

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 487 271**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2012 E 12187333 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 2578208**

54 Título: **Formulaciones de dosificación sólidas inhibidoras de DPP-IV**

30 Prioridad:

**06.10.2011 TR 201109893**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.08.2014**

73 Titular/es:

**SANOVEL ILAC SANAYI VE TICARET A.S.  
(100.0%)**

**Balabandere Cad. Ilac Sanayi Yolu, No: 14 Istinye  
34460 Istanbul, TR**

72 Inventor/es:

**CIFTER, ÜMIT;  
TÜRKYILMAZ, ALI;  
SAYDAM, MEHTAP y  
YELKEN, GÜLAY**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 487 271 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

Formulaciones de dosificación sólidas inhibidoras de DPP-IV

## Campo técnico

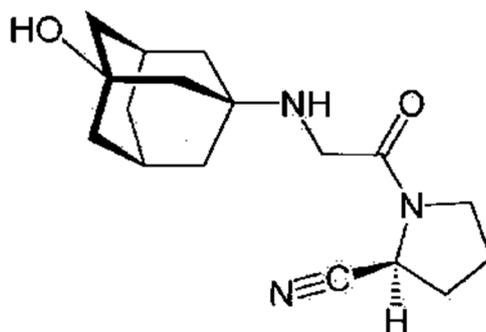
5 La presente invención se refiere a formulaciones que comprenden inhibidor de DPP-IV. Más específicamente, la presente invención se refiere a una formulación estable de vildagliptina que tiene uniformidad en el contenido y valores de velocidad de disolución y solubilidad a los niveles deseados.

## Antecedentes de la invención

10 La diabetes se puede presentar en función de muchos factores. En la prueba de tolerancia a la glucosa realizada, se observan niveles plasmáticos e hiperglucemia característicamente elevados después de la administración oral de glucosa. Los pacientes con diabetes de tipo 2 son portadores del riesgo de complicaciones macrovasculares y microvasculares que incluyen, en especial, cardiopatías coronarias, parálisis, vasculopatía periférica, hipertensión, nefropatías, neuropatías y retinopatías. Por los motivos mencionados anteriormente, es vital mantener la diabetes bajo control.

15 La DPP-IV es una serina proteasa unida a la membrana y que se encuentra en el plasma en una forma soluble. Se encuentra en varios tejidos, incluidas células endoteliales vasculares y células del sistema inmunitario (CD26, que es un indicador de linfocitos T activos). No obstante, la inhibición específica de DPP-IV no afectó a la activación inmunitaria de CD26. Se descubrió que la activación y la proliferación de linfocitos T estaban relacionadas con DPP-8 y DPP-9. El aumento de los niveles de GLP-1 y GIP endógenos en relación con el desarrollo de inhibidores de DPP-IV selectivos orales, proporciona la formación de un efecto antidiabético por medio de la insulina y el glucagón que depende de la glucosa fisiológica.

20 La vildagliptina es un inhibidor de la dipeptidil dipeptidasa-IV (DPP-IV) desarrollado para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 (diabetes insulino dependiente). Al inhibir la degradación de la enzima dipeptidil dipeptidasa-IV, la vildagliptina inhibe los efectos de las hormonas incretinas, el péptido glucagonoide-1 (GLP-1) y el péptido insulino dependiente de glucosa (GIP). El nombre químico de la vildagliptina es (S)-[[[3-hidroxiadamantan-1-il]amino]acetil]pirrolidin-2-carbonitrilo y su estructura química se muestra en la fórmula 1.



Fórmula - 1

La vildagliptina se disuelve en agua y en disolventes orgánicos polares.

30 Está disponible comercialmente en la cantidad de dosificación de 50 mg con la marca comercial vildagliptina Galvus®. Se usa en diabetes, en particular en el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

En la bibliografía de patentes existen diversas patentes relacionadas con la vildagliptina.

En la solicitud de patente WO0034241 se describen la vildagliptina o su sal de adición de ácido y su uso en la diabetes y la obesidad.

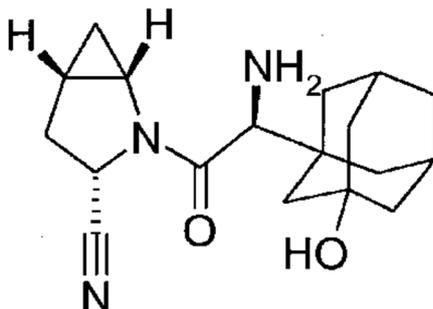
35 Con la solicitud de patente WO2006078593, se protege la DPP-IV y preferentemente la formulación que comprende vildagliptina o su sal de adición de ácido obtenida por compresión directa.

Con la solicitud de patente N.º WO2006135723, se divulga una formulación que preferentemente comprende vildagliptina como agente activo con hidroxipropil metil celulosa, celulosa microcristalina y estearato de magnesio.

La saxagliptina es un inhibidor de la dipeptidil dipeptidasa-IV (DPP-IV) desarrollado para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 (diabetes insulino dependiente).

40 El nombre químico de la vildagliptina es (2S,4S,5R)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil]-2-

azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo y su estructura química se muestra en la fórmula 2.



Fórmula - 2

5 Está disponible comercialmente en las cantidades de dosificación de 2,5 o 5 mg, con la marca comercial saxagliptina ONGLYZA®. Se usa en diabetes, en particular en el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

En la bibliografía de patentes existen diversas patentes relacionadas con la saxagliptina.

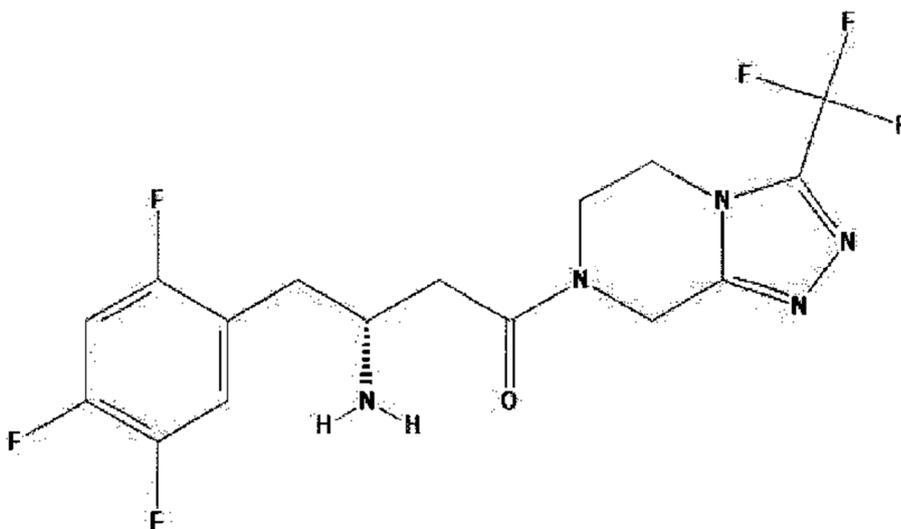
En la solicitud de patente US6395767 se describen la saxagliptina y su aplicación en el tratamiento.

En la solicitud de patente WO2010115974, se describe un cristal anhidro de clorhidrato de saxagliptina que contiene no más del 1,5 % en peso de agua.

10 Con la solicitud de patente WO2005115982, se explica el procedimiento relacionado con la producción de la saxagliptina.

Con la solicitud de patente WO2005117841, se explican la formulación farmacéutica de saxagliptina que contiene recubrimientos interiores y exteriores y el procedimiento para obtener esta formulación.

15 La sitagliptina es un inhibidor de la dipeptidil dipeptidasa-IV (DPP-IV) desarrollado para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 (diabetes insulino dependiente). Al inhibir la degradación de la enzima dipeptidil dipeptidasa-4, la sitagliptina inhibe los efectos de las hormonas incretinas, el péptido glucagonoide-1 (GLP-1) y el péptido insulino dependiente de glucosa (GIP). El nombre químico de la sitagliptina es (R)-3-amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona y su estructura química se muestra en la fórmula 3.



20

Fórmula - 3

Está disponible comercialmente en las cantidades de dosificación de 25, 50 o 100 mg, con la marca comercial sitagliptina Januvia®. Se usa en diabetes, en particular en el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

25 La sitagliptina se describe en la patente US6699871. Con la patente WO2005003135, se explica un cristal de fosfato de sitagliptina monohidratado.

La solubilidad y la velocidad de disolución de la vildagliptina, la sitagliptina y la saxagliptina afectan directamente a la biodisponibilidad. Por lo tanto, es muy importante aumentar la solubilidad y la velocidad de disolución de los principios activos mencionados.

