.

ES 2 385 129 T3

Tabla 3-4. Breve descripción de datos de disolución para comprimidos de 100 mg, TRD-0739-0113.

Condiciones	Porcentaje Liberado										
	Tiempo	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
	Inicial	23	36	56	82	95	102	104	104	104	102
25°C/60%RH	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
	12M	NT									
30°C/60%RH	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
	12M	24		57		94				100	
40°C/75%RH	6W	NT									
	3M	23	38	57	84	98	103	103	104	102	101
	6M	24	-	57	-	95	-	-	-	100	-

NT = No probado.

Nota: La disolución se sometió a prueba solamente en condiciones aceleradas, debido a que éstas representan la situación del peor caso.

Tabla 3-5. Breve descripción de estabilidad para comprimidos de 100 mg, TRD-0739-0121.

Condiciones	Productos de Degradación										
	Tiempo	Aspecto	% Ensayo	% Amida	% Cíclico	% Diqueto	% Desconocido (RRT=0,26)	% Desconocido (RRT=0,77)	% Desconocido (RRT=1,10)	% Total deg.	% Humedad
25°C/60%RH	Inicial	Cumple	103,1	<LOQ	<LOQ	ND	ND	<LOQ	0,07	0,07	3,19
	3M	Cumple	103,3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	0,00	2,53
	6M	Cumple	104,3	0,05	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	0,05	2,70
	9M	Cumple	102,2	0,07	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	0,07	3,03
30°C/60%RH	12M	Cumple	101,4	0,08	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	0,08	3,31
	3M	Cumple	104,7	0,05	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	0,05	2,61
	6M	Cumple	103,9	0,09	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	0,09	2,88
	9M	Cumple	100,8	0,11	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	0,11	3,33
40°C/75%RH	12M	Cumple	102,4	0,14	<LOQ	0,05	ND	<LOQ	<LOQ	0,19	3,65
	6W	Cumple	102,1	0,08	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	0,08	2,81
	3M	Cumple	104,8	0,13	<LOQ	0,05	ND	<LOQ	<LOQ	0,18	2,97
	6M	Cumple	102,9	0,25	<LOQ	0,08	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,33	3,52

NT = No probado; Cíclico = Amida cíclica; Diqueto = Diquetopiperazina; LOQ = 0,05% para cíclico, diqueto y amida; 0,06% para vildagliptina; LOD = 0,02%; ND = No detectado.

## ES 2 385 129 T3

Tabla 3-6. Breve descripción de datos de disolución para comprimidos de 100 mg, TRD-0739-0121.

Condiciones	Porcentaje Liberado										
	Tiempo	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
	Inicial	12	20	30	45	56	65	72	78	89	95
25°C/60%RH	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
	12M	NT									
30°C/60%RH	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
	12M	13	-	32	-	60	-	-	-	94	
40°C/75%RH	6W	NT									
	3M	13	21	32	49	59	70	77	83	93	98
	6M	13	-	33	-	61	-	-	-	95	-

NT = No probado.

Nota: La disolución se sometió a prueba solamente en condiciones aceleradas, debido a que éstas representan la situación del peor caso.

Tabla 3-7. Referencias para los datos de estabilidad en las tablas 3-3 a 3-6.

	Ensayo y Pureza	% Contenido de humedad	Disolución
Inicial	TRD0958/057 (XG)	TRD0958/109 (XG)	WS18431
6W	TRD0958/057 (XG)	TRD0958/109 (XG)	NA
3M	TRD0983/082 (XG)	TRD0978/110 (MZ)	WS20247
6M	TRD1514/110 (XG)	TRD1514/110 (XG)	WS21349

# ES 2 385 129 T3

(continuación)

	Ensayo y Pureza	% Contenido de humedad	Disolución
9M	TRD1645/129 (MZ)	TRD1645/101 (MZ)	NA
12M	TRD1642/069 (JT)	TRD1642/145 (JT)	WS22591

Tabla 3-8. Resumen de estabilidad para comprimidos de 100 mg, AEU5/2002-0080.

Condiciones	Productos de Degradación										
	Tiempo	Aspecto	% Ensayo	% Amida	% Cíclico	% Diqueo	% Desconocido (RRT=0,26)	% Desconocido (RRT=0,77)	% Desconocido (RRT=1,10)	% Total deg.	% Humedad
Inicial	0	Cumple	102,0	ND	ND	ND	-			-	2,62
5°C	3M	Cumple	104,3	0,02	0,02	ND	ND	0,04	0,03	0,00	2,17
	6M	Cumple	101,8	0,02	0,02	ND	ND	0,05	0,03	0,00	2,32
	9M	Cumple	102,3	0,02	0,03	ND	ND	0,04	ND	0,00	2,39
	12M	NT									
25°C/60%RH	3M	Cumple	101,1	0,04	0,05	ND	ND	0,04	0,03	0,05	2,06
	6M	Cumple	103,0	0,07	0,06	0,02	ND	0,04	0,04	0,13	2,34
	9M	Cumple	100,6	0,08	0,06	0,02	ND	0,04	ND	0,14	2,43
25°C/60%RH	12M	Cumple	101,9	0,09	0,05	0,02	ND	0,03	0,02	0,14	2,72
	3M	Cumple	101,4	0,04	0,05	ND	ND	0,04	0,03	0,05	2,22
(Con algodón)	6M	Cumple	102,0	0,06	0,06	ND	ND	0,04	0,05	0,12	2,67

(continuación)

Condiciones		Productos de Degradación										
		Tiempo	Aspecto	% Ensayo	% Amida	% Cíclico	% Diqueto	% Desconocido (RRT=0,26)	% Desconocido (RRT=0,77)	% Desconocido (RRT=1,10)	% Total deg.	% Humedad
		9M	Cumple	102,2	0,09	0,07	ND	0,04	ND	0,16	2,69	
		12M	Cumple	101,7	0,11	0,07	0,03	0,04	0,02	0,18	2,85	
	30°C/60%RH	3M	Cumple	102,6	0,06	0,06	ND	0,04	0,04	0,12	2,12	
		6M	Cumple	102,7	0,11	0,06	0,03	0,04	0,05	0,17	2,60	
		9M	Cumple	101,7	0,15	0,07	0,03	0,03	ND	0,22	2,78	
		12M	Cumple	101,3	0,19	0,06	0,05	0,03	0,02	0,30	2,80	
	40°C/75%RH	6W	Cumple	101,7	0,10	0,06	0,03	0,04	0,06	0,22	2,28	
		3M	Cumple	101,9	0,20	0,07	0,05	0,03	0,05	0,32	2,59	
		6M	Cumple	102,5	0,40	0,07	0,11	0,04	0,06	0,64	3,41	

NT = No probado; Cíclico = Amidina cíclica; Diqueto = Diquetopiperazina; LOQ = 0,05% para cíclico, diqueto y amida; 0,06% para vildagliptina; LOD = 0,02%; ND = No detectado.

ES 2 385 129 T3

Tabla 3-9. Breve descripción de datos de disolución para comprimidos de 100 mg, AEUS/2002-0080.

Condiciones	Porcentaje Liberado										
	Tiempo	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
	Inicial	24	37	55	79	92	99	101	101	100	99
25°C/60%RH	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
	12M	NT									
25°C/60%RH (Con algodón)	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
30°C/60%RH (Con algodón)	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	22		53		90				102	
	12M	NT									
40°C/75%RH	6W	NT									
	3M	23		54		92				101	
	6M	24		56		93				104	-

NT = No probado.

Nota: La disolución se sometió a prueba solamente en condiciones aceleradas, debido a que éstas representan la situación del peor caso.

Tabla 3-10. Resumen de datos de estabilidad para comprimidos de 100 mg, AEUS/2002-0081.

Condiciones	Productos de Degradación										
	Tiempo	Aspecto	% Ensayo	% Amida	% Cíclico	% Diqueto	% Desconocido (RRT=0,26)	% Desconocido (RRT=0,77)	% Desconocido (RRT=1,10)	% Total deg.	% Humedad
Inicial	0	Cumple	102,5	ND	ND	ND	-	-	-	-	2,45
5°C	3M	Cumple	103,4	0,02	0,01	ND	ND	0,04	0,04	0,00	2,35
	6M	Cumple	102,7	0,02	0,02	ND	ND	0,04	0,05	0,00	2,19
	9M	Cumple	101,4	0,02	ND	ND	ND	0,04	0,02	0,00	2,24
	12M	NT									
25°C/60%RH	3M	Cumple	103,1	0,03	0,03	ND	ND	0,04	0,05	0,00	2,01
	6M	Cumple	102,9	0,05	0,03	ND	ND	0,05	0,07	0,12	2,33
	9M	Cumple	100,8	0,06	0,03	ND	ND	0,04	ND	0,06	2,44
	12M	Cumple	101,7	0,07	0,03	0,02	0,02	0,04	0,04	0,07	2,57
25°C/60%RH (Con algodón)	3M	Cumple	101,8	0,03	0,03	ND	ND	0,04	0,04	0,00	2,14

(continuación)

Condiciones		Productos de Degradación										
		Tiempo	Aspecto	% Ensayo	% Amida	% Cíclico	% Diqueto	% Desconocido (RRT=0,26)	% Desconocido (RRT=0,77)	% Desconocido (RRT=1,10)	% Total deg.	% Humedad
		6M	Cumple	104,1	0,05	0,04	ND	ND	0,04	0,06	0,11	2,61
		9M	Cumple	102,9	0,06	0,04	ND	ND	0,04	ND	0,06	2,58
		12M	Cumple	104,9	0,08	0,03	ND	ND	0,03	0,03	0,08	2,57
30°C/60%RH		3M	Cumple	101,0	0,05	0,03	ND	ND	0,04	0,05	0,05	2,06
		6M	Cumple	103,4	0,08	0,04	ND	ND	0,04	0,07	0,15	2,64
		9M	Cumple	102,3	0,10	0,04	ND	ND	0,03	ND	0,10	2,75
		12M	Cumple	101,0	0,13	0,04	0,02	0,04	0,04	0,03	0,13	2,62
40°C/75%RH		6W	Cumple	102,8	0,07	0,03	ND	ND	0,04	0,07	0,14	2,24
		3M	Cumple	102,6	0,13	0,04	ND	ND	0,04	0,05	0,13	2,63
		6M	Cumple	103,1	0,25	0,05	0,02	0,04	0,04	0,07	0,45	3,58

NT = No probado; Cíclico = Amidina cíclica; Diqueto = Diquetopiperazina; LOQ = 0,05% para cíclico, diqueto y amida; 0,06% para vildagliptina; LOD = 0,02%; ND = No detectado.

ES 2 385 129 T3

Tabla 3-11. Breve descripción de datos de disolución para comprimidos de 100 mg, AEUS/2002-0081, 30HDPE90.

Condiciones	Porcentaje Liberado										
	Tiempo	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
	Inicial	13	21	33	49	61	70	77	83	94	98
25°C/60%RH	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
	12M	NT									
25°C/60%RH  (Con algodón)	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
30°C/60%RH	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	13		33		62				95	
	12M	NT									
40°C/75%RH	6W	NT									
	3M	12		31		57				89	
	6M	12		30		56				89	-

NT = No probado.

Nota: La disolución se sometió a prueba solamente en condiciones aceleradas, debido a que éstas representan la situación del peor caso.

Tabla 3-12. Resumen de datos de estabilidad para comprimidos de 200 mg, AEUS/2002-0082.

Condiciones		Productos de Degradación										
Tiempo	Aspecto	% Ensayo	% Amida	% Cíclico	% Diqueo	% Desconocido (RRT=0,26)	% Desconocido (RRT=0,77)	% Desconocido (RRT=1,10)	% Total deg.	% Humedad		
Inicial	Cumple	100,6	ND	ND	ND	-			-	2,61		
5°C	Cumple	100,7	0,02	0,02	ND	ND	0,04	0,02	0,00	2,23		
	Cumple	100,3	0,02	0,02	ND	ND	0,04	0,03	0,00	2,54		
	Cumple	99,9	0,02	0,02	ND	ND	0,04	ND	0,00	2,46		
	NT											
25°C/60%RH	Cumple	100,6	0,04	0,04	ND	ND	0,04	0,02	0,00	2,16		
	Cumple	100,1	0,06	0,05	ND	ND	0,04	0,04	0,11	2,50		
	Cumple	99,9	0,08	0,06	0,02	ND	0,03	ND	0,14	2,56		
	Cumple	99,9	0,09	0,05	0,03	0,02	0,03	0,02	0,14	2,53		
25°C/60%RH (Con algodón)	Cumple	100,8	0,04	0,05	ND	ND	0,04	0,02	0,05	2,22		

(continuación)

Productos de Degradación											
Condiciones	Tiempo	Aspecto	% Ensayo	% Amida	% Cíclico	% Diqueto	% Desconocido (RRT=0,26)	% Desconocido (RRT=0,77)	% Desconocido (RRT=1,10)	% Total deg.	% Humedad
	6M	Cumple	99,3	0,06	0,05	ND	ND	0,04	0,04	0,11	2,59
	9M	Cumple	99,1	0,08	0,05	0,02	ND	0,03	ND	0,14	2,64
	12M	Cumple	100,3	0,10	0,06	0,03	0,02	0,03	0,02	0,16	2,63
30°C/60%RH	3M	Cumple	99,5	0,06	0,06	ND	ND	0,04	0,03	0,12	2,18
	6M	Cumple	100,8	0,11	0,05	0,03	ND	0,04	0,04	0,16	2,59
	9M	Cumple	100,4	0,16	0,06	0,03	ND	0,03	ND	0,22	2,75
	12M	Cumple	99,2	0,19	0,05	0,05	0,02	0,03	0,02	0,29	2,77
40°C/75%RH	6W	Cumple	101,2	0,11	0,05	0,03	ND	0,03	0,06	0,22	2,31
	3M	Cumple	99,3	0,20	0,05	0,05	ND	0,03	0,03	0,30	2,51
	6M	Cumple	99,5	0,36	0,05	0,10	0,02	0,04	0,05	0,51	3,16

NT = No probado; Cíclico = Amidina cíclica; Diqueto = Diquetopiperazina; LOQ = 0,05% para cíclico, diqueto y amida; 0,06% para vildagliptina; LOD = 0,02%; ND = No detectado.

ES 2 385 129 T3

Tabla 3-13. Breve descripción de datos de disolución para comprimidos de 200 mg, AEUS/2002-0082.

Condiciones	Porcentaje Liberado										
	Tiempo	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
	Inicial	24	36	52	73	86	93	98	99	99	97
5°C	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
	12M	NT									
25°C/60%RH	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
	12M	NT									
25°C/60%RH (Con algodón)	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
30°C/60%RH	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	23		51		84				99	
	12M	NT									
40°C/75%RH	6W	NT									
	3M	24		52		87				99	
	6M	25		54		87				99	

NT = No probado.

