

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 684 325**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.01.2005 E 15199440 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 3023095**

54 Título: **Proceso y formulación de compresión directa**

30 Prioridad:

20.01.2004 US 537706 P

25.08.2004 US 604274 P

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

02.10.2018

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

KOWALSKI, JAMES;

LAKSHMAN, JAY PARTHIBAN y

PATEL, ARUN P.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

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

ES 2 684 325 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

Proceso y formulación de compresión directa

Esta invención se relaciona con comprimidos especialmente comprimidos formados por compresión directa del compuesto inhibidor de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV), un proceso para la preparación de este, con nuevas formulaciones farmacéuticas y nuevos polvos de formación de comprimidos que comprenden formulaciones de inhibidores de DPP-IV capaces de ser comprimidas directamente en comprimidos, el inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la invención es (S)-1- [(3-hidroxi-1-adamantil) amino] acetil-2- cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido. La invención además se relaciona con un proceso para preparar los comprimidos mediante la mezcla del ingrediente activo y los excipientes específicos en las nuevas formulaciones y luego la compresión directamente de las formulaciones en los comprimidos elaborados por compresión directa.

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

Los inhibidores de XDPP-IV se describen en las siguientes solicitudes de patente; WO 02053548 especialmente compuestos 1001 a 1293 y ejemplos 1 a 124, WO 02067918 especialmente compuestos 1000 a 1278 y 2001 a 2159, WO 02066627 especialmente los ejemplos descritos, WO 02/068420 especialmente todos los compuestos específicamente enumerados en los ejemplos I a LXIII y los análogos descritos correspondientes, incluso los compuestos preferidos son 2(28), 2(88), 2(119), 2(136) descritos en la tabla que informa IC50, WO 02083128 especialmente ejemplos 1 a 13, US 2003096846 especialmente los compuestos específicamente descritos, WO 2004/037181 especialmente los ejemplos 1 a 33 y los compuestos de las reivindicaciones 3 a 5, WO 0168603 especialmente compuestos de los ejemplos 1 a 109, EP1258480 especialmente compuestos de los ejemplos 1 a 60, WO 0181337 especialmente los ejemplos 1 a 118, WO 02083109 especialmente los ejemplos 1A a 1D, WO 030003250 especialmente compuestos de los ejemplos 1 a 166, más preferiblemente 1 a 8, WO 03035067 especialmente los compuestos descritos en los ejemplos, WO 03/035057 especialmente los compuestos descritos en los ejemplos, US2003216450 especialmente los ejemplos 1 a 450, WO 99/46272 especialmente compuestos de las reivindicaciones 12, 14, 15 y 17, WO 0197808 especialmente compuestos de la reivindicación 2, WO 03002553 especialmente compuestos de los ejemplos 1 a 33, WO 01/34594 especialmente los compuestos descritos en los ejemplos 1 a 4, WO 02051836 especialmente ejemplos 1 a 712, EP1245568 especialmente ejemplos 1 a 7, EP1258476 especialmente ejemplos 1 a 32, US 2003087950 especialmente los ejemplos descritos, WO 02/076450 especialmente ejemplos 1 a 128, WO 03000180 especialmente ejemplos 1 a 162, WO 03000181 especialmente ejemplos 1 a 66, WO 03004498 especialmente ejemplos 1 a 33, WO 0302942 especialmente ejemplos 1 a 68, US 6482844 especialmente los ejemplos descritos, WO 0155105 especialmente los compuestos enumerados en los ejemplos 1 y 2, WO 0202560 especialmente ejemplos 1 a 166, WO 03004496 especialmente ejemplos 1 a 103, WO 03/024965 especialmente ejemplos 1 a 54, WO 0303727 especialmente ejemplos 1 a 209, WO 0368757 especialmente ejemplos 1 a 88, WO 03074500 especialmente ejemplos 1 a 72, ejemplos 4.1 a 4.23, ejemplos 5.1 a 5.10, ejemplos 6.1 a 6.30, ejemplos 7.1 a 7.23, ejemplos 8.1 a 8.10, ejemplos 9.1 a 9.30, WO 02038541 especialmente los ejemplos 1 a 53, WO 02062764 especialmente ejemplos 1 a 293, preferiblemente el compuesto de ejemplo 95 Clorhidrato de (2-((3-(aminometil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil)oxi)acetamida), WO 02308090 especialmente los ejemplos 1-1 a 1-109, ejemplos 2-1 a 2-9, ejemplo 3, ejemplos 4-1 a 4-19, ejemplos 5-1 a 5-39, ejemplos 6-1 a 6-4, ejemplos 7-1 a 7-10, ejemplos 8-1 a 8-8, ejemplos 7-1 a 7-7 de la página 90, ejemplos 8-1 a 8-59 de las páginas 91 a 95, ejemplos 9-1 a 9-33, ejemplos 10-1 a 10-20, US 2003225102, especialmente compuestos 1 a 115, compuestos de los ejemplos 1 a 121, preferiblemente compuestos a) a z), aa) a az), ba) a bz), ca) a cz) y da) a dk), WO 0214271 especialmente los ejemplos 1 a 320 y US 2003096857, WO 2004/052850 especialmente los compuestos específicamente descritos tales como los ejemplos 1 a 42 y los compuestos de la reivindicación 1, DE 102 56 264 A1 especialmente los compuestos descritos tales como los ejemplos 1 a 181 y los compuestos de la reivindicación 5, especialmente los compuestos descritos específicamente, tales como los enumerados en la tabla A, preferiblemente los compuestos enumerados en la tabla B, preferiblemente los compuestos I a XXXVII, o los compuestos de las reivindicaciones 6 a 49, WO 04/071454 especialmente el específicamente compuestos descritos, por ejemplo compuestos 1 a 53 o compuestos de tablas la a lf, o compuestos de las reivindicaciones 2 a 55, WO 02/068420 especialmente los compuestos específicamente descritos, tales como los compuestos I a LXIII o Ejemplo I y análogos 1 a 140 o Ejemplo 2 y análogos 1 a 174 o Ejemplo 3 y análogos 1, o Ejemplo 4 a 5, o Ejemplo 6 y análogos 1 a 5, o Ejemplo 7 y análogos 1-3, o Ejemplo 8 y análogo 1, o Ejemplo 9, o Ejemplo 10 y análogos 1 a 531 incluso son preferidos compuestos de la reivindicación 13, WO 03/000250 especialmente los compuestos específicamente descritos, tales como los compuestos 1 a 166, preferiblemente compuestos de los ejemplos 1 a 9, WO 03/024942 especialmente los compuestos específicamente descritos, tales compuestos 1 a 59, compuestos de la tabla 1 (1 a 68), compuestos de las reivindicaciones 6, 7, 8, 9, WO 03024965, especialmente los compuestos específicamente descritos, tales compuestos 1 a 54, WO 03002593 especialmente los compuestos específicamente descritos, tales compuestos, tabla 1 o de las reivindicaciones 2 a 15, WO 03037327 especialmente los compuestos descritos específicamente, tales compuestos de los ejemplos 1 a 209 WO 03/000250 especialmente los compuestos específicamente descritos, tales como los compuestos 1 a 166,