5 Otro problema relacionado con estos principios activos es el problema de estabilidad que experimentan debido a las condiciones ambientales y físicas como también es el caso de muchos otros principios activos. Los inhibidores de DPP-IV se ven muy afectados por la temperatura, el aire y las condiciones de humedad así como por los disolventes usados durante su formulación. La exposición al aire y la humedad provoca la degradación estructural de dichos principios activos y cambia sus comportamientos químicos. La estabilidad de los productos desarrollados no está al nivel deseado y su periodo de validez se acorta. Adicionalmente, estos principios activos pueden reaccionar con los excipientes usados en la etapa de desarrollo de la formulación. Esta situación forma impurezas en la formulación y provoca la incorporación de composiciones no deseadas en la formulación.

La diferencia en los tamaños de las partículas de los principios activos evita la uniformidad en los ingredientes de la formulación. Esta es una situación no deseada para el usuario.

15 Adicionalmente, otro problema que se experimenta en el desarrollo de la presente formulación con dichos principios activos es el problema de la fluidez, que complica la producción. Asimismo, durante la etapa del proceso de fabricación, estas sustancias se pueden adherir al troquel y a la superficie de los demás equipos usados.

En virtud de las desventajas y necesidades mencionadas, existe la necesidad de mejorar el campo técnico relacionado con las formulaciones de DPP-IV con efecto antidiabético.

#### **Objetivo y breve descripción de la invención**

20 La presente invención es una formulación inhibidora de DPP-IV fácilmente aplicable que elimina todos los problemas mencionados anteriormente y proporciona ventajas adicionales para el campo técnico relacionado.

En base al estado de la técnica, el objetivo principal de la invención es proporcionar al menos una formulación estable que tenga actividad antidiabética.

Otro objetivo de la invención es obtener una formulación que tenga uniformidad en el contenido.

25 Otro objetivo de la invención es realizar una formulación con el grado de solubilidad y la velocidad de disolución deseados y en consecuencia, una formulación con el grado de biodisponibilidad deseado.

Otro objetivo de la invención es evitar que el principio activo se vea afectado por su disolvente al no usar ningún disolvente líquido, incluida el agua.

Otro objetivo de la invención es reducir la energía necesaria para la fabricación.

30 Otro objetivo de la invención es desarrollar una formulación que no presente problemas de fluidez durante la fabricación.

Con el fin de alcanzar todos los objetivos que se mencionan anteriormente y que se pueden revelar a partir de la descripción detallada que figura a continuación, se desarrolla una formulación de dosificación sólida obtenida por prensado en briquetas o por compresión entre rodillos.

35 En un modo de realización preferente de la invención, dicha novedad se realiza mediante el inhibidor de DPP-IV y al menos un excipiente aglutinante de granulación en seco.

En otro modo de realización preferente de la presente invención, la formulación en cuestión no comprende un disolvente líquido.

40 En un modo de realización preferente de la invención, dicho inhibidor de DPP-IV es al menos una de las sustancias seleccionadas del grupo que contiene vildagliptina, saxagliptina y sitagliptina.

En un modo de realización preferente de la presente invención, dicho inhibidor de DPP-IV es vildagliptina.

En otro modo de realización preferente de la presente invención, dicho excipiente aglutinante de granulación en seco es policarbófilo.

45 Un modo de realización preferente de la invención contiene adicionalmente al menos un excipiente aglutinante de granulación en seco seleccionado del grupo que consiste en carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, hidroxipropil celulosa de baja viscosidad (partículas finas), hidroxipropil metil celulosa de baja viscosidad, etil celulosa de baja viscosidad, metil celulosa de baja viscosidad, polietilenglicol, carbómero, copolímero de ácido metacrílico, copolímero de amino metacrilato, cera de abejas, mezcla de maltodextrina sólida y jarabe de maíz, almidón de maíz, gelatina hidrolizada, poli(acetato de vinilo), polivinil pirrolidona, copolímero de polivinil pirrolidona y acetato de vinilo, azúcares, jarabe de glucosa, gomas naturales (goma de regaliz, goma guar,

50

goma de tragacanto), colágeno, agar, alginato, alginato de sodio, carrageninas, ácido hialurónico, pectina, poloxámero, poli(acrilamida, poli(alcohol vinílico), hidróxido de aluminio, bentonita, laponita, alcohol cetosteárico, poli(éteres de oxietilentalquilo), mucílago arábigo, povidex, poli(óxido de etileno) o una mezcla de los mismos.

5 En un modo de realización preferente de la invención, el intervalo de proporción de dicha vildagliptina y policarbófilo es de 1-100, preferentemente de 6-80 y más preferentemente de 10-50.

En un modo de realización preferente de la misma, la invención comprende también uno o más excipientes.

En un modo de realización preferente de la invención, dicho excipiente comprende al menos uno de diluyentes, disgregantes, deslizantes y lubricantes o una mezcla de los mismos en una cantidad adecuada.

10 En un modo de realización preferente de la misma, la invención comprende al menos un diluyente seleccionado del grupo que comprende lactosa, almidón, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, manitol, sorbitol, sacarosa, dextrosa, dextratos, lactitol, maltodextrina, xilitol, trehalosa, fosfato de calcio dibásico anhidro y fosfato de calcio dibásico dihidratado o una mezcla de los mismos en una cantidad adecuada.

En un modo de realización preferente de la invención, la proporción de celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro es de 3/1.

15 En un modo de realización preferente de la invención, dicho disgregante es croscarmelosa de sodio o glicolato sódico de almidón o una mezcla de los mismos en cantidades adecuadas.

En un modo de realización preferente de la presente invención, dicho deslizante es dióxido de sílice coloidal.

En un modo de realización preferente de la misma, preferentemente, la invención comprende polietilenglicol o estearato de magnesio o una mezcla de los mismos en una cantidad adecuada como lubricante.

20 En un modo de realización preferente de la invención, se usa al menos una parte de dicho lubricante o mezcla de lubricantes en la fase interior de los gránulos y el resto se usa en la fase del exterior de los gránulos.

En un modo de realización preferente de la invención, el tamaño de partícula promedio de los gránulos obtenidos por compresión en briquetas o prensado entre rodillos es de entre 25-1250  $\mu\text{m}$ , preferentemente de entre 75-800  $\mu\text{m}$  y más preferentemente de entre 100-600  $\mu\text{m}$ .

25 En otro modo de realización preferente de la presente invención, dicha formulación está en forma de comprimidos o cápsulas.

En otro modo de realización preferente de la presente invención, la dureza de dicho comprimido es de 20-300 N, preferentemente de 30-250 N y más preferentemente de 50-100 N.

30 En otro modo de realización preferente de la presente invención, la fuerza de compresión del procedimiento de granulación en seco de la formulación es de 1-25 KN, preferentemente de 3-18 KN y más preferentemente de 5-10 KN.

En un modo de realización preferente de la presente invención, dicha formulación farmacéutica consiste en,

- a. 5-60 % en peso de vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma
- b. 0,1-30 % en peso de policarbófilo
- 35 c. 5-90 % en peso de celulosa microcristalina silicificada
- d. 0,25-20 % en peso de croscarmelosa de sodio
- e. 0,1-1 % en peso de dióxido de sílice coloidal
- f. 0,1-3 % en peso de estearato de magnesio

En un modo de realización preferente de la presente invención, dicha formulación farmacéutica consiste en,

- 40 a. 5-60 % en peso de vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma
- b. 0,1-30 % en peso de policarbófilo
- c. 2-40 % en peso de copolímero de vinil pirrolidona y acetato de vinilo o hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad
- d. 5-90 % en peso de celulosa microcristalina silicificada
- 45 e. 0,25-20 % en peso de croscarmelosa de sodio

- f. 0,1-1 % en peso de dióxido de sílica coloidal
- g. 0,1-3 % en peso de estearato de magnesio

En un modo de realización preferente de la presente invención, dicha formulación farmacéutica consiste en

- a. 5-60 % en peso de vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma
- 5 b. 0,5-30 % en peso de hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad
- c. 5-90 % en peso de celulosa microcristalina silicificada
- d. 5-90 % en peso de fosfato de calcio dibásico anhidro
- e. 0,25-20 % en peso de croscarmelosa de sodio
- f. 0,1-1 % en peso de dióxido de sílica coloidal
- 10 g. 0,1-3 % en peso de estearato de magnesio

Otro modo de realización preferente de la presente invención es un procedimiento para preparar dicha formulación farmacéutica, que comprende las etapas siguientes

- a. mezclar vildagliptina, poliacarbofilo y celulosa microcristalina silicificada,
- b. después, granular la mezcla en un compactador de rodillos o en una prensa de preparación de briquetas y granularla por tamizado con un tamiz adecuado,
- c. añadir croscarmelosa de sodio y dióxido de sílica coloidal a los gránulos obtenidos por tamizado y mezclarlos,
- d. añadir estearato de magnesio a continuación a esta mezcla tamizando y mezclando durante un periodo de tiempo corto,
- 20 e. conformar los comprimidos con el polvo obtenido listo para su compresión o rellenar con él una cápsula,
- f. recubrir el comprimido con poli(alcohol vinílico) o con copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) y polietilenglicol.