Nota: La disolución se sometió a prueba solamente en condiciones aceleradas, debido a que éstas representan la situación del peor caso.

Condiciones		Productos de Degradación										
		Tiempo	Aspecto	% Ensayo	% Amida	% Cíclico	% Diqueto	% Desconocido (RRT=0,26)	% Desconocido (RRT=0,77)	% Desconocido (RRT=1,10)	% Total	% Humedad
Inicial	0	Cumple	100,8	ND	ND	ND	-				-	2,36
5°C	3M	Cumple	100,8	0,02	ND	ND	ND	0,04		0,03	0,00	2,06
	6M	Cumple	100,5	ND	ND	ND	ND	0,04		0,04	0,00	2,41
	9M	Cumple	101,1	ND	ND	ND	ND	0,04		0,03	0,00	2,36
	12M	NT										
25°C/60%RH	3M	Cumple	99,9	0,03	0,02	ND	ND	0,04		0,03	0,00	2,04
	6M	Cumple	100,6	0,05	0,03	ND	ND	0,04		0,05	0,05	2,32
	9M	Cumple	99,6	0,06	0,03	ND	ND	0,03		0,02	0,06	2,49
	12M	Cumple	100,2	0,08	0,02	0,02	0,02	0,04		0,04	0,08	2,50
25°C/60%RH (Con algodón)	3M	Cumple	100,5	0,03	0,03	ND	ND	0,04		0,04	0,05	2,09

Tabla 3-14. Resumen de datos de disolución para comprimidos de 200 mg, AEUS/2002-0083.

(continuación)

Condiciones		Productos de Degradación										
		Tiempo	Aspecto	% Ensayo	% Amida	% Cíclico	% Diqueto	% Desconocido (RRT=0,26)	% Desconocido (RRT=0,77)	% Desconocido (RRT=1,10)	% Total	% Humedad
		6M	Cumple	100,2	0,05	0,03	ND	ND	0,04	0,05	0,05	2,50
		9M	Cumple	100,1	0,07	0,03	ND	ND	0,03	ND	0,07	2,66
		12M	Cumple	100,0	0,08	0,03	0,02	ND	0,04	0,03	0,08	2,54
30°C/60%RH		3M	Cumple	100,4	0,05	0,03	ND	ND	0,04	0,04	0,05	2,07
		6M	Cumple	100,3	0,08	0,03	0,02	ND	0,04	0,08	0,16	2,52
		9M	Cumple	100,2	0,11	0,03	0,03	ND	0,04	ND	0,11	2,67
		12M	Cumple	100,3	0,13	0,02	0,05	0,02	0,04	0,03	0,18	2,71
40°C/75%RH		6W	Cumple	101,2	0,08	0,03	0,03	ND	0,03	0,08	0,16	2,24
		3M	Cumple	100,7	0,14	0,03	0,03	ND	0,03	0,04	0,14	2,47
		6M	Cumple	99,8	0,23	0,03	0,07	0,02	0,04	0,06	0,36	3,14

NT = No probado; Cíclico = Amidina cíclica; Diqueto = Diquetopiperazina; LOQ = 0,05% para cíclico, diqueto y amida; 0,06% para vildagliptina; LOD = 0,02%; ND = No detectado.

ES 2 385 129 T3

Tabla 3-15. Resumen de datos de disolución para comprimidos de 200 mg, AEUS/2002-0083.

Condiciones	Porcentaje Liberado										
	Tiempo	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
	Inicial	11	18	27	40	50	59	66	71	84	91
5°C	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
	12M	NT									
25°C/60%RH	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
	12M	NT									
25°C/60%RH (Con algodón)	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	NT									
30°C/60%RH	3M	NT									
	6M	NT									
	9M	11		27		51				84	
	12M	10		25		48				81	
40°C/75%RH	6W	NT									
	3M	10		25		49				81	

# ES 2 385 129 T3

(continuación)

Condiciones	Porcentaje Liberado										
	Tiempo	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
	6M	10		25		48				81	

NT = No probado.

Nota: La disolución se sometió a prueba solamente en condiciones aceleradas, debido a que éstas representan la situación del peor caso.

Tabla 3-16. Referencias para los datos de estabilidad en las tablas 3-8 a 3-15.

Referencia	Ensayo y Pureza	Contenido de humedad	Disolución
Inicial	WS17548	TRD0958/109XG	WS19437, 19427, 19449, 19455
6W	WS20721	TRD0983/99XG	NA
3M	WS20768	WS20768	WS21307, 20772, 21321
6M	WS21855	WS21855	WS22761, 22771, 22775
9M	WS23831	WS23831	WS22591, 22599
12M	WS25593	WS25593	WS25471, 25507

Tabla 3-17. Resumen de datos de estabilidad para comprimidos de 100 mg, TRD-1926-078A (empaquete: HDPE, 1 g de desecante y tapa de CR).

		Productos de Degradación									
Condiciones	Tiempo	Aspecto	% Ensayo	% Amida	% Cíclico	% Diqueto	% Desconocido (RRT=0,26)	% Desconocido (RRT=0,77)	% Desconocido (RRT=1,10)	% Total deg.	% Humedad
		Inicial	Cumple	102,0	<LOQ	<LOQ	ND	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ
40°C/75%RH	6W	Cumple	98,3	0,10	0,06	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,06	0,22	

NT = No probado; Cíclico = Amidina cíclica; Diqueto = Diquetopiperazina; LOQ = 0,05% para cíclico, diqueto y amida; 0,06% para vildagliptina; LOD = 0,02%; ND = No detectado.

Ref: Inicial - TRD 1928/127 JT: 6W - TRD 1980/

ES 2 385 129 T3

Tabla 3-18. Breve descripción de datos de disolución para comprimidos de 100 mg, TRD-1926-078A (empaque: HDPE, 1 g de desecante, y tapa de CR).

Condiciones	Porcentaje Liberado										
	Tiempo	0,25 h	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h
	Inicial	7,6	12,3	19,5	30,5	46,5	-	68,4	82,3	89,1	93,8
40°C/75%RH	6W										
	No probado										

Ref: WS35331 KE

Tabla 3-19. Resumen de datos de estabilidad para comprimidos de 150 mg, TRD-1926-078B (empaque: HDPE, 1 g de desecante y tapa de CR).

Condiciones		Productos de Degradación										
		Tiempo	Aspecto	% Ensayo	% Amida	% Cíclico	% Diqueto	% Desconocido (RRT=0,26)	% Desconocido (RRT=0,77)	% Desconocido (RRT=1,10)	% Total deg.	% Humedad
40°C/75%RH	Inicial	Cumple	101,7	<LOQ	<LOQ	ND	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2,31
	6W	Cumple	99,1	0,10	0,07	<LOQ	ND	<LOQ	0,06	0,23		

NT = No probado; Cíclico = Amidina cíclica; Diqueto = Diquetopiperazina; LOQ = 0,05% para cíclico, diqueto y amida; 0,06% para viladagliptina; LOD = 0,02%; ND = No detectado.

Ref: Inicial - TRD 1928/127 JT: 6W – TRD

ES 2 385 129 T3

Tabla 3-20. Breve descripción de datos de disolución para comprimidos de 150 mg, TRD-1926-078B (empaquete: HDPE, 1 g de desecante, y tapa de CR).

Condiciones	Porcentaje Liberado										
	Tiempo	0,25 h	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h
	Inicial	6,8	11,1	17,7	28,3	-	43,9	65,1	79,5	86,5	91,5
40°C/75%RH	6W										
	No probado										

Ref: WS35331 KE.

Tabla 3-21. Resumen de datos de sustancias de ensayo y relacionadas para el análisis inicial de comprimidos MR de 1-[(3-hidroxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2(S)-carbonitrilo (lotes técnicos).

n.º de Lote	Aspecto	Productos de Degradación									
		% Ensayo	% Amida	% Cíclico	% Diqueto	% Desconocido (RRT=0,26)	% Desconocido (RRT=0,77)	% Desconocido (RRT=1,10)	% Total deg.	% Humedad	
TRD-1971-053C 100 mg	Cumple	100,9	ND	ND	ND	ND	<LOQ	ND	<LOQ	2,44	
TRD-1971-055A 150 mg	Cumple	120,4	ND	ND	ND	ND	<LOQ	ND	<LOQ	2,31	

NT = No probado; Cíclico = Amidina cíclica; Diqueto = Diquetopiperazina; LOQ = 0,05% para cíclico, diqueto y amida; 0,06% para vildagliptina; LOD = 0,02%; ND = No detectado.

Ref: TRD 1980/096 JT.

Tabla 3-22. Resumen de datos de disolución para el análisis inicial de comprimidos de liberación modificada de vildagliptina (lotes técnicos).

n.º de Lote	Porcentaje Liberado									
	0,25 h	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h
TRD-1971-053C										
100 mg										
TRD-1971-055A										
150 mg										

Ref:

#### 5 Especificaciones

Se establecieron las especificaciones analíticas tentativas como especificaciones durante el primer desarrollo de los comprimidos de 25 mg, 50 mg y 100 mg de vildagliptina [AS6105B].

#### III. Conclusiones

10 Se desarrolló una Forma de Servicio Clínico (CSF) para proporcionar un perfil de liberación "lenta" conteniendo HPMC al 40%, K100M, como el polímero de liberación controlada. Se desarrolló una mezcla de polvo de compresión directa para las concentraciones de 100 mg y 150 mg. Se determinó que el uso de la compactación con rodillo mejoraba el perfil de compresión y el flujo de polvo a granel de la CSF. La compactación con rodillo presenta un perfil de disolución similar al de la forma de CSF (que se sometió a prueba *in vivo* en seres humanos). La formulación no parece ser afectada por la velocidad de rotación de la compactación con rodillo, o por el tiempo de alojamiento en la compresión.

15 Para las concentraciones de 100 mg, 150 mg y 200 mg de la CSF, están disponibles los datos de estabilidad hasta 12 meses a 25°C/60% de humedad relativa y a 30°C/60% de humedad relativa. Se encontró que los datos de aspecto, ensayo, pureza, y disolución estaban dentro de los límites de la especificación después de 12 meses a 30°C/60% de humedad relativa. Estos datos apoyan un período de re-prueba de 24 meses con la especificación de "no almacenar arriba de 25°C" para los comprimidos de liberación modificada de 100 mg, 150 mg y 200 mg. La composición de los comprimidos de liberación modificada de 150 mg de vildagliptina está entre paréntesis por las concentraciones de 100 mg y 200 mg. Por consiguiente, se espera que la estabilidad de los comprimidos de 150 mg sea igual a la de las concentraciones de 100 mg y 200 mg. Por tanto, se aplica un período de re-prueba similar al de las concentraciones de 100 mg y 200 mg, para los comprimidos de 150 mg. Se encontró que el perfil de estabilidad de los comprimidos de 100 mg y de 150 mg fabricados mediante compactación con rodillo después de 6 semanas a 40°C/75% de humedad relativa, era comparable con aquél de las formulaciones de CSF. Por tanto, la estabilidad no parece ser afectada por la inclusión de la etapa de compactación con rodillo en el procedimiento de fabricación.

Se ha seleccionado la formulación compactada con rodillo que contenía el 40% o el 30% de HPMC K100M.

La formulación preferida se describe en la siguiente tabla:

30

	100		150	
Componente	mg/unidad	%	mg/unidad	%
LAF237	100	25,0	150	25,0
Celulosa microcristalina, PH102	120	30,0	180	30,0
Lactosa anhidra DT	16	4,0	24	4,0
Hidroxipropilmetilcelulosa K100M	160	40,0	240	40,0
Estearato de magnesio	4	1,0	6	1,0
Peso total del comprimido (mg)	400		600	
Número KN	3768652		6001732	
Diámetro del comprimido, forma	11 mm, FFBE		17x6,7mm, ovalada	

La invención se ha descrito de una manera ilustrativa, y debe entenderse que la terminología que se ha utilizado pretende ser de la naturaleza de las palabras de la descripción, en lugar de ser una limitación.

- 5 Obviamente, son posibles muchas modificaciones y variaciones de la presente invención a la luz de las enseñanzas anteriores. Por consiguiente, debe entenderse que, dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la invención puede practicarse de una manera diferente a la específicamente descrita.

**Ejemplo A: Tensión mecánica (distribución de tamaño de partícula).**

- 10 Puede producirse el material en el intervalo de tamaño de partícula deseado a partir de cualquier forma de LAF237, por ejemplo la forma amorfa o la forma cristalina, mediante tensión mecánica. Esta tensión puede estar mediada por impacto, esfuerzo cortante o compresión. En la mayoría de los equipos de molienda comercialmente disponibles, se presenta una combinación de estos principios. Para LAF237, preferiblemente se utiliza un molino de impacto mecánico o de chorro. El molino de impacto mecánico más preferible puede estar equipado con diferentes clases de batidoras, mallas, revestimientos, o con placas de picos. Para nuestro proceso, se utiliza preferiblemente un molino de impacto con una batidora de placa y una malla ranurada de 5 \* 2,5 cm. La velocidad de impacto debe ser variable entre 20 y 100 m/s (como la velocidad periférica), para adaptarse a cualquier variación de lote a lote. En este caso, se utiliza una velocidad periférica de la batidora de aproximadamente 40 a 50 m/s.

Estudio Farmacocinético y Farmacodinámico:

- AUC Área bajo la curva de concentración-tiempo.
- 20  $AUC_{0-t}$  El área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo desde el tiempo cero hasta el último punto de datos cuantificable t [ng\*hr/ml].
- $AUC_{0-inf}$  o  $AUC(0-\infty)$  El área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo desde el tiempo 0 hasta el infinito [ng\*h/ml].
- BAPK Sección bioanalítica y farmacocinética.
- 25  $C_{max}$  Máxima concentración en plasma.
- CRF Caso clínico/forma de registro.

	CRO	Organización de Investigación Clínica.
	CV	Coeficiente de variación.
	ECG	Electrocardiograma.
	DPP-4	Dipeptidil-peptidasa 4; Dipeptidil-peptidasa -IV.
5	FMI	Imagen comercial final.
	GLP-1	Péptido tipo glucagón-1.
	ICH	Consejo Internacional Sobre Armonización.
	IRB	Consejo de Revisión Institucional.
	LAF237	Vildagliptina.
10	CL-EM/EM	Cromatografía de líquidos-espectrometría de masas/espectrometría de masas.
	LOQ	Límite de cuantificación.
	o.d.	Una vez al día.
	PD	Farmacodinámica.
	PK	Farmacocinética.
15	v.o.	por suministro oral/por la boca/por vía oral.
	QC	Control de Calidad.
	SOP	Procedimientos de Operación Convencionales.
	DE	Desviación estándar.
	$t_{max}$	Tiempo para alcanzar $C_{max}$ .
20	$t^{1/2}$	Vida media de eliminación.
	Vd/f	Volumen de distribución, corregido para la biodisponibilidad absoluta.

Sinopsis de estudio y programa de evaluación

25 Título del estudio: Un estudio cruzado, de selección aleatoria, abierto, de tres períodos, para evaluar la farmacocinética, farmacodinámica, seguridad, y tolerancia, de dos nuevas formulaciones de LAF237 de liberación modificada de 100 mg y de 150 mg en pacientes con diabetes tipo 2.

Objetivos:

Objetivo primario

- 30
- Evaluar los perfiles farmacocinéticos (única dosis y múltiples dosis) después de la administración oral de dos concentraciones de dosificación (100 mg y 150 mg) de una formulación de liberación modificada de LAF237 en pacientes con diabetes tipo 2.
  - Evaluar el efecto de una formulación de liberación modificada de LAF237 a dos concentraciones de dosificación (100 mg y 150 mg) (única dosis y múltiples dosis) sobre la actividad de DPP-IV.
  - Evaluar la seguridad y tolerancia de las formulaciones de liberación modificada después de la administración oral durante 7 días a pacientes con diabetes tipo 2.

Objetivo(s) secundario(s).

- Evaluar el efecto de una formulación de liberación modificada de LAF237 a dos concentraciones de dosificación (100 mg y 150 mg) sobre el perfil de glucosa después de 7 días de tratamiento.

5 • Comparar los perfiles farmacocinéticos de las formulaciones de liberación modificada de LAF237 en dos concentraciones de dosificación, cuando se dan con y sin un desayuno ADA.

Diseño: Este estudio es un estudio de diseño cruzado, de un solo centro, de selección aleatoria, abierto y de tres períodos. Se inscribe un total de 27 pacientes con diabetes tipo 2 (tanto hombres como mujeres). Cada sujeto participa en un período de clasificación de 28 días, en tres períodos de la referencia, en tres períodos de tratamiento de 11 días separados por dos períodos de eliminación de 7 días, y una evaluación a la terminación del estudio.

10 Los sujetos se seleccionan aleatoriamente para los siguientes tres grupos de secuencia de tratamiento de acuerdo con el diseño de William.

Secuencia	Período 1	Período 2	Período 3
I	A	B	C
II	B	C	A
III	C	A	B

- Tratamiento A:

- Día 1: LAF237 de 100 mg, MR OD,, única dosis.

- Días 3-10: LAF237 de 100 mg, MR OD, durante 8 días.

15 • Días 11-17: Lavado.

- Tratamiento B:

- Día 1: LAF237 de 150 mg, MR OD, única dosis.

- Días 3-10: LAF237 de 150 mg, MR OD, durante 8 días.

- Días 11-17: Lavado.

20 • Tratamiento C:

- Día 1: LAF237 de 50 mg, BID, dos dosis.

- Días 3-10: LAF237 de 50 mg, BID, durante 8 días.

- Días 11-17: Lavado.

25 Se requiere que los pacientes que reciban una terapia con metformina dejen de tomar la metformina durante al menos 21 días antes de la dosificación en el día 1. En la noche del día -1, los pacientes que satisfagan todos los criterios de inclusión/exclusión en la selección (días -28 a -2) entran al centro de estudio para la verificación de los criterios de inclusión/exclusión, las evaluaciones de la referencia, y la subsecuente selección aleatoria para una de tres secuencias. Los pacientes permanecen en su domicilio hasta la mañana del día 3 (48 horas después de que se dé la primera dosis de LAF237).

30 En el día 1 de cada período de tratamiento, los pacientes reciben la primera dosis de LAF237 tras un ayuno durante la noche de 10 a 12 horas. Continúan en ayunas durante 5 horas después de la dosis. Los pacientes se darán de alta del centro después de la dosis matutina del día 3 de LAF237 con el medicamento del fármaco en estudio, instrucciones sobre la manera de administrar el fármaco en la casa durante los días de tratamiento como pacientes externos (días 3 a 7), y un diario de dosificación.

35 La formulación de liberación modificada de LAF237 (100 mg y 150 mg) se administra una vez al día antes del

desayuno, y el LAF237 de 50 mg se administra dos veces al día, una vez antes del desayuno y una vez antes de la comida. Los pacientes llevan un diario de dosificación para todas las dosis no domiciliadas.

5 Los pacientes regresan al centro en la mañana del día 5 para la recogida de la muestra farmacocinética previa a la dosis. Se admiten en el centro al menos 10 horas antes de la dosis matutina del día 8 del LAF237, y permanecen domiciliados hasta la mañana del día 12 (48 horas después de que se dé la dosis del Día 10). En el día 9, se sirve a los pacientes un desayuno ADA en el plazo de 30 minutos de la dosis matutina de LAF237.

10 Se hacen valer estrictamente los tiempos de los alimentos en todos los días domiciliados. El desayuno se sirve en el plazo de 30 minutos de la dosis matutina, excepto en los días 1 y 10 cuando los pacientes ayunan durante 5 horas después de la dosificación. El almuerzo, la cena y un bocadillo se sirven 5, 10 y 12 horas después de la dosis, respectivamente.

Selección	Períodos Uno, Dos, y Tres					
Días -28 a -2	Día -1	Días 1-2	Días 3-8	Día 9	Días 10-11	Días 12-17
Se requiere que los pacientes que reciban metformina terminen la terapia en el Día -21	B/L	Muestreo de 48 horas en condiciones en ayunas	Día 3: Inicio de dosificación múltiple	Muestreo de 24 horas, se sirve desayuno ADA	Muestro de 48 horas en condiciones en ayunas	w/o  (no se requiere después del Período 3)
		Perfil de PK	Días 5 y 8: Muestreo de PK antes de la dosis	Perfilación de PK	Perfilación de PK	
		Perfil de DPP-IV	Días 3-7: Paciente externo  Día: Domiciliado	Perfilación de DPP-IV  Perfilación de glucosa	Perfilación de DPP-IV	
Número de sujetos: 27 pacientes con diabetes tipo 2 (hombres y mujeres).						

Criterios para inclusión:

- Pacientes diabéticos tipo 2, hombres y mujeres (post-menopáusicas, quirúrgicamente estériles, o empleando método de anticoncepción de doble barrera) de entre 20 y 65 años de edad.
  - 15 • Intervalo de Hb1Ac de entre el 6,5 y el 9%.
  - Índice de masa corporal de entre 22 y 40 kg/m<sup>2</sup>.
  - Los pacientes no deben haber recibido previamente medicaciones diabéticas o tratamiento con metformina.
  - Los pacientes deben poder realizar un periodo de lavado de tres semanas de la terapia actual con metformina.
- Los pacientes controlarán la FPG en casa, y llamarán a PI si los valores exceden de 250 mg/dl.
- 20 • Los pacientes no deben estar tomando medicamentos con prescripción ni sin prescripción.

- Los pacientes deben tener la glucosa sanguínea en ayunas de 7,0-12,2 mmol/dl (100-240 mg/dl) en la selección y antes de la dosis del día 1.

- Los pacientes con diuréticos o con terapia de hormona cíclica deben estar con una dosis estable (al menos tres meses antes de la selección), y no puede ajustarse la dosis de mantenimiento durante el estudio.

5 • Todos los sujetos deben proporcionar un consentimiento informado por escrito antes de participar en el estudio.

Criterios para exclusión:

- Historia de diabetes mellitus tipo 1, diabetes que sea un resultado de lesión pancreática, o formas secundarias de diabetes, por ejemplo síndrome de Cushing y acromegalia.

- Uso de tiazolidinonas en los 3 meses anteriores.

10 • Historia de cetoacidosis.

- Necesidad de insulina en el plazo de los 3 meses anteriores.

- Enfermedades concomitantes significativas o complicaciones de diabetes.

- Triglicéridos en ayunas >5,1 mmol/l (>450 mg/dl) en el plazo de las pasadas 4 semanas.

- Tratamiento con esteroides sistémicos.

15 • Pacientes con cualquier historia de cirugía gastrointestinal, por ejemplo resecciones parciales de intestino, resecciones gástricas parciales, etc.

Fármaco en investigación:

LAF237 100 mg MR (formulación MR de liberación modificada preferida descrita en el presente documento).

LAF237 150 mg MR (formulación MR de liberación modificada preferida descrita en el presente documento).

20 LAF237 50 mg (como se describe en la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos n.º 60/604274).

Duración del tratamiento: duración total del estudio de 46 días, incluyendo los períodos de eliminación.

Tratamiento A (LAF237 100 mg MR OD): Tratamiento de una única dosis en el día 1, y 8 días de tratamiento de múltiples dosis empezando en el día 3.

25 Tratamiento B (LAF237 150 mg MR OD): Tratamiento de una única dosis en el día 1, y 8 días de tratamiento de múltiples dosis empezando en el día 3.

Tratamiento C (50 mg BID): Tratamiento de dosis dos veces al día en el día 1, y 8 días de tratamiento de múltiples dosis empezando en el día 3.

Dos períodos de lavado de 7 días entre los tratamientos anteriores.

Valoraciones y evaluaciones:

30 Valoraciones de antecedentes, demográficas y administrativas.

- Criterios de inclusión/exclusión; Historia médica relevante/estados médicos actuales: selección, revisión en las referencias.

- Demografía: selección.

- Examen físico: selección, referencias, final del estudio.

35 • Rastreo de hepatitis, rastreo de VIH: selección.

- Prueba de alcohol, rastreo de fármaco, cotinina en orina: selección, referencias.
- Prueba de embarazo: selección, referencias, final del estudio.
- Registro de administración de fármaco: cada vez que se administre el fármaco en estudio.
- Registro de alimentos: días 1, 2, 8, 9, 10 y 11.

- 5
- Información de terminación del estudio: final del estudio.
  - Comentarios: según se requieran.

Valoraciones de seguridad y tolerancia.

- Signos vitales y mediciones corporales

- Altura corporal: selección

- 10
- Peso corporal: selección, referencias, final del estudio.

- Temperatura corporal: selección, referencias, final del estudio.

- Presión sanguínea, frecuencia del pulso: selección\*, referencia\*, antes de la dosis, y 1, 6, 12 y 24 h después de la dosis en los días 1, 2, 8, 9 y 10; final del estudio (Nota: las mediciones son supina o supina y después de 3 min. de pie, si se indica mediante un asterisco (\*)).

- 15
- Evaluación de ECG: selección, referencias, final del estudio.

- Hematología: química sanguínea; análisis de orina: selección, referencias, final del estudio.

- Acontecimientos adversos; medicamentos concomitantes/terapias sin fármaco significativas: desde el momento de la primera administración del fármaco en estudio hasta el final del estudio.

Evaluaciones farmacocinéticas

- 20
- Extracción de sangre (2 ml de sangre por muestra, tubos con heparina (plasma)):

En los días 1, 9\*, 10: antes de la dosis, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 24, 36 y 48 h después de la dosis.

En los días 5 y 8: antes de la dosis.

\* Muestras recogidas a 24 h después de la dosis en el día 9. La muestra previa a la dosis en el día 10, también servirá como la muestra de 24 h del día 9.

- 25
- Analitos, medios y métodos: LAF237 en plasma se determinará mediante CL-EM-EM con LOQ en 2 ng/ml.

- Parámetros PK: Se evaluarán  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC(0-\infty)$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $t^{1/2}$ , y  $C_{max}/AUC_{(0-t)}$  para cada período de tratamiento.

Evaluaciones farmacodinámicas

Se medirá la actividad de DPP-IV en los días 1, 9 y 10.

- Extracción de sangre (1 ml de sangre por muestra, tubos con EDTA (plasma)):

- 30
- En los días 1, 9\*, y 10: antes de la dosis, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 24, 36 y 48 horas después de la dosis.

\*Muestras recogidas a 24 h después de la dosis en el día 9. La muestra antes de la dosis del día 10 también servirá como la muestra de 24 horas del día 9.

Muestras de glucosa en el día 9

- Extracción de sangre (2 ml de sangre por muestra, tubos con fluoruro de sodio (plasma)):

Tras la dosis matutina - 0,75, 1, 1,25, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5 (alimento previo al almuerzo), 5,5, 5,75, 6, 6,5, 7, 8, 9,75 (alimento antes de la dosis de la tarde y previa a la cena), 10,25, 10,75, 11, 11,25, 11,5, 12, 12,5, 13, 14, 16 y 24 horas después de la dosis.

## 5 Métodos estadísticos:

Tamaño de la muestra: El tamaño de la muestra se determina basándose en dos pruebas-t de un solo lado con un nivel de significado del 5% (Chen *et al*, 1997) para los parámetros farmacocinéticos. Cuando la razón de la prueba-referencia es igual a 0,95, un tamaño de muestra de 24 sujetos permite tener una potencia de al menos el 88% de satisfacer el criterio de bioequivalencia, es decir, para tener el intervalo de confianza del 90% para la razón de prueba-referencia de una medida de biodisponibilidad contenida en el intervalo de bioequivalente de (0,8, 1,25), si el CV intra-sujetos no es mayor a 0,20, o una potencia del 72% si el CV intra-sujetos es igual a 0,25. Los valores del CV intra-sujetos utilizados en la determinación del tamaño de la muestra se derivan de un estudio anterior de una formulación similar (LAF237A2214) en sujetos sanos, en donde el coeficiente de variación intra-sujetos más grande observado es de alrededor de 0,20 para C<sub>max</sub>.

15 Análisis estadístico: Se lleva a cabo un análisis de variación (ANOVA) sobre los datos AUC y C<sub>max</sub> log-transformados, empleando el procedimiento PROC MIXED SAS. Las fuentes de variación incluidas en el modelo ANOVA son la secuencia, el sujeto (secuencia), el período, y el tratamiento, con el sujeto (secuencia) como un efecto aleatorio. Utilizando la declaración de ESTIMACIÓN del procedimiento PROC MIXED SAS, se construye el contraste entre los tratamientos de prueba y de referencia, para obtener el valor-p, la diferencia promedio estimada, y el intervalo de confianza (CI) del 90% para la diferencia de la prueba-referencia de la escala-log. Los anti-logs de la diferencia promedio estimada y el intervalo de confianza del 90% constituyen la razón de las medias geométricas y el intervalo de confianza del 90% para la proporción verdadera de la prueba-referencia. Se tabulan los resultados de la comparación.

25 Para la comparación de biodisponibilidad entre MR OD e IR BID, la prueba será la MR OD, y la referencia será IR BID. Se comparan AUC y C<sub>max</sub> del LAF237 entre los dos tratamientos con el ANOVA.

Los puntos finales farmacodinámicos se analizan utilizando el mismo modelo ANOVA que se describe anteriormente.