Otro modo de realización preferente de la presente invención es un procedimiento para preparar dicha formulación farmacéutica, que comprende las etapas siguientes:

- 25 a. mezclar vildagliptina, poliacarbofilo, copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo o hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad y celulosa microcristalina silicificada,
- b. después granular la mezcla en un compactador de rodillos o en una prensa de preparación de briquetas y granularla por tamizado con un tamiz adecuado,
- 30 c. añadir croscarmelosa de sodio y dióxido de sílica coloidal a los gránulos obtenidos por tamizado y mezclarlos,
- d. a continuación, añadir estearato de magnesio a esta mezcla tamizando y mezclando durante un periodo de tiempo corto,
- e. conformar los comprimidos con el polvo obtenido listo para la compresión o rellenar con él una cápsula,
- f. recubrir el comprimido con poli(alcohol vinílico) o con copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) y polietilenglicol.
- 35

Otro modo de realización preferente de la presente invención es un procedimiento para preparar dicha formulación farmacéutica, que comprende las etapas siguientes:

- a. mezclar vildagliptina, aglutinante y diluyente,
- b. a continuación, añadir al menos un fragmento de estearato de magnesio a esta mezcla y mezclarlos,
- 40 c. después granular la mezcla en un compactador de rodillos o en una prensa de preparación de briquetas y granularla por tamizado con un tamiz adecuado,
- d. añadir croscarmelosa de sodio y dióxido de sílica coloidal a los gránulos obtenidos por tamizado y mezclarlos,

e. a continuación, añadir el resto del estearato de magnesio a esta mezcla tamizando y mezclando durante un periodo de tiempo corto,

f. conformar los comprimidos con el polvo obtenido listo para la compresión o rellenar con él una cápsula,

5 g. recubrir el comprimido con poli(alcohol vinílico) o con copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) y polietilenglicol.

### Descripción detallada de la invención

#### Ejemplo-1 Cápsula o comprimido

Ingredientes	cantidad % (mg)
vildagliptina	5-60 %
policarbófilo	0,1-30 %
celulosa microcristalina silicificada	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de sílica coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

10 La producción de la formulación se realiza de este modo. Se mezclan vildagliptina, policarbófilo y celulosa microcristalina silicificada y se granulan en un compactador de rodillos o se presan en briquetas. Después, se granula la mezcla por tamizado con un filtro adecuado. A los gránulos obtenidos se le añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de sílica coloidal después de tamizarlos y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio después de tamizarlo y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se rellena la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

15 En otro procedimiento de producción, se mezcla vildagliptina con policarbófilo y celulosa microcristalina silicificada. Se añade la mitad del estearato de magnesio a esta mezcla por tamizado. Después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta con el compactador de rodillos o se somete al prensado en briquetas y se granula por tamizado. A los gránulos obtenidos se les añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de sílica coloidal y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio a esta mezcla por tamizado y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto se realiza la conformación del comprimido y el rellenado de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

20

#### Ejemplo-2 Cápsula o comprimido

Ingredientes	cantidad % (mg)
vildagliptina	5-60 %
policarbófilo	0,1-30 %
copolímero de vinil pirrolidona y acetato de vinilo o hidroxipropil celulosa de baja viscosidad	2-40 %
celulosa microcristalina silicificada o fosfato de calcio dibásico anhidro	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de sílica coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

25 La producción de la formulación se realiza como se indica a continuación. Se mezclan vildagliptina, policarbófilo, copolímero de vinil pirrolidona y acetato de vinilo o hidroxipropil celulosa de baja viscosidad y celulosa microcristalina silicificada o fosfato de calcio dibásico anhidro. Se granula la mezcla en un compactador de rodillos o

5 se prensa en briquetas y se granula por tamizado a través de un tamiz adecuado. A los gránulos obtenidos, se le añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicón coloidal por tamizado y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio después de tamizarlo y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se rellena la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

10 En otro procedimiento de producción, se mezcla vildagliptina con poliacarbófilo, hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se tamiza la mitad del estearato de magnesio y se añade a la mezcla en polvo y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta la mezcla con el compactador de rodillos o se prensa en lingotes y se granula por tamizado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicón coloidal a los gránulos obtenidos y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio a esta mezcla por tamizado, se mezcla durante un periodo de tiempo corto y se realizan el procedimiento de prensado del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

### 15 Ejemplo-3 Cápsula o comprimido

Ingredientes	cantidad % (mg)
vildagliptina	5-60 %
hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad	2-40 %
celulosa microcristalina silicificada	5-90 %
fosfato de calcio dibásico anhidro	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de silicón coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

20 La producción de la formulación se realiza de este modo. Se mezclan vildagliptina, hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad y celulosa microcristalina silicificada o fosfato de calcio dibásico anhidro. Se granula la mezcla en un compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado a través de un tamiz adecuado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicón coloidal a los gránulos obtenidos por tamizado y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio por tamizado y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se realiza el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

25 En otro procedimiento de producción, se mezcla vildagliptina con poliacarbófilo, hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad, celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se tamiza la mitad del estearato de magnesio y se añade a la mezcla en polvo y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta la mezcla con el compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicón coloidal a los gránulos obtenidos y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio por tamizado, se mezcla durante un periodo de tiempo corto y se realizan el procedimiento de prensado del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

### 30 Ejemplo-4 Cápsula o comprimido

Ingredientes	cantidad % (mg)
vildagliptina	5-60 %
metilcelulosa	0,1-30 %
celulosa microcristalina silicificada	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de silicón coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

La producción de la formulación se realiza de este modo. Se mezclan vildagliptina, metil celulosa y celulosa microcristalina silicificada y se granulan en un compactador de rodillos o se presan en briquetas. Después, se granula la mezcla por tamizado con un filtro adecuado. Al gránulo obtenido se le añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal después de tamizarlos y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio después de tamizarlo y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se rellena la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

En otro procedimiento de producción, se mezcla vildagliptina con metil celulosa y celulosa microcristalina silicificada. Se añade la mitad del estearato de magnesio a esta mezcla por tamizado. Después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta con el compactador de rodillos o somete al prensado en briquetas y se granula por tamizado. A los gránulos obtenidos se le añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio a esta mezcla por tamizado y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se realiza la conformación del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

#### Ejemplo-5 Cápsula o comprimido

Ingredientes	cantidad % (mg)
vildagliptina	5-60 %
policarbófilo	0,1-30 %
metil celulosa	2-40 %
celulosa microcristalina silicificada o fosfato de calcio dibásico anhidro	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de silicona coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

La producción de la formulación se realiza como se indica a continuación. Se mezclan vildagliptina, policarbófilo, metil celulosa y celulosa microcristalina silicificada o fosfato de calcio dibásico anhidro. Se granula la mezcla en un compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado a través de un tamiz adecuado. A los gránulos obtenidos se le añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal por tamizado y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio por tamizado y se mezcla durante un periodo de tiempo corto.

Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se rellena la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

En otro procedimiento de producción, se mezcla vildagliptina con policarbófilo, metil celulosa y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se tamiza la mitad del estearato de magnesio y se añade a la mezcla en polvo y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta la mezcla con el compactador de rodillos o se prensa en lingotes y se granula por tamizado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal a los gránulos obtenidos y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio a esta mezcla por tamizado, se mezcla durante un periodo de tiempo corto y se realizan el procedimiento de prensado del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

#### Ejemplo-6 Cápsula o comprimido

Ingredientes	cantidad % (mg)
vildagliptina	5-60 %
poli(óxido de etileno)	2-40 %
celulosa microcristalina silicificada	5-90 %
fosfato de calcio dibásico anhidro	5-90 %

(continuación)

Ingredientes	cantidad % (mg)
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de silicón coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

- 5 La producción de la formulación se realiza de este modo. Se mezclan vildagliptina, poli(óxido de etileno) y celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se granula la mezcla en un compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado a través de un tamiz adecuado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicón coloidal a los gránulos obtenidos por tamizado y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio por tamizado y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se realiza el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollocoat IR.
- 10 En otro procedimiento de producción, se mezcla vildagliptina con poli(óxido de etileno), celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se tamiza la mitad del estearato de magnesio y se añade a la mezcla en polvo y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta la mezcla con el compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicón coloidal a los gránulos obtenidos y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio por tamizado, se mezcla durante un periodo de tiempo corto y se realizan el procedimiento de prensado del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollocoat IR.
- 15

**Ejemplo-7 Cápsula o comprimido**

Ingredientes	cantidad % (mg)
vildagliptina	5-60 %
carbómero	2-40 %
celulosa microcristalina silicificada	5-90 %
fosfato de calcio dibásico anhidro	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de silicón coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

- 20 La producción de la formulación se realiza de este modo. Se mezclan vildagliptina, carbómero y celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se granula la mezcla en un compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado a través de un tamiz adecuado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicón coloidal a los gránulos obtenidos por tamizado y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio por tamizado y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se realiza el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollocoat IR.
- 25
- 30 En otro procedimiento de producción, se mezcla vildagliptina con carbómero, celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se tamiza la mitad del estearato de magnesio y se añade a la mezcla en polvo y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta la mezcla con el compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicón coloidal a los gránulos obtenidos y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio por tamizado, se mezcla durante un periodo de tiempo corto y se realizan el procedimiento de prensado del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollocoat IR.
- 35

**Ejemplo-8 Cápsula o comprimido**

Ingredientes	cantidad % (mg)
vildagliptina	5-60 %
polietilenglicol	2-40 %
celulosa microcristalina silicificada	5-90 %
fosfato de calcio dibásico anhidro	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de silicona coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

- 5 La producción de la formulación se realiza de este modo. Se mezclan vildagliptina, polietilenglicol y celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se granula la mezcla en un compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado a través de un tamiz adecuado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal a los gránulos obtenidos por tamizado y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio por tamizado y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se realiza el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.
- 10 En otro procedimiento de producción, se mezcla vildagliptina con polietilenglicol, celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se tamiza la mitad del estearato de magnesio y se añade a la mezcla en polvo y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta la mezcla con el compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal a los gránulos obtenidos y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio por tamizado, se mezcla durante un periodo de tiempo corto y se realizan el procedimiento de prensado del comprimido y el relleno de la cápsula.
- 15 El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

#### Ejemplo-9 Cápsula o comprimido

Ingredientes	cantidad % (mg)
vildagliptina	5-60 %
alginato de sodio y/o ácido algínico	2-40 %
celulosa microcristalina silicificada	5-90 %
fosfato de calcio dibásico anhidro	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de silicona coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

- 20 La producción de la formulación se realiza de este modo. Se mezclan vildagliptina, alginato de sodio y/o ácido algínico y celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se granula la mezcla en un compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado a través de un tamiz adecuado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal a los gránulos obtenidos por tamizado y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio por tamizado y se mezcla durante un periodo de tiempo corto.
- 25 Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se realiza el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

- 30 En otro procedimiento de producción, se mezcla vildagliptina con alginato de sodio y/o ácido algínico, celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se tamiza la mitad del estearato de magnesio y se añade a la mezcla en polvo y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta la mezcla con el

compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal a los gránulos obtenidos y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio por tamizado, se mezcla durante un periodo de tiempo corto y se realizan el procedimiento de prensado del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

#### Ejemplo-10 Cápsula o comprimido

Ingredientes	cantidad % (mg)
vildagliptina	5-60 %
poli(alcohol vinílico)	2-40 %
celulosa microcristalina silicificada	5-90 %
fosfato de calcio dibásico anhidro	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de silicona coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

La producción de la formulación se realiza de este modo. Se mezclan vildagliptina, poli(alcohol vinílico) y celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se granula la mezcla en un compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado a través de un tamiz adecuado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal a los gránulos obtenidos por tamizado y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio por tamizado y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se realiza el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

En otro procedimiento de producción, se mezcla vildagliptina con poli(alcohol vinílico), celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se tamiza la mitad del estearato de magnesio y se añade a la mezcla en polvo y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta la mezcla con el compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal a los gránulos obtenidos y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio por tamizado, se mezcla durante un periodo de tiempo corto y se realizan el procedimiento de prensado del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

#### Ejemplo-11 Cápsula o comprimido

Ingredientes	cantidad % (mg)
vildagliptina	5-60 %
poloxámero	2-40 %
celulosa microcristalina silicificada	5-90 %
fosfato de calcio dibásico anhidro	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de silicona coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

La producción de la formulación se realiza de este modo. Se mezclan vildagliptina, poloxámero y celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se granula la mezcla en un compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado a través de un tamiz adecuado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal a los gránulos obtenidos por tamizado y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio por tamizado y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido

con el polvo obtenido listo para su compresión o se realiza el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

5 En otro procedimiento de producción, se mezcla vildagliptina con poloxámero, celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se tamiza la mitad del estearato de magnesio y se añade a la mezcla en polvo y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta la mezcla con el compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de sílica coloidal a los gránulos obtenidos y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio por tamizado, se mezcla durante un periodo de tiempo corto y se realizan el procedimiento de prensado del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

#### Ejemplo-12 Cápsula o comprimido

Ingredientes	cantidad % (mg)
saxagliptina	0,2-20 %
policarbófilo	0,1-30 %
celulosa microcristalina silicificada	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de sílica coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

15 La producción de la formulación se realiza de este modo. Se mezclan saxagliptina, policarbófilo y celulosa microcristalina silicificada y se granulan en un compactador de rodillos o se prensan en briquetas. Después, se granula la mezcla por tamizado con un filtro adecuado. A los gránulos obtenidos se le añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de sílica coloidal después de tamizarlos y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio después de tamizarlo y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se rellena la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

20 En otro procedimiento de producción, se mezcla saxagliptina con policarbófilo y celulosa microcristalina silicificada. Se añade la mitad del estearato de magnesio a esta mezcla por tamizado. Después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta con el compactador de rodillos o somete al prensado en briquetas y se granula por tamizado. A los gránulos obtenidos se les añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de sílica coloidal y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio a esta mezcla por tamizado y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se realiza la conformación del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

#### Ejemplo-13 Cápsula o comprimido

Ingredientes	cantidad % (mg)
saxagliptina	0,2-20 %
policarbófilo	0,1-30 %
copolímero de vinil pirrolidona y acetato de vinilo o hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad	2-40 %
celulosa microcristalina silicificada o fosfato de calcio dibásico anhidro	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de sílica coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

30 La producción de la formulación se realiza como se indica a continuación. Se mezclan saxagliptina, policarbófilo, copolímero de vinil pirrolidona y acetato de vinilo o hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad y celulosa microcristalina silicificada o fosfato de calcio dibásico anhidro. Se granula la mezcla en un compactador de rodillos o

se prensa en briquetas y se granula por tamizado a través de un tamiz adecuado. A los gránulos obtenidos se le añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicón coloidal por tamizado y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio por tamizado y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se rellena la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

En otro procedimiento de producción, se mezcla saxagliptina con poliacarbófilo, hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se tamiza la mitad del estearato de magnesio y se añade a la mezcla en polvo y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta la mezcla con el compactador de rodillos o se prensa en lingotes y se granula por tamizado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicón coloidal a los gránulos obtenidos y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio a esta mezcla por tamizado, se mezcla durante un periodo de tiempo corto y se realizan el procedimiento de prensado del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

#### Ejemplo-14 Cápsula o comprimido

Ingredientes	cantidad % (mg)
saxagliptina	0,2-20 %
hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad	2-40 %
celulosa microcristalina silicificada	5-90 %
fosfato de calcio dibásico anhidro	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de silicón coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

La producción de la formulación se realiza de este modo. Se mezclan saxagliptina, hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad y celulosa microcristalina silicificada o fosfato de calcio dibásico anhidro. Se granula la mezcla en un compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado a través de un tamiz adecuado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicón coloidal a los gránulos obtenidos por tamizado y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio por tamizado y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se realiza el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

En otro procedimiento de producción, se mezcla saxagliptina con poliacarbófilo, hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad, celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se tamiza la mitad del estearato de magnesio y se añade a la mezcla en polvo y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta la mezcla con el compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicón coloidal a los gránulos obtenidos y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio por tamizado, se mezcla durante un periodo de tiempo corto y se realizan el procedimiento de prensado del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

#### Ejemplo-15 Cápsula o comprimido

Ingredientes	cantidad % (mg)
saxagliptina	0,2-20 %
metilcelulosa	0,1-30 %
celulosa microcristalina silicificada	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de silicón coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

La producción de la formulación se realiza de este modo. Se mezclan saxagliptina, metilcelulosa y celulosa microcristalina silicificada y se granulan en un compactador de rodillos o se prensan en briquetas. Después, se

5 granula la mezcla por tamizado con un filtro adecuado. A los gránulos obtenidos se le añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal después de tamizarlos y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio después de tamizarlo y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se rellena la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollocoat IR.

10 En otro procedimiento de producción, se mezcla la saxagliptina con metil celulosa y celulosa microcristalina silicificada. Se añade la mitad del estearato de magnesio a esta mezcla por tamizado. Después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta con el compactador de rodillos o somete al prensado en briquetas y se granula por tamizado. A los gránulos obtenidos se les añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio a esta mezcla por tamizado y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se realiza la conformación del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollocoat IR.

#### Ejemplo-16 Cápsula o comprimido

Ingredientes	cantidad % (mg)
saxagliptina	0,2-20 %
policarbófilo	0,1 -30 %
metil celulosa	2-40 %
celulosa microcristalina silicificada o fosfato de calcio dibásico anhidro	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de silicona coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

15 La producción de la formulación se realiza como se indica a continuación. Se mezclan saxagliptina, policarbófilo, metil celulosa y celulosa microcristalina silicificada o fosfato de calcio dibásico anhidro. Se granula la mezcla en un compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado a través de un tamiz adecuado. A los gránulos obtenidos se le añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal por tamizado y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio por tamizado y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se rellena la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollocoat IR.

25 En otro procedimiento de producción, se mezcla la saxagliptina con policarbófilo, metil celulosa y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se tamiza la mitad del estearato de magnesio y se añade a la mezcla en polvo y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta la mezcla con el compactador de rodillos o se prensa en lingotes y se granula por tamizado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal a los gránulos obtenidos y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio a esta mezcla por tamizado, se mezcla durante un periodo de tiempo corto y se realizan el procedimiento de prensado del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollocoat IR.

#### Ejemplo-17 Cápsula o comprimido

Ingredientes	cantidad % (mg)
saxagliptina	0,2-20 %
poli(óxido de etileno)	2-40 %
celulosa microcristalina silicificada	5-90 %
fosfato de calcio dibásico anhidro	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de silicona coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

5 La producción de la formulación se realiza de este modo. Se mezclan saxagliptina, poli(óxido de etileno) y celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se granula la mezcla en un compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado a través de un tamiz adecuado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal a los gránulos obtenidos por tamizado y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio por tamizado y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se realiza el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

10 En otro procedimiento de producción, se mezcla saxagliptina con poli(óxido de etileno), celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se tamiza la mitad del estearato de magnesio y se añade a la mezcla en polvo y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta la mezcla con el compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal a los gránulos obtenidos y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio por tamizado, se mezcla durante un periodo de tiempo corto y se realizan el procedimiento de prensado del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

#### Ejemplo-18 Cápsula o comprimido

Ingredientes	cantidad % (mg)
saxagliptina	0,2-20 %
carbómero	2-40 %
celulosa microcristalina silicificada	5-90 %
fosfato de calcio dibásico anhidro	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de silicona coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

20 La producción de la formulación se realiza de este modo. Se mezclan saxagliptina, carbómero y celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se granula la mezcla en un compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado a través de un tamiz adecuado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal a los gránulos obtenidos por tamizado y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio por tamizado y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se realiza el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

25 En otro procedimiento de producción, se mezcla saxagliptina con carbómero, celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se tamiza la mitad del estearato de magnesio y se añade a la mezcla en polvo y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta la mezcla con el compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal a los gránulos obtenidos y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio por tamizado, se mezcla durante un periodo de tiempo corto y se realizan el procedimiento de prensado del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

35

**Ejemplo-19 Cápsula o comprimido**

<b>Ingredientes</b>	<b>cantidad % (mg)</b>
saxagliptina	0,2-20 %
polietilenglicol	2-40 %
celulosa microcristalina silicificada	5-90 %
fosfato de calcio dibásico anhidro	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de silicona coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

- 5 La producción de la formulación se realiza de este modo. Se mezclan saxagliptina, polietilenglicol y celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se granula la mezcla en un compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado a través de un tamiz adecuado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal a los gránulos obtenidos por tamizado y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio por tamizado y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se realiza el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.
- 10 En otro procedimiento de producción, se mezcla saxagliptina con polietilenglicol, celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se tamiza la mitad del estearato de magnesio y se añade a la mezcla en polvo y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta la mezcla con el compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal a los gránulos obtenidos y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio por tamizado, se mezcla durante un periodo de tiempo corto y se realizan el procedimiento de prensado del comprimido y el relleno de la cápsula.
- 15 El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

**Ejemplo-20 Cápsula o comprimido**

<b>Ingredientes</b>	<b>cantidad % (mg)</b>
saxagliptina	0,2-20 %
alginato de sodio y/o ácido algínico	2-40 %
celulosa microcristalina silicificada	5-90 %
fosfato de calcio dibásico anhidro	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de silicona coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

- 20 La producción de la formulación se realiza de este modo. Se mezclan saxagliptina, alginato de sodio y/o ácido algínico y celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se granula la mezcla en un compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado a través de un tamiz adecuado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal a los gránulos obtenidos por tamizado y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio por tamizado y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se realiza el relleno de la cápsula.
- 25 El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

- 30 En otro procedimiento de producción, se mezcla saxagliptina con alginato de sodio y/o ácido algínico, celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se tamiza la mitad del estearato de magnesio y se añade a la mezcla en polvo y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta la mezcla con el compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal a los gránulos obtenidos y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio por tamizado, se mezcla durante un periodo de tiempo corto y se realizan el procedimiento de prensado del comprimido

y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollocoat IR.

#### Ejemplo-21 Cápsula o comprimido

Ingredientes	cantidad % (mg)
saxagliptina	0,2-20 %
poli(alcohol vinílico)	2-40 %
celulosa microcristalina silicificada	5-90 %
fosfato de calcio dibásico anhidro	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de silicona coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

5 La producción de la formulación se realiza de este modo. Se mezclan saxagliptina, poli(alcohol vinílico) y celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se granula la mezcla en un compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado a través de un tamiz adecuado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal a los gránulos obtenidos por tamizado y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio por tamizado y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se realiza el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollocoat IR.

15 En otro procedimiento de producción, se mezcla saxagliptina con poli(alcohol vinílico), celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se tamiza la mitad del estearato de magnesio y se añade a la mezcla en polvo y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta la mezcla con el compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal a los gránulos obtenidos y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio por tamizado, se mezcla durante un periodo de tiempo corto y se realizan el procedimiento de prensado del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollocoat IR.

#### 20 Ejemplo-22 Cápsula o comprimido

Ingredientes	cantidad % (mg)
saxagliptina	0,2-20 %
poloxámero	2-40 %
celulosa microcristalina silicificada	5-90 %
fosfato de calcio dibásico anhidro	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de silicona coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

25 La producción de la formulación se realiza de este modo. Se mezclan saxagliptina, poloxámero y celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se granula la mezcla en un compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado a través de un tamiz adecuado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal a los gránulos obtenidos por tamizado y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio por tamizado y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se realiza el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollocoat IR.

30 En otro procedimiento de producción, se mezcla saxagliptina con poloxámero, celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se tamiza la mitad del estearato de magnesio y se añade a la mezcla en polvo y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta la mezcla con el compactador de rodillos o se

prensa en briquetas y se granula por tamizado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal a los gránulos obtenidos y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio por tamizado, se mezcla durante un periodo de tiempo corto y se realizan el procedimiento de prensado del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

5

**Ejemplo-23 Cápsula o comprimido**

Ingredientes	cantidad % (mg)
sitagliptina	5-70 %
policarbófilo	0,1-30 %
celulosa microcristalina silicificada	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de silicona coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1 -3 %

La producción de la formulación se realiza de este modo. Se mezclan sitagliptina, policarbófilo y celulosa microcristalina silicificada y se granulan en un compactador de rodillos o se prensan en briquetas. Después, se granula la mezcla por tamizado con un filtro adecuado. A los gránulos obtenidos se le añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal después de tamizarlos y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio después de tamizarlo y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se rellena la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

10

En otro procedimiento de producción, se mezcla la sitagliptina con policarbófilo y celulosa microcristalina silicificada. Se añade la mitad del estearato de magnesio a esta mezcla por tamizado. Después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta con el compactador de rodillos o somete al prensado en briquetas y se granula por tamizado. A los gránulos obtenidos se les añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio a esta mezcla por tamizado y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se realiza la conformación del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