## Administración del fármaco

30 En los días 1, 3, 5, 8, 9 y 10, el personal del centro de estudio administra el medicamento en estudio con 240 ml de agua entre las 07:00 y las 08:00 horas, después de al menos un ayuno de 10 horas. Todos los sujetos se dosifican dentro de un intervalo máximo de 1 hora. Debe instruirse a los sujetos de que no mastiquen el medicamento, sino que lo traguen entero. El investigador tiene que verificar la boca de cada sujeto para asegurarse de que se tragó el medicamento. A menos que se lleve a cabo una evaluación de estudio, los sujetos tienen que descansar tranquilamente en la posición erecta durante las siguientes 4 horas. Con la excepción de los días 1 y 10, cuando se sirve el primer alimento 5 horas después de la dosis, se sirve un desayuno ADA en el plazo de 30 minutos de la dosificación.

Durante el tratamiento C, los pacientes reciben la dosis de la tarde de 50 mg de LAF237 30 minutos antes de la cena.

Condiciones generales y restricciones del estudio.

## 40 Definición de las fases del estudio.

### Selección

45 “Selección” se define como las evaluaciones que se hacen para los días 2 a 28 antes de iniciarse el estudio (es decir, antes del día de la primera dosificación, día 1), con el fin de determinar la elegibilidad para entrar en este estudio. Puede hacerse que se repita UNA VEZ el examen de los sujetos potencialmente elegibles cuyos exámenes de selección muestren cualquier anomalía descalificante, si el investigador desea inscribir al sujeto.

### Referencia

Si no están todavía domiciliados, deben ingresarse los sujetos en el centro del estudio al menos 10 horas antes de la dosificación en cada período de tratamiento. “Referencia” se define como el período de la presencia continua de un

sujeto en la instalación del estudio hasta 30 minutos antes de la administración del fármaco en estudio (es decir, día -1). Las actividades de referencia incluyen las evaluaciones de seguridad, como se ilustra en la sinopsis del estudio, y en el programa de evaluación.

Período(s) de tratamiento.

- 5 Cada período de tratamiento incluye las actividades de pre-dosis (en el plazo de 30 minutos antes de la dosificación), la administración del fármaco, las evaluaciones después de la dosis hasta 24 horas después de la dosificación, y, si es aplicable, el período de eliminación y hasta la pre-dosis del siguiente período de tratamiento.

Final del estudio

- 10 Las evaluaciones del final del estudio se llevarán a cabo en el último día del último período de tratamiento, antes de darse de alta del centro de estudio.

Domiciliación y cobertura del médico.

- 15 Los pacientes se confinan al centro de estudio durante al menos 10 horas antes de la administración del fármaco en estudio en el día 1, hasta 1 hora después de que se administre el fármaco en estudio en el día 3. Los pacientes regresan al centro de estudio en la mañana del día 5 para la extracción de sangre de pre-dosis. Los pacientes se domicilian al menos 10 horas antes de que se administre el fármaco en estudio en el día 8 y hasta 48 horas después de la dosis matutina del día 10 de recibir el LAF237.

Se espera la presencia de un médico en el centro como mínimo durante las primeras 2 horas después de la dosificación durante cada período. Estará un médico disponible mediante localizador en todos los demás tiempos a través de todo el estudio.

- 20 Restricciones dietéticas, de líquidos y otros.

Durante el reclutamiento, la revisión del consentimiento informado, y el período de la referencia, se informan y se recuerdan a los sujetos las siguientes restricciones:

- No hacer ejercicio físico extenuante (por ejemplo, entrenamiento de pesas, aeróbicos, fútbol) durante 7 días antes de la dosificación y hasta después la evaluación del final del estudio.
- 25 • La dieta debe estar libre de carne roja durante al menos 72 horas antes de entrar al estudio y hasta el final del estudio.
- Nada de alcohol durante 72 horas antes de la dosificación y hasta después de la evaluación del final del estudio.
- 30 • Debe interrumpirse la ingestión de alimentos o bebidas que contengan xantina (por ejemplo, cafeína) 49 horas antes de la dosificación. No se permite el consumo de estos alimentos y bebidas (es decir, café, té, soda, chocolate) en ningún tiempo mientras los sujetos estén domiciliados. Si ocurre alguna desviación durante el período domiciliado, se debe hacer notar en la página de Comentarios de la CRF.

En todos los días domiciliados, con la excepción de los días 1 y 10, los pacientes reciben el fármaco en estudio 30 minutos antes de un desayuno ADA y un ayuno nocturno de 10 horas. En los días 1 y 10, no se sirve desayuno.

- 35 Durante el Tratamiento C, los pacientes también reciben la dosis vespertina del fármaco en estudio 30 minutos antes de la cena. El fármaco probado debe administrarse con 240 ml (8 fl oz) de agua. No se permite dar ninguna ingestión de fluido aparte del fluido dado en el momento de ingerir el fármaco, desde 2 h y hasta 2 h después de la dosificación. De otra manera, los sujetos deben tener una ingestión de fluido de al menos 200 ml cada 4 horas durante las horas de vigilia, además al líquido tomado con los alimentos y con el medicamento.

- 40 Durante los días domiciliados, el almuerzo y la cena se sirven a las 5 horas y a las 10 horas después de la dosis, respectivamente, y se sirve un bocadillo grande a las 12 horas después de la dosis.

Los sujetos siguen una dieta de mantenimiento de peso convencional mientras están domiciliados en los días en que no hay dosificación. No se consume ningún otro alimento en cualquier tiempo durante el confinamiento. Los sujetos deben consumir todo el contenido del alimento. Los alimentos deben ser similares en contenido y distribución calórica para todos los sujetos en el día de la dosificación.

- 45 Cuando coincidan los tiempos del alimento y la extracción de sangre, se extrae la sangre ANTES de proporcionar el

alimento.

- 5 Debe interrumpirse la ingestión de alimentos o bebidas que contengan xantina (por ejemplo, cafeína) 48 horas antes de la dosificación. No se permite el consumo de estos alimentos y bebidas (es decir, café, té, soda y chocolate) en ningún tiempo mientras los sujetos estén domiciliados. Si ocurre una desviación durante el período de domiciliación, debe hacerse notar en la página de comentarios de la CRF.

Evaluaciones de antecedentes, demográficas y administrativas

Criterios de inclusión/exclusión.

- 10 Debe establecerse la selección del sujeto verificando todos los criterios convencionales de inclusión/exclusión. Debe almacenarse un registro pertinente (por ejemplo, una lista de verificación) con la documentación fuente en el centro del estudio. La violación de cualquier criterio de inscripción excluye a un sujeto de la inscripción en el estudio, a menos que el patrocinador le dé una liberación específica.

Registro de administración del fármaco

- 15 Se registra la fecha y la hora de la administración de la dosis en la sección de registro de administración de dosificación de CRF y, si es aplicable, en la página de extracción de sangre de la CRF, para las evaluaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Registro de alimento

Se registra la fecha y la hora de inicio del consumo de alimento en la sección apropiada de CRF para todos los días domiciliados.

Información de terminación del estudio

- 20 Se registra la información sobre la fecha en que el sujeto tomó el último fármaco, la terminación o interrupción del estudio por parte del sujeto, y la razón para la interrupción del estudio, en la página de terminación del estudio de la CRF.

Evaluaciones farmacocinéticas

- 25 Extracción de sangre: Todas las muestras de sangre se toman o bien mediante venopunción directa o bien mediante una cánula alojada insertada en una vena del antebrazo.

LAF237: Para cada muestra de LAF237 programada, se recoge una muestra de 2 ml de sangre en un tubo con heparina de sodio o litio, en los tiempos especificados en el programa de evaluación.

Manejo de muestras de sangre.

- 30 Inmediatamente después de que se extraiga cada tubo de sangre, debe invertirse suavemente varias veces para asegurar la mezcla del contenido del tubo (por ejemplo, anticoagulante). Evite el contacto prolongado de la muestra con el tapón de caucho. Coloque el tubo erecto en una rejilla de tubos de ensayo (por ejemplo, rodeada por hielo o a temperatura ambiente) hasta la centrifugación. En el plazo de 15 minutos, se centrifuga la muestra entre 3°C y 5°C durante 15 minutos, a aproximadamente 2,500 rpm. Se transfiere todo el plasma disponible a un tubo de tapa de rosca de polipropileno, y se congela a -70°C o menos en el plazo de 60 minutos de la venopunción.

- 35 Método(s) analítico(s)

Analitos, medios y métodos: LAF237 en plasma mediante CL-EM-EM; LLOQ a 2 ng/ml.

Evaluaciones farmacodinámicas: Todas las muestras de sangre se toman o bien mediante venopunción directa o bien mediante una cánula alojada insertada en la vena del antebrazo de cada paciente.

- 40 Glucosa: Para cada muestra de glucosa programada, se recoge una muestra de 2 ml de sangre en un tubo de fluoruro de sodio (parte superior gris) en los tiempos especificados en el programa de evaluación. En este punto no se ha determinado el laboratorio central que se utilizará para el análisis de las muestras de glucosa en plasma. Una vez determinado, un complemento del protocolo ilustra los procedimientos de manejo de muestras y de transferencia de datos.

DPP-IV: Las mediciones de la DPP-IV se realizan por el Laboratorio Novartis. Para cada recogida de muestra programada para el análisis enzimático de DPP-IV, se recoge una muestra de 1 ml de sangre en un tubo que contenga EDTA de potasio. Se invierte suavemente varias veces para mezclar el contenido del tubo. Evite un contacto prolongado de la muestra con el tapón de caucho. Coloque el tubo erecto en una rejilla rodeada por hielo hasta su centrifugación. En el plazo de 15 minutos después de la recogida, se centrifuga la muestra entre 3°C y 5°C durante 15 minutos, a aproximadamente 2500 rpm. Se transfiere todo el plasma disponible a un micro-tubo de tapa de rosca de polipropileno, y se congela a -70°C o menos en el plazo de 60 minutos de la venopunción.

Para las instrucciones de etiquetado y envío, véase la parte B, sección 9.

#### Análisis de datos

10 El análisis de los datos estará bajo la dirección del personal de Novartis.

Consideraciones estadísticas generales

Determinación del tamaño de la muestra

15 El tamaño de la muestra se determina basándose en dos pruebas-t de un solo lado con un nivel de significado del 5% (Chen *et al*, 1997 - Chen K. W., Chow S. C. Li G. (1997). A note on sample size determination for bioequivalence studies with higher-order crossover designs. *J Pharmocokin, Biopharm.* 25: 753-765) para los parámetros farmacocinéticos. Cuando la razón de la prueba-referencia es igual a 0,95, un tamaño de muestra de 24 sujetos permite tener una potencia de al menos el 88% de satisfacer el criterio de bioequivalencia, es decir, tener el intervalo de confianza del 90% para la proporción de prueba-referencia de una medida de biodisponibilidad contenida en el intervalo de bioequivalencia de (0,8, 1,25) si el coeficiente de variación intra-sujetos no es mayor a 0,20, o una potencia del 72% si el coeficiente de variación intra-sujetos es igual a 0,25. Los valores del coeficiente de variación intra-sujetos utilizados en la determinación del tamaño de la muestra se derivan de un estudio anterior de una formulación similar [LAF237A2214] en sujetos sanos, en donde el coeficiente de variación intra-sujetos más grande observado es de alrededor de 0,17 para  $C_{max}$ .

Análisis de datos de antecedentes, demográficos y administrativos.

25 Se proporcionan estadísticas descriptivas para las variables de antecedentes y demográficas, tales como edad, peso, altura, género y raza.

Se enumeran la historia médica pertinente, los estados médicos actuales, los resultados de los rastreos de laboratorio, las pruebas de fármacos, y cualquier otra información pertinente.

Análisis de datos de seguridad y tolerancia

30 Todos los sujetos que reciban al menos un tratamiento se incluyen en la evaluación de seguridad y tolerancia.

Análisis de datos farmacocinéticos

Todos los sujetos que terminen se incluyen en el análisis de datos farmacocinéticos.

VARIABLES FARMACOCINÉTICAS

35 Se evalúan los siguientes parámetros farmacocinéticos para cada período de tratamiento:  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC(0-\infty)$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $t_{1/2}$ , y  $C_{max}/AUC(0-t)$ .

Las concentraciones de biofluido se expresan en unidades de masa por volumen. Todas las concentraciones debajo del límite de cuantificación o los datos faltantes, se marcan como tales en los listados de datos de concentración. Las concentraciones debajo del límite de cuantificación se tratan como cero en las estadísticas resumidas, y para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos.

40 Las estadísticas descriptivas de los parámetros farmacocinéticos incluyen promedio, error estándar, y coeficiente de variación, mínimo y máximo. Cuando se presenta una media geométrica, se declara como tal. Se presenta un intervalo de valores para las variables seleccionadas. Debido a que  $t_{max}$  se evalúa en general mediante un método no paramétrico, se dan los valores medios y los intervalos para este parámetro.

45 Los parámetros farmacocinéticos se determinan basándose en métodos no compartimentalizados utilizando WinNonlin Pro.

Métodos estadísticos para los análisis farmacocinéticos

- 5 Se lleva a cabo un análisis de variación (ANOVA) sobre los datos AUC y Cmax log-transformados, empleando el procedimiento PROC MIXED SAS. Las fuentes de variación incluidas en el modelo ANOVA son la secuencia, el sujeto (secuencia), el período y el tratamiento, con el sujeto (secuencia) como efecto aleatorio. Utilizando la declaración de ESTIMACIÓN del procedimiento PROC MIXED SAS, se construye el contraste entre los tratamientos de prueba y de referencia, para obtener el valor-p, la diferencia promedio estimada, un intervalo de confianza (CI) del 90% para la diferencia de la prueba-referencia de escala-log. Los anti-logs de la diferencia promedio estimada y el intervalo de confianza del 90% constituyen la razón de la media geométrica y el intervalo de confianza del 90% para la proporción verdadera de prueba-referencia. Se tabulan los resultados de la comparación.
- 10 Para la comparación de la biodisponibilidad entre MR OD e IR BID, el tratamiento de prueba es el MR OD, y la referencia es IR BID. Se comparan las AUC y Cmax de LAF237 entre los dos tratamientos dentro del ANOVA.

Análisis de datos farmacodinámicos

Todos los sujetos que terminen el estudio con mediciones farmacodinámicas (PD) evaluables, se incluyen en el análisis de datos.

- 15 Variables farmacodinámicas

Pueden derivarse los siguientes parámetros de glucosa para la comparación del tratamiento:

AUE: Área bajo la curva de efecto-tiempo desde el tiempo cero hasta la última observación disponible, mediante la regla lineal-trapezoidal.

$E_{max}$ : Efecto máximo (valor mínimo).

- 20  $t_{max}$ : tiempo hasta la primera presentación del efecto máximo.

Con el fin de no perder datos de los sujetos debido a que falten valores, se emplea el siguiente algoritmo para reemplazar los valores faltantes.

- Si falta la primera o la última observación del registro de un sujeto, entonces es reemplazada por la segunda observación o por la observación previa.
- 25
- Si falta una observación dentro de una serie de observaciones no faltantes, entonces se sustituyen los valores faltantes por el resultado de una regresión lineal, basándose en sus vecinos.
  - Si faltan dos observaciones consecutivas, entonces se ignora completamente el registro.