15

20

**Ejemplo-24 Cápsula o comprimido**

Ingredientes	cantidad % (mg)
sitagliptina	5-70 %
policarbófilo	0,1 -30 %
copolímero de vinil pirrolidona y acetato de vinilo o hidroxi propil celulosa de baja viscosidad	2-40 %
celulosa microcristalina silicificada o fosfato de calcio dibásico anhidro	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de silicona coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

La producción de la formulación se realiza como se indica a continuación. Se mezclan sitagliptina, policarbófilo, copolímero de vinil pirrolidona y acetato de vinilo o hidroxi propil celulosa de baja viscosidad y celulosa microcristalina silicificada o fosfato de calcio dibásico anhidro. Se granula la mezcla en un compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado a través de un tamiz adecuado. A los gránulos obtenidos se le añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal por tamizado y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio por tamizado y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se rellena la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

25

30

5 En otro procedimiento de producción, se mezcla sitagliptina con poliacarbófilo, hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se tamiza la mitad del estearato de magnesio y se añade a la mezcla en polvo y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta la mezcla con el compactador de rodillos o se prensa en lingotes y se granula por tamizado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicocoloidal a los gránulos obtenidos y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio a esta mezcla por tamizado, se mezcla durante un periodo de tiempo corto y se realizan el procedimiento de prensado del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

#### Ejemplo-25 Cápsula o comprimido

Ingredientes	cantidad % (mg)
sitagliptina	5-70 %
hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad	2-40 %
celulosa microcristalina silicificada	5-90 %
fosfato de calcio dibásico anhidro	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de silicocoloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

10 La producción de la formulación se realiza de este modo. Se mezclan sitagliptina, hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad y celulosa microcristalina silicificada o fosfato de calcio dibásico anhidro. Se granula la mezcla en un compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado a través de un tamiz adecuado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicocoloidal a los gránulos obtenidos por tamizado y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio por tamizado y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se realiza el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

20 En otro procedimiento de producción, se mezcla sitagliptina con poliacarbófilo, hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad, celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se tamiza la mitad del estearato de magnesio y se añade a la mezcla en polvo y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta la mezcla con el compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicocoloidal a los gránulos obtenidos y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio por tamizado, se mezcla durante un periodo de tiempo corto y se realizan el procedimiento de prensado del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

#### Ejemplo-26 Cápsula o comprimido

Ingredientes	cantidad % (mg)
sitagliptina	5-70 %
metilcelulosa	0,1-30 %
celulosa microcristalina silicificada	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de silicocoloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

30 La producción de la formulación se realiza de este modo. Se mezclan sitagliptina, metilcelulosa y celulosa microcristalina silicificada y se granulan en un compactador de rodillos o se presan en briquetas. Después, se granula la mezcla por tamizado con un filtro adecuado. A los gránulos obtenidos se le añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicocoloidal después de tamizarlos y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio después de tamizarlo y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se rellena la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

5 En otro procedimiento de producción, se mezcla la sitagliptina con metilcelulosa y celulosa microcristalina silicificada. Se añade la mitad del estearato de magnesio a esta mezcla por tamizado. Después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta con el compactador de rodillos o somete al prensado en briquetas y se granula por tamizado. A los gránulos obtenidos se les añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio a esta mezcla por tamizado y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se realiza la conformación del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollocoat IR.

**Ejemplo-27 Cápsula o comprimido**

Ingredientes	cantidad % (mg)
sitagliptina	5-70 %
policarbófilo	0,1-30 %
metil celulosa	2-40 %
celulosa microcristalina silicificada o fosfato de calcio dibásico anhidro	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de silicona coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

10 La producción de la formulación se realiza como se indica a continuación. Se mezclan sitagliptina, policarbófilo, metil celulosa y celulosa microcristalina silicificada o fosfato de calcio dibásico anhidro. Se granula la mezcla en un compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado a través de un tamiz adecuado. A los gránulos obtenidos se le añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal por tamizado y se mezclan. A  
 15 continuación, se añade estearato de magnesio por tamizado y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se rellena la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollocoat IR.

20 En otro procedimiento de producción, se mezcla sitagliptina con policarbófilo, metil celulosa y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se tamiza la mitad del estearato de magnesio y se añade a la mezcla en polvo y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta la mezcla con el compactador de rodillos o se prensa en lingotes y se granula por tamizado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal a los gránulos obtenidos y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio a esta mezcla por tamizado, se mezcla durante un periodo de tiempo corto y se realizan el procedimiento de prensado del comprimido y el relleno de la  
 25 cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollocoat IR.

**Ejemplo-28 Cápsula o comprimido**

Ingredientes	cantidad % (mg)
sitagliptina	5-70 %
poli(óxido de etileno)	2-40 %
celulosa microcristalina silicificada	5-90 %
fosfato de calcio dibásico anhidro	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de silicona coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

30 La producción de la formulación se realiza de este modo. Se mezclan sitagliptina, poli(óxido de etileno) y celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se granula la mezcla en un compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado a través de un tamiz adecuado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal a los gránulos obtenidos por tamizado y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio por tamizado y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se realiza el relleno de la cápsula. El procedimiento de

recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

5 En otro procedimiento de producción, se mezcla sitagliptina con poli(óxido de etileno), celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se tamiza la mitad del estearato de magnesio y se añade a la mezcla en polvo y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta la mezcla con el compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de sílica coloidal a los gránulos obtenidos y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio por tamizado, se mezcla durante un periodo de tiempo corto y se realizan el procedimiento de prensado del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

#### Ejemplo-29 Cápsula o comprimido

Ingredientes	cantidad % (mg)
sitagliptina	5-70 %
carbómero	2-40 %
celulosa microcristalina silicificada	5-90 %
fosfato de calcio dibásico anhidro	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de sílica coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

15 La producción de la formulación se realiza de este modo. Se mezclan sitagliptina, carbómero y celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se granula la mezcla en un compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado a través de un tamiz adecuado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de sílica coloidal a los gránulos obtenidos por tamizado y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio por tamizado y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se realiza el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

20 En otro procedimiento de producción, se mezcla sitagliptina con carbómero, celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se tamiza la mitad del estearato de magnesio y se añade a la mezcla en polvo y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta la mezcla con el compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de sílica coloidal a los gránulos obtenidos y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio por tamizado, se mezcla durante un periodo de tiempo corto y se realizan el procedimiento de prensado del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

#### Ejemplo-30 Cápsula o comprimido

Ingredientes	cantidad % (mg)
sitagliptina	5-70 %
polietilenglicol	2-40 %
celulosa microcristalina silicificada	5-90 %
fosfato de calcio dibásico anhidro	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de sílica coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

30 La producción de la formulación se realiza de este modo. Se mezclan sitagliptina, polietilenglicol y celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se granula la mezcla en un compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado a través de un tamiz adecuado. Se añaden croscarmelosa de

sodio y dióxido de silicón coloidal a los gránulos obtenidos por tamizado y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio por tamizado y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se realiza el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

En otro procedimiento de producción, se mezcla sitagliptina con polietilenglicol, celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se tamiza la mitad del estearato de magnesio y se añade a la mezcla en polvo y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta la mezcla con el compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicón coloidal a los gránulos obtenidos y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio por tamizado, se mezcla durante un periodo de tiempo corto y se realizan el procedimiento de prensado del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

**Ejemplo-31 Cápsula o comprimido**

Ingredientes	cantidad % (mg)
sitagliptina	5-70 %
alginato de sodio y/o ácido algínico	2-40 %
celulosa microcristalina silicificada	5-90 %
fosfato de calcio dibásico anhidro	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de silicón coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

La producción de la formulación se realiza de este modo. Se mezclan sitagliptina, alginato de sodio y/o ácido algínico y celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se granula la mezcla en un compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado a través de un tamiz adecuado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicón coloidal a los gránulos obtenidos por tamizado y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio por tamizado y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se realiza el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

En otro procedimiento de producción, se mezcla sitagliptina con alginato de sodio y/o ácido algínico, celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se tamiza la mitad del estearato de magnesio y se añade a la mezcla en polvo y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta la mezcla con el compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicón coloidal a los gránulos obtenidos y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio por tamizado, se mezcla durante un periodo de tiempo corto y se realizan el procedimiento de prensado del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

**Ejemplo-32 Cápsula o comprimido**

Ingredientes	cantidad % (mg)
sitagliptina	5-70 %
poli(alcohol vinílico)	2-40 %
celulosa microcristalina silicificada	5-90 %
fosfato de calcio dibásico anhidro	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de silicón coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