Métodos estadísticos para los análisis farmacodinámicos

- 30 Se analizan los parámetros de glucosa utilizando el mismo modelo ANOVA que se describió anteriormente para el análisis estadístico de los parámetros farmacocinéticos.

Además, se lleva a cabo una comparación por puntos del tiempo de la concentración de glucosa, utilizando el mismo modelo ANOVA descrito anteriormente.

Resultados:

Resultados farmacocinéticos (descritos en las figuras 24, 25, 26).

- 35

ES 2 385 129 T3

Tratamiento	Tmax (h) media (mín., máx.)	Cmax (ng/ml) media ± DE (CV%)	AUC a (h•ng/ml) media ± DE (CV%)	CL/F (L/h) media + DE (CV%)	t1/2 (h) media + DE (CV%)
Día 1 (única dosis en ayunas) (N=27)					
LAF237 100 mg MR OD	4,00 (1,50, 6,00)	205± 47 (23)	1449± 376 (26)	73,60± 19,60 (27)	11,69± 5,68 (49)
LAF237 150 mg MR OD	4,00 (1,50, 6,00)	257± 59 (23)	2271± 925 (41)	75,63± 28,54 (38)	10,75± 5,01 (47)
LAF237 50 mg MR BID	1,00 (0,50, 4,00)	278± 75 (27)	2159± 425 (20)	45,14± 7,91 (18)	2,43± 1,12 (46)
Día 9 (múltiples dosis con alimento) (N=27)					
LAF237 100 mg MR OD	2,00 (1,00, 6,00)	2,00± 64 (32)	1489± 488 (33)	75,45± 29,07 (39)	8,70± 3,75 (43)
LAF237 150 mg MR OD	2,50 (1,00, 6,00)	272± 111 (41)	2242± 965 (43)	78,84± 31,30 (40)	10,34± 5,06 (49)
LAF237 50 mg BID	1,00 (1,00, 4,00)	285± 91 (32)	1992± 461 (23)	50,92± 16,51 (32)	2,83± 0,62 (22)
Día 10 (múltiples dosis en ayunas) (N=27)					
LAF237 100 mg MR OD	3,00 (1,00, 6,00)	215± 68 (31)	1638± 535 (33)	66,77± 20,87 (31)	11,80± 5,69 (48)
LAF237 150 mg MR OD	4,00 (2,50, 6,00)	309± 91 (29)	2458± 815 (33)	67,19± 21,27 (32)	10,54± 5,39 (51)
LAF237 50 mg MR BID	2,00 (0,50, 9,97)	257± 60 (23)	2198± 492 (22)	44,92± 10,97 (24)	3,38± 2,62 (77)
a: Información de AUC0 en el Día 1, AUC0-24 en los Días 9 y 10, AUC0-24 en el Día 1 para LAF237, 50 mg dos veces al día.					

Resultados:

Resultados farmacodinámicos (descritos en las figuras 21, 22, 23).

ES 2 385 129 T3

Tratamiento	DPP-4-AUC24  (%.h) media ± DE (CV%)	DPP-4-MRT (h) media ± DE (CV%)	DPP-4- promedio (%) media ± DE (CV%)	DPP-4-24h (%) media ± DE (CV%)
Día 1 (única dosis en ayunas) (N=27)				
LAF237 100 mg MR OD	2208± 73 (3)	11,8± 0,3 (3)	92,01± 3,03 (3)	85,64± 12,76 (15)
LAF237 150 mg MR OD	2242± 70 (3)	11,9± 0,3 (3)	93,43± 2,93 (3)	90,04± 11,91 (13)
LAF237 50 mg MR BID	2225± 48 (2)	11,7± 0,2 (2)	92,69± 2,01 (2)	80,92± 9,03 (11)
Día 9 (múltiples dosis con alimento) (N=27)				
LAF237 100 mg MR OD	2240± 98 (4)	11,8± 0,5 (4)	93,35± 4,09 (4)	87,78± 16,37 (19)
LAF237 150 mg MR OD	2270± 86 (4)	11,8± 0,5 (4)	94,59± 3,57 (4)	90,40± 17,50 (19)
LAF237 50 mg BID	2252± 33 (1)	11,8± 0,1 (1)	93,85± 1,36 (1)	86,15± 4,78 (6)
Día 10 (múltiples dosis en ayunas) (N=27)				
LAF237 100 mg MR OD	2261± 40 (2)	11,9± 0,2 (1)	94,21± 1,66 (2)	90,20± 7,35 (8)
LAF237 150 mg MR OD	2281± 49 (2)	11,9± 0,2 (2)	95,06± 2,03 (2)	91,64± 8,47 (9)
LAF237 50 mg MR BID	2243± 46 (2)	11,7± 0,2 (1)	93,44± 1,94 (2)	82,80± 7,39 (9)

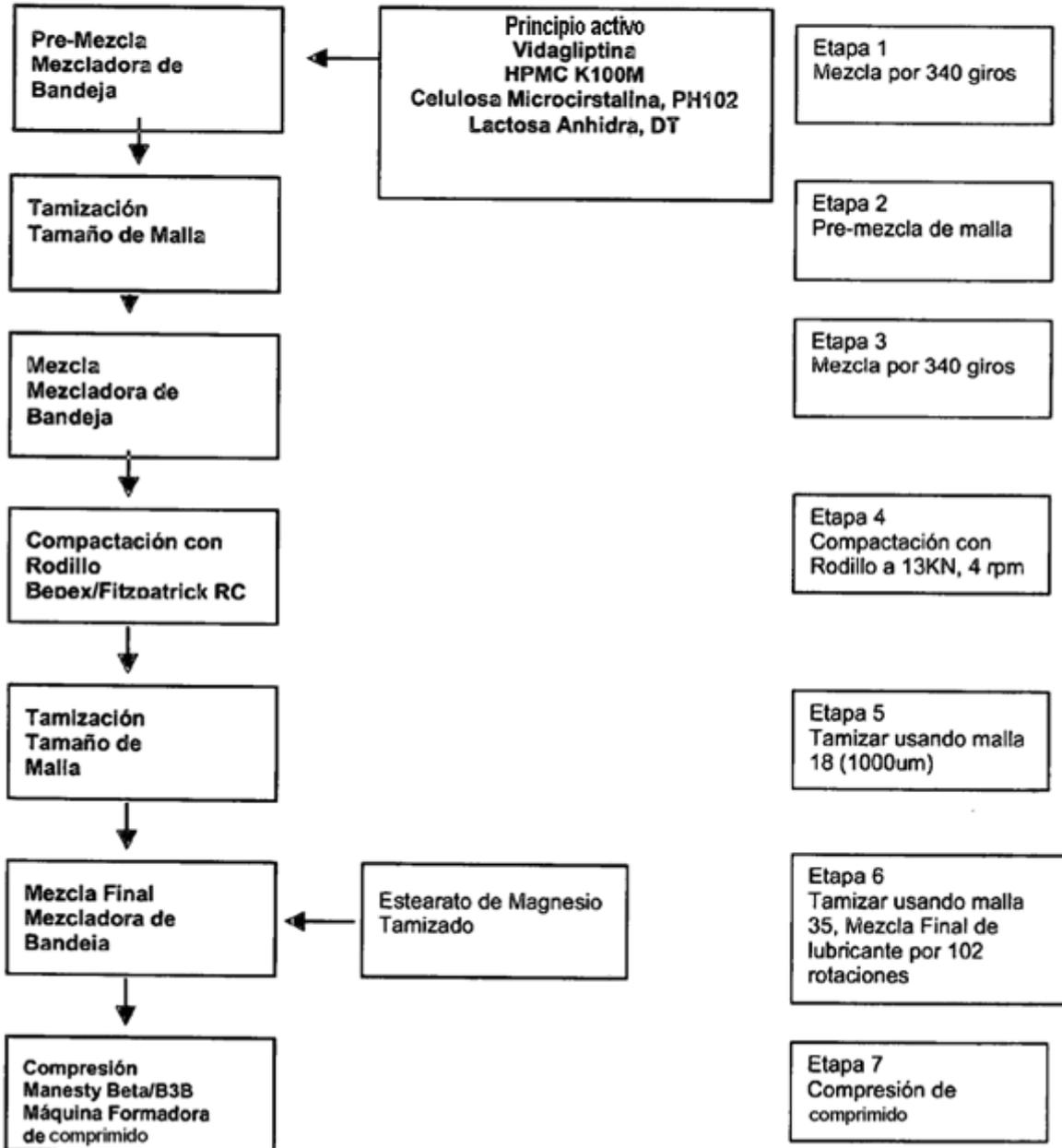
**REIVINDICACIONES**

1. Formulación de comprimido farmacéutico que comprende, por forma de dosificación unitaria por ejemplo por comprimido, los siguientes componentes:
  - (a) vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como principio activo;
  - 5 (b) una hidroxipropilmetilcelulosa con una viscosidad aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal de 100.000 cP) cuando está presente en una disolución al 2%;
  - (c) el 15-55%, preferiblemente el 25-45% en peso basándose en el peso seco de una o dos cargas farmacéuticamente aceptables seleccionadas de lactosa y celulosa microcristalina, y opcionalmente
  - 10 (d) el 0,1-10%, preferiblemente el 0,1-3% en peso basándose en el peso seco de un lubricante farmacéuticamente aceptable.
2. Formulación de comprimido farmacéutico según la reivindicación 1, que comprende por forma de dosificación unitaria:
  - (a) el 10-50%, preferiblemente el 15-35% en peso basándose en el peso seco de vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como principio activo,
  - 15 (b) el 20-60%, preferiblemente el 30-50% en peso basándose en el peso seco de la hidroxipropilmetilcelulosa con una viscosidad aparente de 80.000 cP a 120.000 cP (valor nominal de 100.000 cP), cuando está presente en una disolución al 2%,  
y la carga y el lubricante en las cantidades dadas en la reivindicación 1.
3. Formulación de comprimido farmacéutico según la reivindicación 1 ó 2, que comprende al menos dos cargas.
- 20 4. Formulación de comprimido farmacéutico según la reivindicación 3, en la que las cargas son lactosa y celulosa microcristalina.
5. Formulación de comprimido farmacéutico según la reivindicación 4, en la que la lactosa está presente en una cantidad de desde el 1 hasta el 8%, preferiblemente del 1 al 5% en peso y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de desde el 25 hasta el 35% en peso.
- 25 6. Formulaciones de comprimido farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en las que la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en una cantidad de desde el 34 hasta el 46% preferiblemente desde el 38% hasta el 42% en peso.
7. Formulaciones de comprimido farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en las que el lubricante es estearato de magnesio.
- 30 8. Formulación de comprimido farmacéutico o un comprimido farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, estando la formulación de comprimido farmacéutico en forma de una capa en un comprimido de múltiples capas o de 2 capas.
9. Uso de una formulación de comprimido farmacéutico, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estados, seleccionados de diabetes mellitus no
  - 35 insulino dependiente, artritis, obesidad, trasplante de aloinjerto, osteoporosis por calcitonina, insuficiencia cardíaca, metabolismo anómalo de la glucosa, IGT (tolerancia anómala a la glucosa), enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer y de Parkinson, hiperlipidemia moduladora, estados moduladores asociados 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, engrosamiento hipertrófico de la
    - 40 media en las arterias y/o en los vasos mayores, hipertrofia de la vasculatura mesentérica, hipertrofia mesangial, trastornos neurodegenerativos y trastornos cognitivos o para producir un efecto sedante o ansiolítico, para atenuar los cambios catabólicos post-quirúrgicos y las respuestas hormonales a la tensión, para reducir la morbimortalidad después de infarto de miocardio, el tratamiento de estados relacionados con los efectos anteriores que pueden estar mediados por los niveles de GLP-1 y/o GLP-2.

45

FIG. 1

Flujo del Proceso



**FIG. 2**

**Perfil de Disolución para Liberación Rápida y Lenta**

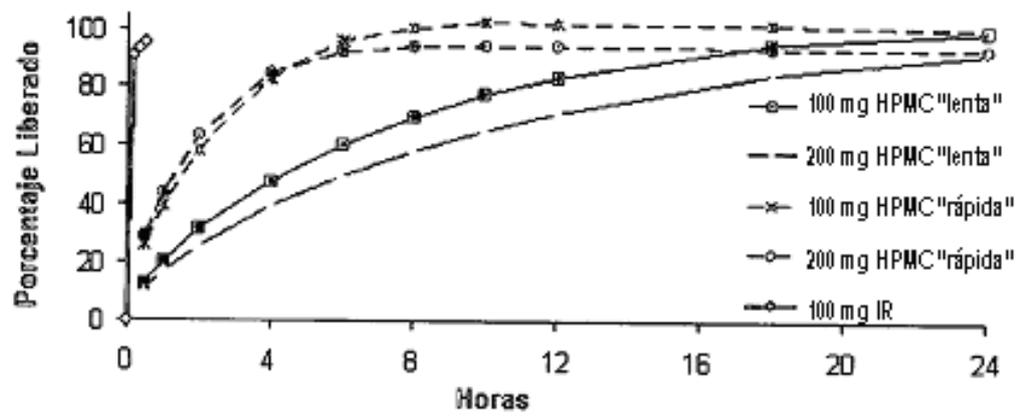


Figura 3

Perfil de compresión de comprimido de 100 mg de MR de vildagliptina

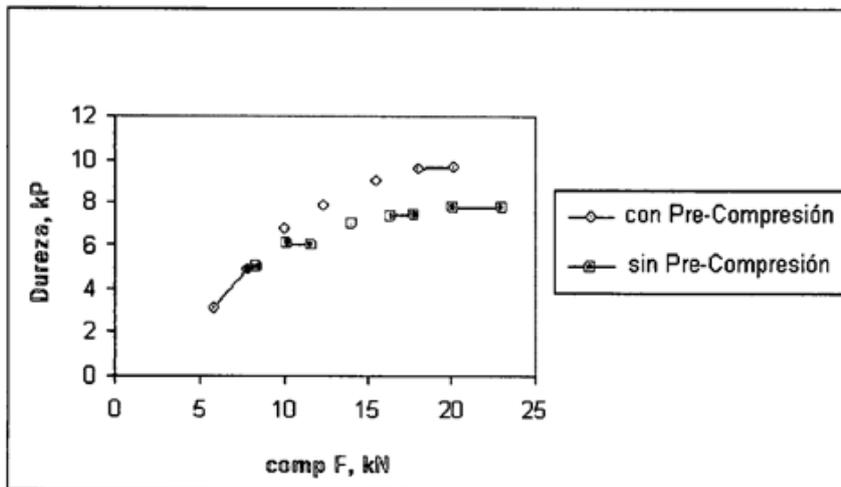
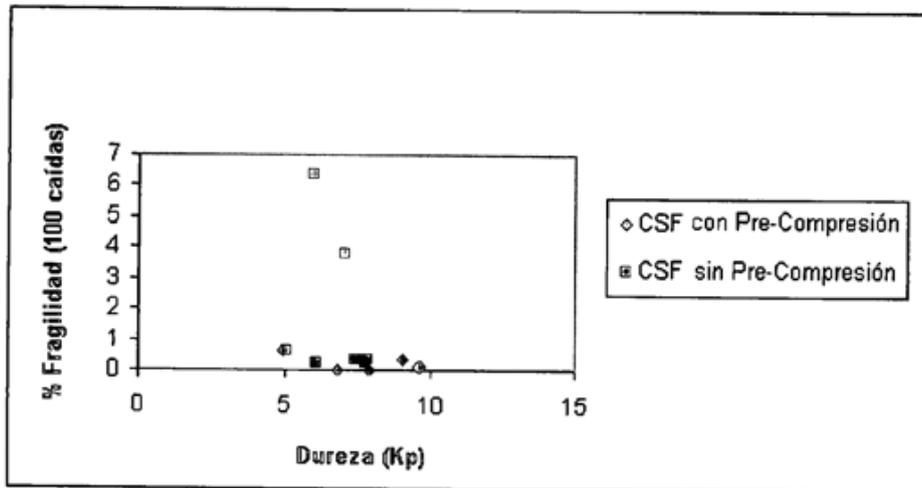