5 La producción de la formulación se realiza de este modo. Se mezclan sitagliptina, poli(alcohol vinílico) y celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se granula la mezcla en un compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado a través de un tamiz adecuado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal a los gránulos obtenidos por tamizado y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio por tamizado y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se realiza el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

10 En otro procedimiento de producción, se mezcla sitagliptina con poli(alcohol vinílico), celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se tamiza la mitad del estearato de magnesio y se añade a la mezcla en polvo y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta la mezcla con el compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal a los gránulos obtenidos y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio por tamizado, se mezcla durante un periodo de tiempo corto y se realizan el procedimiento de prensado del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

### Ejemplo-33 Cápsula o comprimido

Ingredientes	cantidad % (mg)
sitagliptina	5-70 %
poloxámero	2-40 %
celulosa microcristalina silicificada	5-90 %
fosfato de calcio dibásico anhidro	5-90 %
croscarmelosa de sodio	0,25-20 %
dióxido de silicona coloidal	0,1-1 %
estearato de magnesio	0,1-3 %

20 La producción de la formulación se realiza de este modo. Se mezclan sitagliptina, poloxámero y celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se granula la mezcla en un compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado a través de un tamiz adecuado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal a los gránulos obtenidos por tamizado y se mezclan. A continuación, se añade estearato de magnesio por tamizado y se mezcla durante un periodo de tiempo corto. Se conforma el comprimido con el polvo obtenido listo para su compresión o se realiza el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

25 En otro procedimiento de producción, se mezcla sitagliptina con poloxámero, celulosa microcristalina silicificada y fosfato de calcio dibásico anhidro. Se tamiza la mitad del estearato de magnesio y se añade a la mezcla en polvo y después de mezclar durante un periodo de tiempo corto, se aplasta la mezcla con el compactador de rodillos o se prensa en briquetas y se granula por tamizado. Se añaden croscarmelosa de sodio y dióxido de silicona coloidal a los gránulos obtenidos y se mezclan. Se añade el resto del estearato de magnesio por tamizado, se mezcla durante un periodo de tiempo corto y se realizan el procedimiento de prensado del comprimido y el relleno de la cápsula. El procedimiento de recubrimiento se realiza con un material de recubrimiento que tenga una barrera frente a la humedad, tal como Opadry AMB/Kollicoat IR.

35 Sorprendentemente, con la invención realizada, se obtiene una formulación estable con una solubilidad alta y una velocidad de disolución alta. Dicha formulación comprende un inhibidor de DPP-IV con al menos un excipiente de granulación en seco (aglutinante). El inhibidor de DPP-IV preferente es la vildagliptina. Otro inhibidor de DPP-IV preferente es la saxagliptina. Uno de los inhibidores de DPP-IV preferentes es la sitagliptina. Con el procedimiento aplicado, se elimina la necesidad de usar cualquier disolvente líquido, incluida el agua al mismo tiempo que se obtiene una formulación de contenido uniforme. Por tanto, se obtiene una formulación de estabilidad alta y se reduce al mínimo la energía necesaria para el procedimiento. Como no se usa calor en el procedimiento, se eliminan los posibles problemas de estabilidad del principio activo. La uniformidad en el contenido se proporciona por medio de los gránulos obtenidos por compresión en briquetas o compresión entre rodillos. Además de eso, se evitan posibles problemas de fluidez experimentados durante el proceso de producción. En la formulación, el intervalo de proporción de vildagliptina y policarbófilo es de 1-100, preferentemente de 6-80 y más preferentemente de 10-50. Los valores de velocidad de disolución y solubilidad deseados se encuentran en estos intervalos. Las características del policarbófilo tales como su estructura aglutinante en seco y que tiene una gran compatibilidad tienen un efecto positivo sobre la estabilidad de la formulación. La dureza del comprimido preferente en la producción de la

formulación es de 20-300 N, preferentemente de 30-250 N y más preferentemente de 50-100 N. Preferentemente, la fuerza de compresión para la granulación en seco de la formulación es de 1-25 KN, preferentemente de 3-18 KN y más preferentemente de 5-10 KN. Debido a los intervalos preferentes de dichas fuerzas de compresión, con el procedimiento de granulación en seco se obtiene la dureza ideal de de gránulos y comprimidos. Al mismo tiempo, el perfil de dispersión del comprimido o gránulos obtenidos se produce en el nivel deseado. El tamaño de partícula promedio (d50) de los gránulos es de 25-1250 µm, preferentemente de 75-800 µm y más preferentemente de 100-600 µm. El estearato de magnesio se usa por separado en las fases interior y exterior de la formulación. El uso de estearato de magnesio en la fase interior de la formulación evita la adhesión a las tiras situadas en los rodillos durante la compresión entre ellos, mientras que el uso de estearato de magnesio en la fase exterior de la formulación evita la adhesión al troquel durante la conformación de los comprimidos. La celulosa microcristalina silicificada preferente proporciona a la formulación una gran fluidez.

El término gránulo también cubre los significados de partícula o bolita.

Opadry AMB es una sustancia de recubrimiento que comprende poli(alcohol vinílico) y tiene la característica de ser una barrera frente al aire y la humedad. Kollicoat IR contiene copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) y polietilenglicol y tiene la característica de ser una barrera frente al aire y la humedad.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables y adecuados contienen, pero pueden no limitarse a, sustancias de carga, deslizantes, lubricantes, disgregantes, agentes tensioactivos y similares y las mezclas de los mismos.

La presente invención se usa para evitar y tratar la diabetes en mamíferos, especialmente en seres humanos.

Dichos excipientes de granulación se usan como aglutinantes en la formulación. Dichos excipientes se seleccionan entre aquellos con un tamaño de partícula pequeño y que tienen un área de superficie grande. Por ejemplo, son preferentes las celulosas y derivados de las mismas con viscosidad baja y tamaño de partícula pequeño. Especialmente, se seleccionan el copolímero de N-vinil pirrolidona y acetato de vinilo y la hidroxipropil celulosa con tamaños de partícula pequeños.

Además de la lactosa, los demás excipientes usados pueden ser lactosa secada por pulverización y mezclas de lactosa secada por pulverización y almidón. Además, también pueden ser preferentes la CMC, la celulosa microcristalina secada por pulverización, las mezclas de fosfato de calcio dibásico anhidro y las mezcla de carbonato de calcio secado por pulverización + celulosa microcristalina. Es preferente la celulosa microcristalina con un tamaño de partícula pequeño.

También se pueden usar los excipientes adicionales mencionados a continuación en la formulación.

Los disgregantes adecuados contienen, pero sin limitación, ácido algínico y alginatos, resinas de intercambio iónico, sílice de magnesio y aluminio, dodecil sulfato de sodio, carboximetil celulosa de sodio, croscarmelosa de sodio, PVP reticulado, carboximetil celulosa de calcio, docusato de sodio, goma guar, HPC poco sustituida, poliacrilina de potasio, poloxámero, povidona, alginato de sodio, glicin carbonato de sodio y lauril sulfato de sodio y similares y las mezclas de los mismos.

Son materiales de carga adecuados los azúcares, el manitol, el sorbitol, la sacarosa, las sales inorgánicas, las sales de calcio, los polisacáridos, la dextrosa, el fosfato dicálcico, el cloruro de sodio, los dextratos, el lactitol, la maltodextrina, las mezclas de sacarosa y maltodextrina, el xilitol, la trehalosa, el carbonato de magnesio pesado, galena IQ (isomaltosa), LudiFlash (manitol, crospovidona y poli(acetato de vinilo)), Pharmaburst, Panexcea (celulosa microcristalina, HPMC y crospovidona), F-Melt.

Los agentes aglutinantes adecuados contienen, pero sin limitación, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), derivados de celulosa tales como hidroxipropil metil celulosa, carboxi metil celulosa, metil celulosa, almidón, colágeno, gelatina, azúcares, hidróxido de aluminio, poli(alcohol vinílico), carragenina, sustancias inorgánicas tales como bentonita, laponita; tensioactivos tales como alcohol cetosteárico, poli(éteres de oxietilentalquilo); mucílago de almidón, mucílago arábigo, polidextrosa, poli(óxido de etileno), pululano, goma guar, goma xantana y similares y sus mezclas.

Los lubricantes adecuados comprenden, pero sin limitación, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, lauril sulfato de sodio, sílice, talco, estearato de calcio, polietilenglicol, parafina, estearil fumarato de sodio, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio, ácido fumárico, palmitoestearato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, estearato de cinc, ácido esteárico y similares y las mezclas de los mismos.