Figura 4

Fragilidad del comprimido de 100 mg de MR de vildagliptina



Referencia: TRD-1771-31

Figura 5

**Efecto de la compactación con rodillo y el tiempo de alojamiento,  
HPMC al 30%, comprimido de 100 mg**

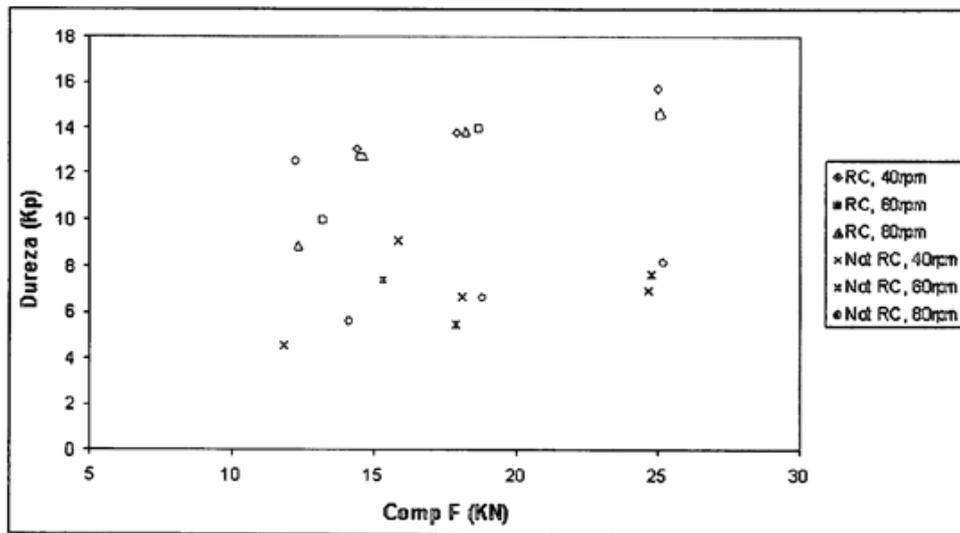
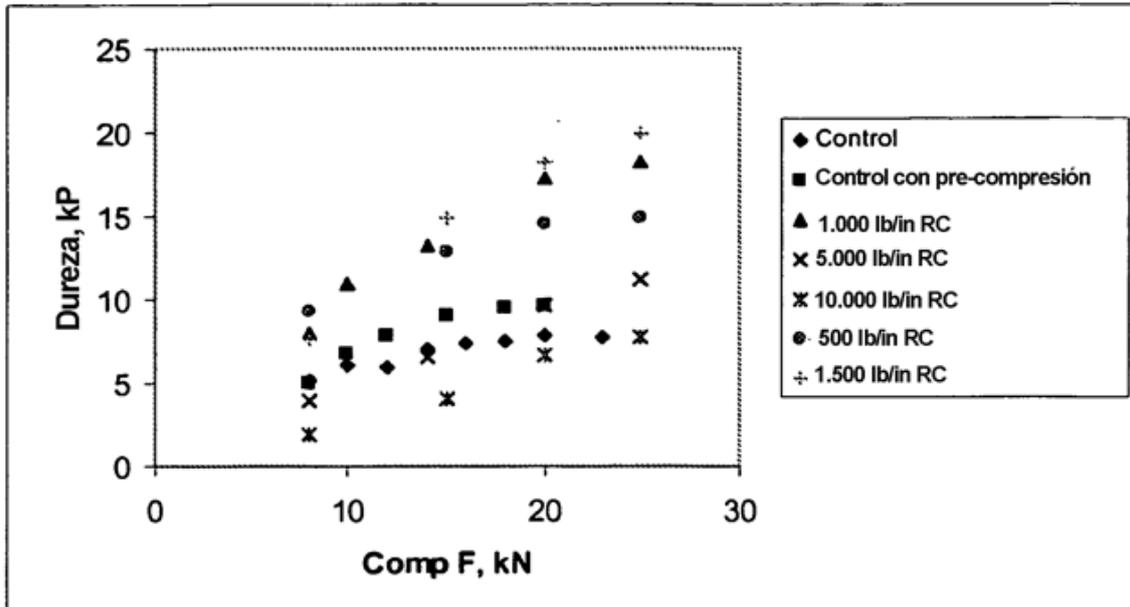


Figura 6

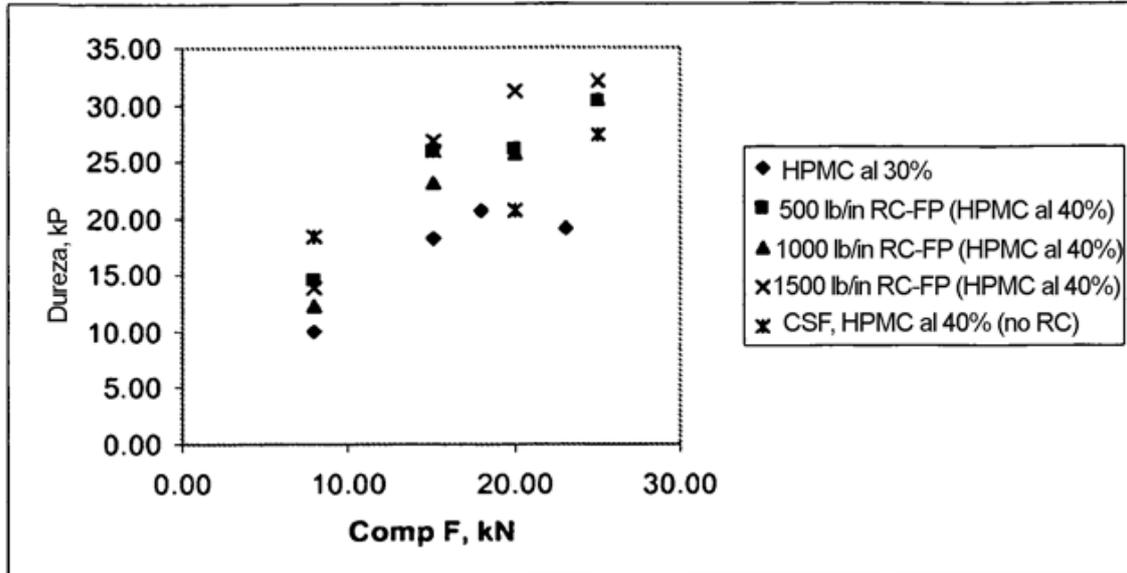
Efecto de la compactación con rodillo sobre la dureza del comprimido de 100 mg



Referencia: TRD-1926-01A, B

**Figura 7**

Efecto de la compactación con rodillo sobre la dureza del comprimido de 150 mg



Referencia : TRD-1926-01A, B

Figura 8

**Efecto de la compactación con rodillo sobre el perfil de disolución de la liberación modificada de 100 mg**

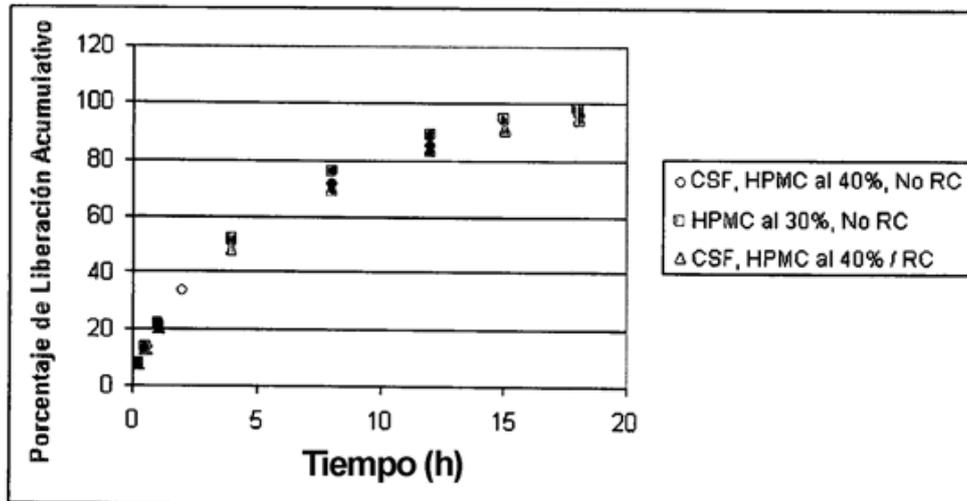


Figura 9

**Efecto de la compactación con rodillo sobre el perfil de disolución de la liberación modificada de 150 mg**

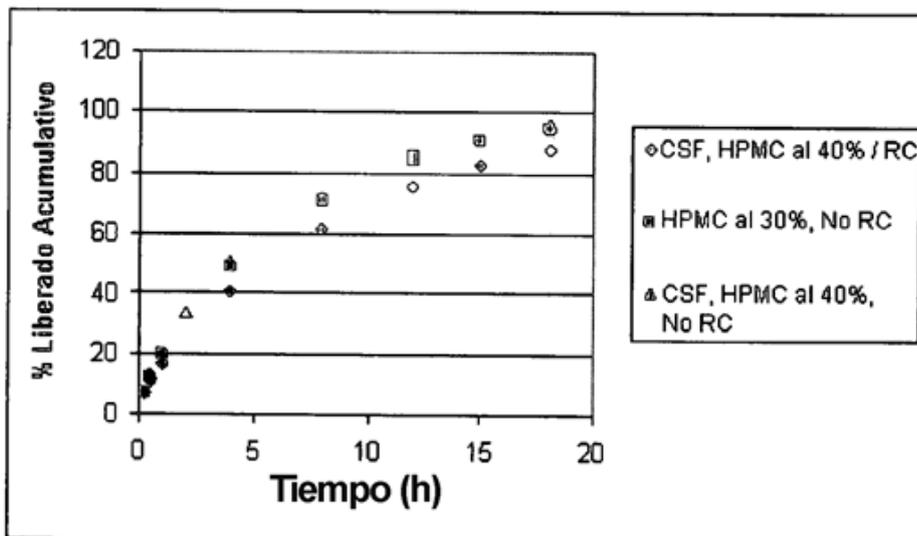


Figura 10

Efecto de la compactación con rodillo sobre la dureza del comprimido de 100 mg de Vildagliptina utilizando un compactador de rodillo Bepex

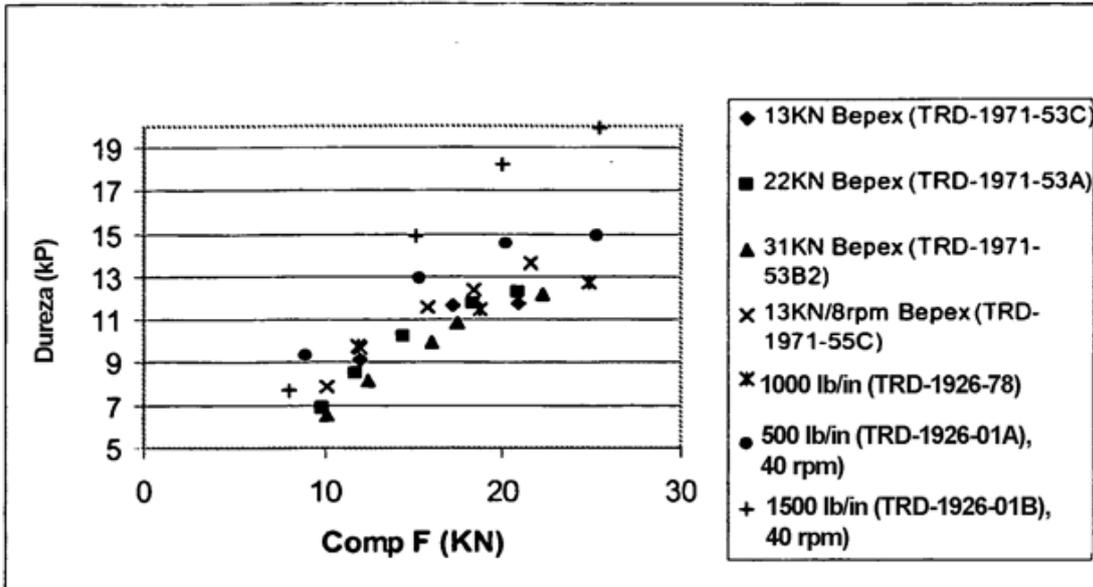
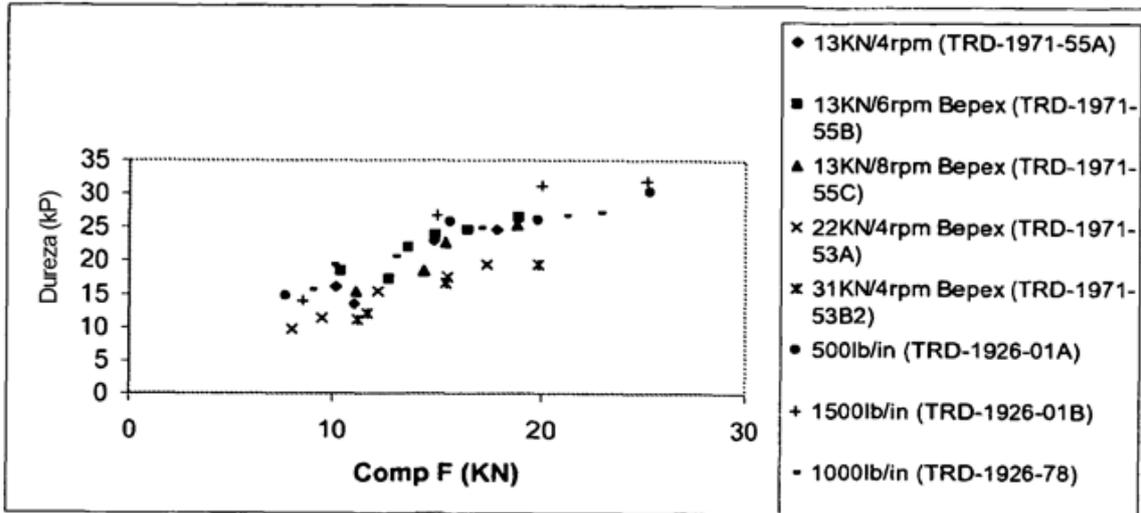


Figura 11

Efecto de la compactación con rodillo sobre comprimidos de 150 de Vildagliptina utilizando un compactador de rodillo Bepex



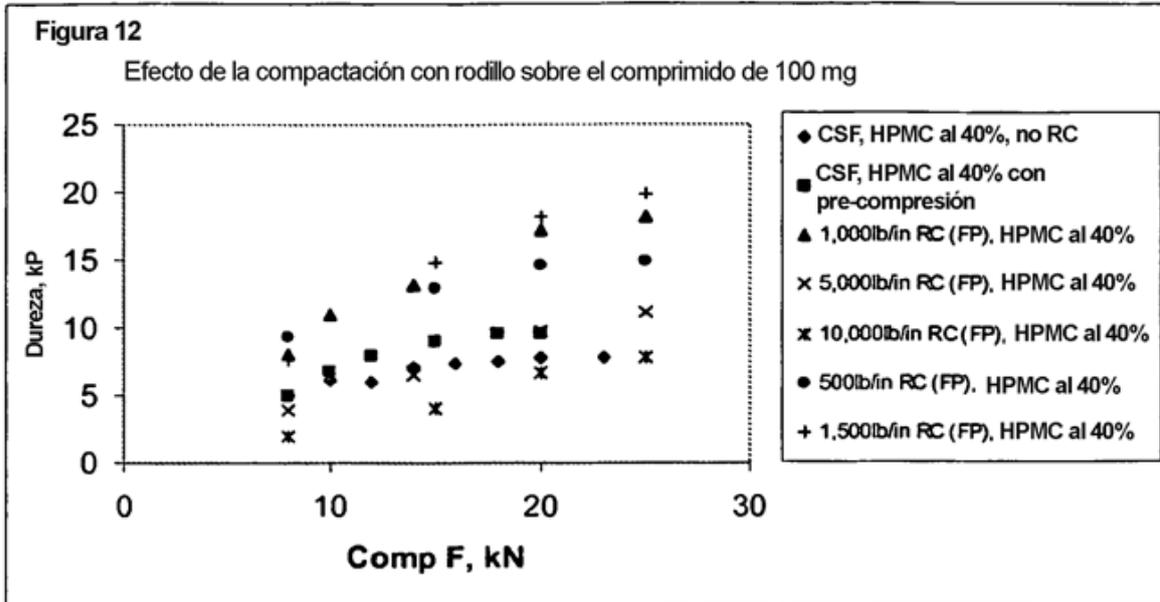


Figura 13

Efecto de la compactación con rodillo sobre comprimidos de 150 mg

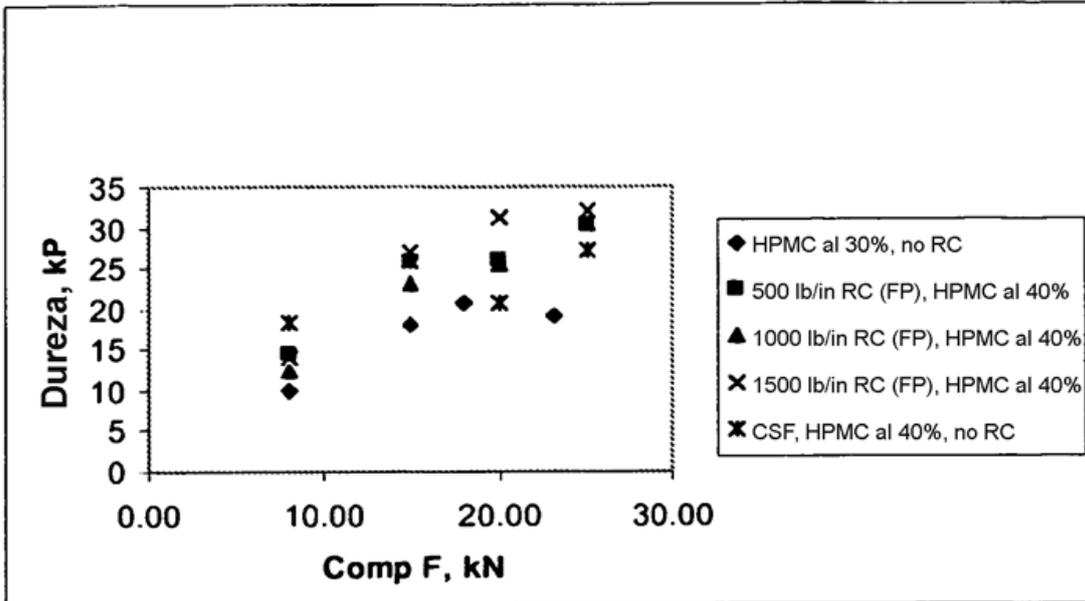


Figura 14 Efecto de la compactación con rodillo sobre la fragilidad del comprimido de 100 mg

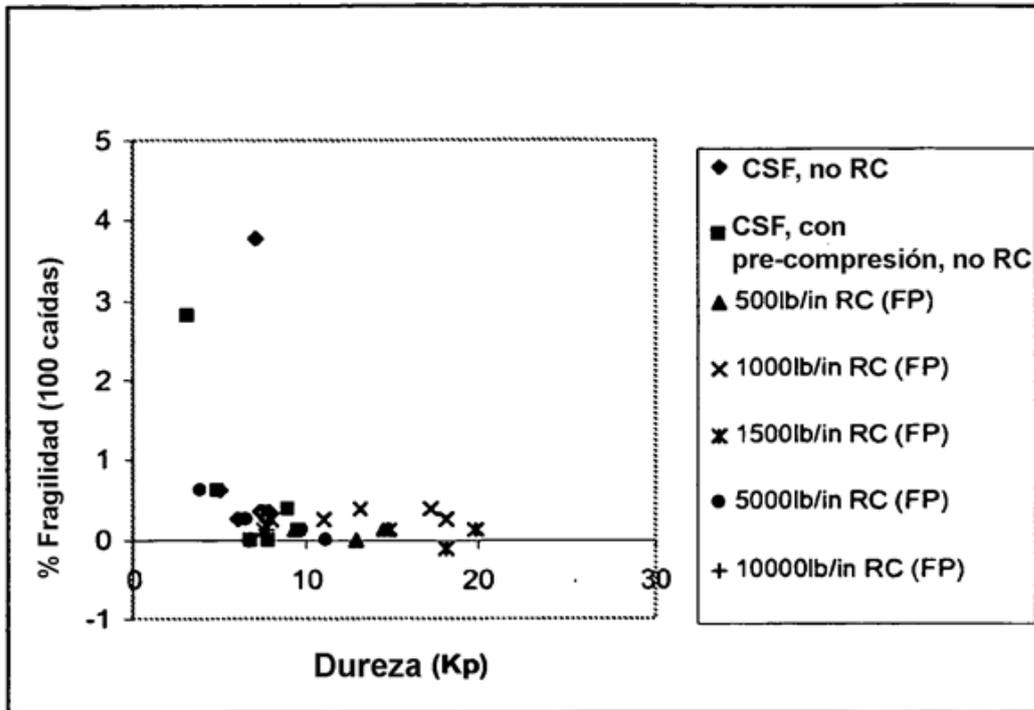


Figura 15

**Efecto de la compactación con rodillo sobre la concentración de HPMC y el tiempo de alojamiento con el comprimido de 100 mg**

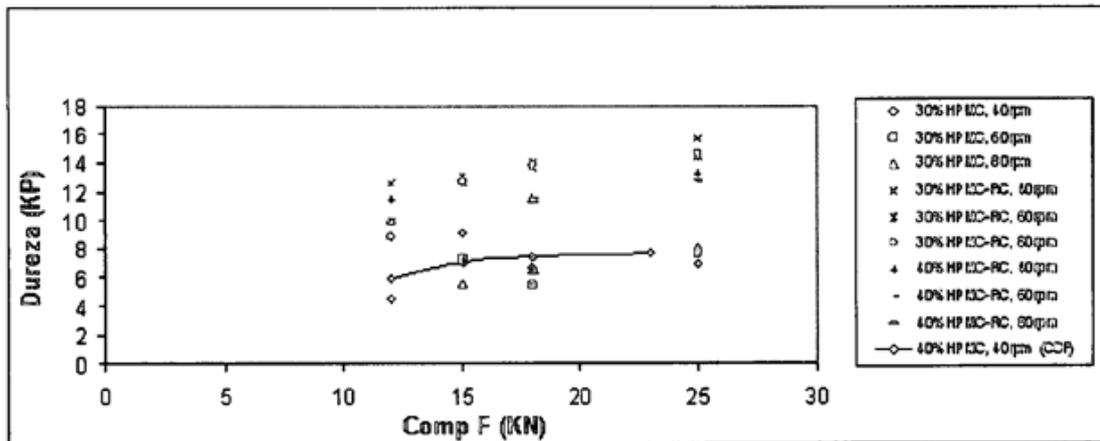


Figura 16

Efecto de la compactación con rodillo sobre la concentración de HPMC y el tiempo de alojamiento con el comprimido de 150 mg