Los deslizantes adecuados comprende, pero sin limitación, dióxido de sílica coloidal, talco, silicato de aluminio y similares y mezclas de los mismos.

Los agentes de recubrimiento adecuados contienen, pero sin limitación, polímeros semisintéticos tales como poloxámero, poliacrilamida, hidroxipropil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil metil celulosa y metil celulosa,

polimetacrilatos (tales como las variedades Eudragit E y RD), poli(acetato de vinilo), ftalato acetato de celulosa, acetato de etilenvinilo, metacrilato de metil aminoetilo, éteres neutros de ácido metacrílico, poliactida, poliactida coglicólido, polietileno/poliisobutileno de bajo peso molecular, polianhídridos y poli(ortoésteres), metacrilato de dietil aminoetilo, Kollicoat smartseal 30D y similares y sus mezclas.

- 5 Las composiciones de la invención que se disgregan en la boca también pueden comprender edulcorantes y agentes aromatizantes con el fin de aumentar el cumplimiento por parte del paciente.

Los agentes colorantes adecuados comprenden, pero sin limitación, tinciones para alimentos, fármacos y cosméticos (FD&C) (p. ej., azul FD&C, verde FD&C, rojo FD&C, amarillo FD&C, barniz FD&C), Ponceau, azul de añil para fármacos y cosméticos (D&C), azul de indigotina FD&C, carmoisin indigotina (carmín de añil); óxido de hierro (p. ej., óxido de hierro rojo, amarillo, negro), amarillo de quinilina, llama, carmín, carmoisina, amarillo sunset, Ponceau y similares y las mezclas de las mismas.

- 10

## REIVINDICACIONES

1. Una formulación de dosificación farmacéutica sólida obtenida con prensado en briquetas o compresión entre rodillos y caracterizada por que comprende un inhibidor de DPP-IV con al menos un excipiente aglutinante de granulación en seco que es policarbófilo.
- 5 2. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en la que dicha formulación no contiene disolvente líquido.
3. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que dicho inhibidor de DPP-IV es al menos una de las sustancias seleccionadas del grupo que contiene vildagliptina, saxagliptina y sitagliptina.
- 10 4. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho inhibidor de DPP-IV es vildagliptina.
5. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que como excipiente aglutinante de granulación en seco, comprende además al menos una sustancia o una mezcla de sustancias seleccionada de entre carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, poli(alcohol vinílico), polietilenglicol, carbómero, copolímero de ácido metacrílico, copolímero de aminometacrilato, cera de abejas, mezcla de maltodextrina sólida y jarabe de maíz, almidón de maíz, gelatina hidrolizada, poli(acetato de vinilo), polivinilpirrolidona, copolímero de polivinilpirrolidona y acetato de vinilo, azúcares, jarabe de glucosa, gomas naturales (goma de regaliz, goma guar, goma de tragacanto), colágeno, agar, alginato, alginato de sodio, carrageninas, ácido hialurónico, pectina, poloxámero, poliacrilamida, poli(alcohol vinílico), hidróxido de aluminio, bentonita, laponita, alcohol cetosteárico, poli(éteres de oxietilnalquilo), mucílago arábigo, polidextrosa, poli(óxido de etileno).
- 15 6. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el intervalo de proporción de vildagliptina y policarbófilo es de 1-100, preferentemente de 6-80 y más preferentemente de 10-50.
- 20 7. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además al menos uno o más excipientes.
- 25 8. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que dicho excipiente comprende al menos una de las sustancias entre diluyentes, disgregantes, deslizantes y lubricantes o una mezcla de los mismos en una cantidad adecuada.
- 30 9. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que comprende al menos una de las sustancias o una mezcla de las mismas como dicho diluyente, seleccionadas entre lactosa, almidón, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, manitol, sorbitol, sacarosa, dextrosa, dextratos, lactitol, maltodextrina, xilitol, trehalosa, fosfato de calcio dibásico anhidro y fosfato de calcio dibásico dihidratado.
- 35 10. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que dicho disgregante comprende al menos una de las sustancias seleccionadas entre croscarmelosa de sodio y glicolato sódico de almidón o una mezcla de los mismos en cantidades adecuadas.
- 40 11. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que dicho deslizante es dióxido de sílica coloidal.
12. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que como un lubricante preferentemente comprende al menos una de las sustancias seleccionadas entre polietilenglicol o estearato de magnesio o contiene una mezcla de las mismas en cantidades adecuadas.
- 45 13. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que se usa al menos una parte de dicho lubricante o mezcla de lubricantes en la fase interior de los gránulos y el resto se usa en la fase del exterior de los gránulos.
- 50 14. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el tamaño de partícula promedio (d<sub>50</sub>) de los gránulos obtenidos por compresión en briquetas o prensado entre cilindros es de entre 25 y 1250 µm, preferentemente de entre 75 y 800 µm y más preferentemente de entre 100 y 600 µm.
15. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que dicha formulación tiene forma de comprimido o cápsula.
16. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que la dureza del comprimido es de 20-300 N, preferentemente de 30-250 N y más preferentemente de 50-100 N.

17. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que la fuerza de compresión del procedimiento de granulación en seco es de 1-25 KN, preferentemente de 3-18 KN y más preferentemente de 5-10 KN.
18. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que consiste en,
- 5 a. 5-60 % en peso de vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma
- b. 0,1-30 % en peso de poliacarbófilo
- c. 5-90 % en peso de celulosa microcristalina silicificada
- d. 0,25-20 % en peso de croscarmelosa de sodio
- e. 0,1-1 % en peso de dióxido de sílica coloidal
- 10 f. 0,1-3 % en peso de estearato de magnesio
19. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que consiste en,
- a. 5-60 % en peso de vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma
- b. 0,1-30 % en peso de poliacarbófilo
- 15 c. 2-40 % en peso de copolímero de vinil pirrolidona y acetato de vinilo o hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad
- d. 5-90 % en peso de celulosa microcristalina silicificada
- e. 0,25-20 % en peso de croscarmelosa de sodio
- f. 0,1-1 % en peso de dióxido de sílica coloidal
- g. 0,1-3 % en peso de estearato de magnesio
20. Un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende las etapas siguientes:
- a. mezclar vildagliptina, poliacarbófilo y celulosa microcristalina silicificada,
- b. después granular la mezcla en un compactador de rodillos o en una prensa de preparación de briquetas y granularla por tamizado con un tamiz adecuado,
- 25 c. añadir croscarmelosa de sodio y dióxido de sílica coloidal a los gránulos obtenidos por tamizado y mezclar,
- d. a continuación, añadir estearato de magnesio a esta mezcla tamizando y mezclando durante un periodo de tiempo corto,
- e. conformar los comprimidos con el polvo obtenido listo para su compresión o rellenar con él una cápsula,
- f. recubrir el comprimido con poli(alcohol vinílico) o con copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) y polietilenglicol.
- 30 21. Un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende las etapas siguientes:
- a. mezclar vildagliptina, poliacarbófilo, copolímero de vinil pirrolidona y acetato de vinilo o hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad y celulosa microcristalina silicificada,
- 35 b. después, granular la mezcla en el compactador de rodillos o en una prensa de preparación de briquetas y granularla por tamizado con un tamiz adecuado,
- c. añadir croscarmelosa de sodio y dióxido de sílica coloidal a los gránulos obtenidos por tamizado y mezclar,
- d. a continuación, añadir estearato de magnesio a esta mezcla tamizando y mezclando durante un periodo de tiempo corto,
- 40 e. conformar los comprimidos con el polvo obtenido listo para su compresión o rellenar con él una cápsula,
- f. recubrir el comprimido con poli(alcohol vinílico) o con copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) y polietilenglicol.

22. Un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende las etapas siguientes:
- a. mezclar vildagliptina, aglutinante y diluyente,
  - b. a continuación, añadir al menos un fragmento de estearato de magnesio en esta mezcla y mezclarlos,
  - 5 c. después, granular la mezcla en el compactador de rodillos o en una prensa de preparación de briquetas y granularla por tamizado con un tamiz adecuado,
  - d. añadir croscarmelosa de sodio y dióxido de silicón coloidal a los gránulos obtenidos por tamizado y mezclarlos,
  - 10 e. a continuación, añadir el resto del estearato de magnesio a esta mezcla tamizando y mezclando durante un periodo de tiempo corto,
  - f. conformar los comprimidos con el polvo obtenido listo para la compresión o rellenar con él una cápsula,
  - g. recubrir el comprimido con poli(alcohol vinílico) o con copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) y polietilenglicol.
23. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en la  
15 prevención o el tratamiento de la diabetes mellitus en mamíferos y en particular en seres humanos.