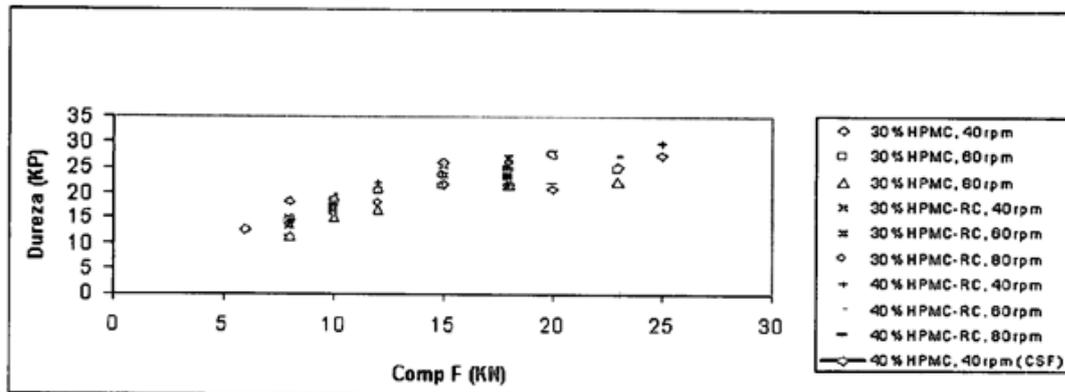


Figura 17

Perfil de disolución para el comprimido de 100 mg

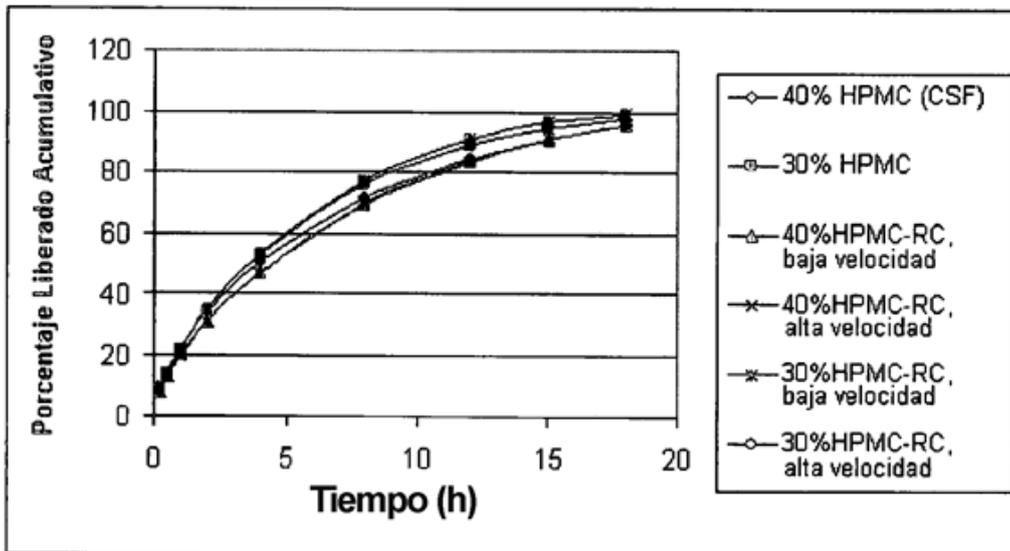


Figura 18

Perfil de disolución para el comprimido de 150 mg

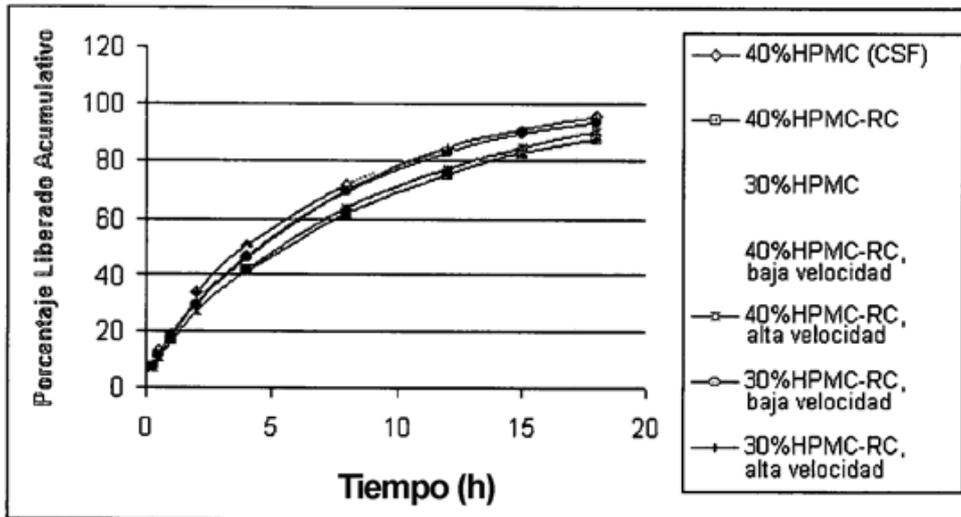


Figura 19

Efecto de la compactación con rodillo sobre el análisis de tamiz

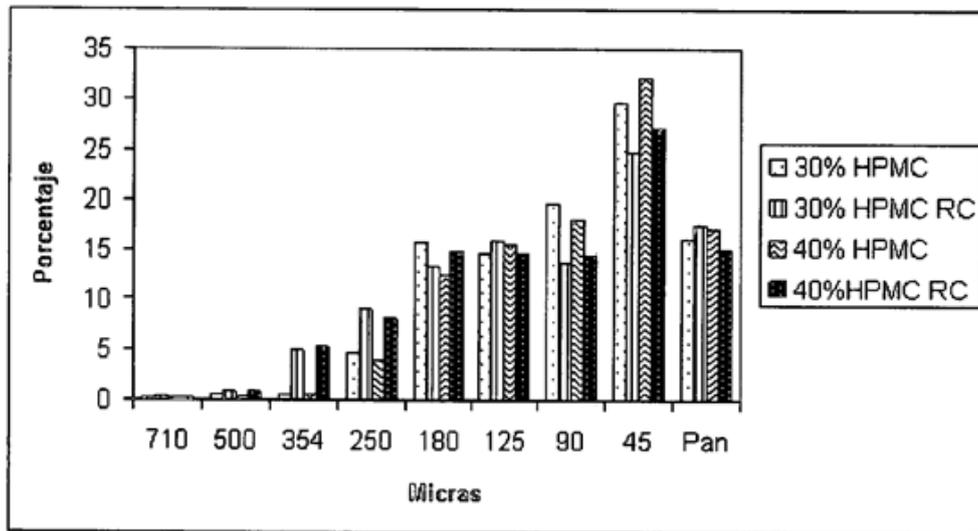


Figura 20

**Efecto de la compactación con rodillo sobre el análisis de tamiz**

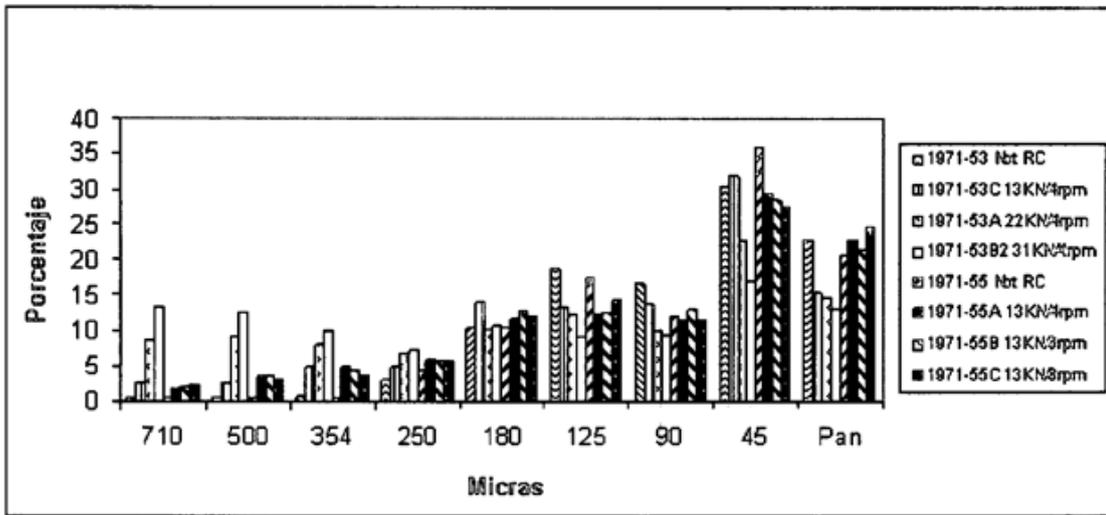


Figura 21

Inhibición de DPP-IV en el Día 1

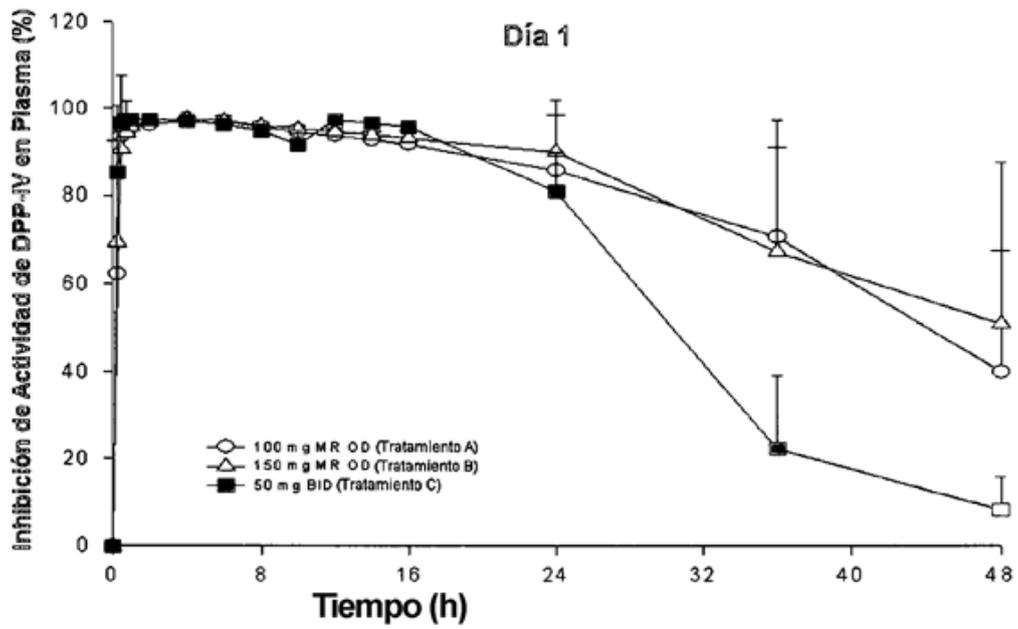


Figura 22

Inhibición de DPP-IV en el Día 9

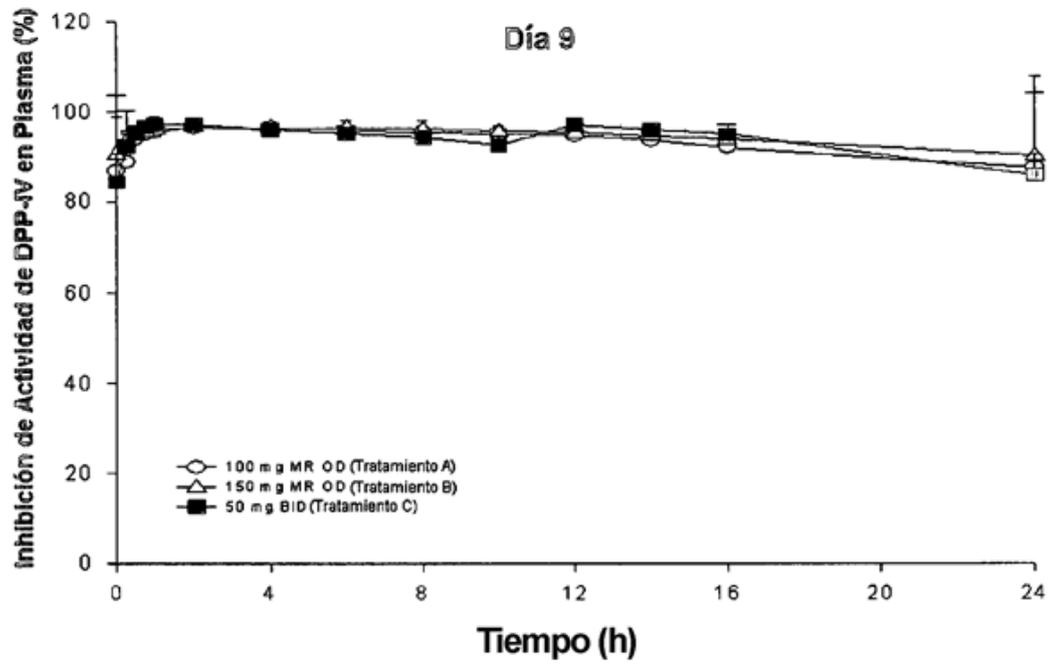


Figura 23

Inhibición de DPP-IV en el Día 10

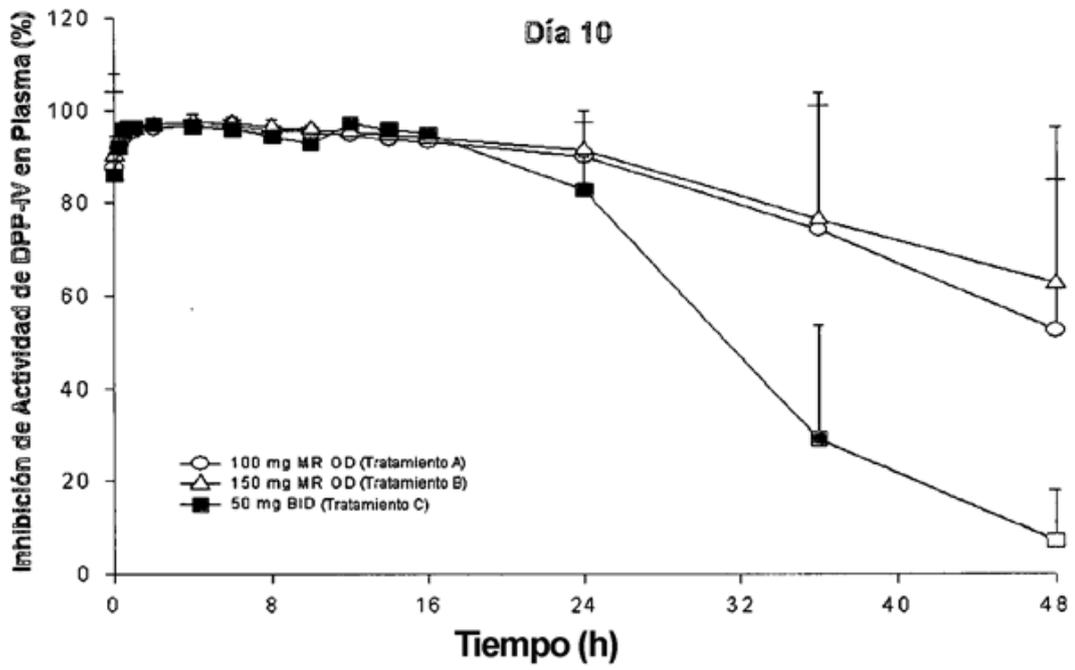


Figura 24

**Perfiles de PK de vildagliptina para diferentes formulaciones después de una única dosis en ayunas**

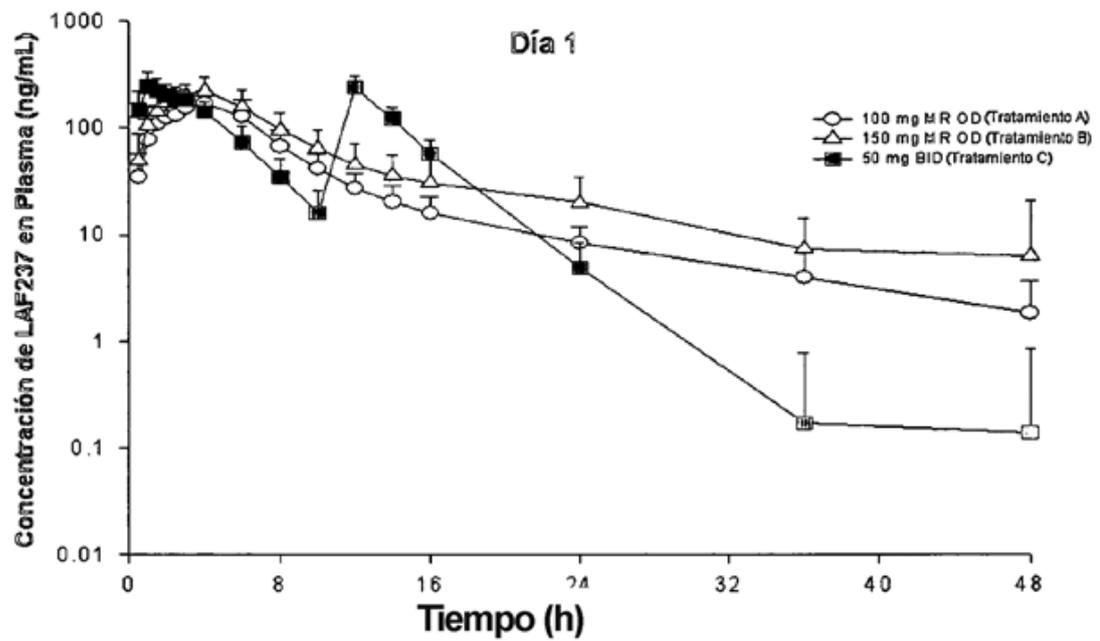


Figura 25

**Perfiles de PK de Vildagliptina para diferentes formulaciones en estado estacionario bajo condición alimentada**

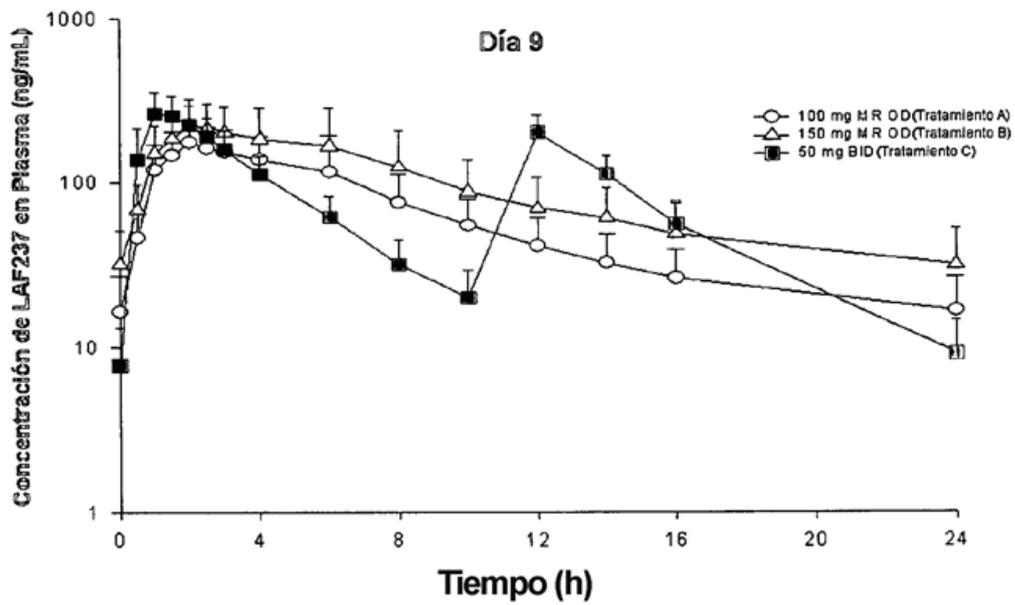


Figura 26

**Perfiles de PK de Vildagliptina para diferentes formulaciones en estado estacionario bajo condiciones en ayunas**