preferiblemente compuestos de los ejemplos 1 a 9, WO 03/024942 especialmente los compuestos específicamente descritos, tales compuestos 1 a 59, compuestos de la tabla 1 (1 a 68), compuestos de las reivindicaciones 6, 7, 8, 9, WO 03024965 especialmente los compuestos específicamente descritos, tales compuestos 1 a 54, WO 03002593 especialmente los compuestos específicamente descritos, tales compuestos tabla 1 o de las reivindicaciones 2 a 15, WO03037327 especialmente los compuestos específicamente descritos, tales compuestos de los ejemplos 1 a 209, WO 0238541, WO 0230890, solicitud U.S. serie No. 09/788.173 presentada el 16 de febrero de 2001 (expediente de abogado LA50) especialmente los ejemplos descritos, WO99/38501 especialmente los ejemplos descritos, WO99/46272 especialmente los ejemplos descritos y DE19616 486 A1 especialmente val-pyr, val-tiazolidida, isoleucil-tiazolidida, isoleucil-pirrolidida y sales de fumar de isoleucil-tiazolidida e isoleucil-pirrolidida, WO 0238541 especialmente los compuestos descritos específicamente, tales compuestos de los ejemplos 1 a 53, WO 03/002531 especialmente los compuestos descritos específicamente, preferiblemente los compuestos enumerados en las páginas 9 a 13, más preferiblemente los compuestos de ejemplos 1 a 46 e incluso compuesto preferido del ejemplo 9, Patente U.S. No. 6.395.767, preferiblemente compuesto de los ejemplos 1 a 109 más preferiblemente compuesto del ejemplo 60.

Inhibidores de DPP-IV preferidos adicionales incluyen los ejemplos específicos divulgados en las patentes de los Estados Unidos números 6124305 y US 6107317, solicitudes de patente internacionales, números de publicación WO 9819998, WO 95153 09 y WO 9818763; tales como 1-[2-[(5-eyanopiridin-2-il) aminoetilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina y (2S)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-2-pirrolidincarbonitrilo.

El documento WO 9819998 divulga las pirrolidinas N-(N'-glicil sustituido)-2-ciano, en particular 1-[2-[5-Cianopridin-2-il] amino]-etilamino] acetil-2-ciano- (S)- pirrolidina. Los compuestos preferidos descritos en WO03/002553 se enumeran en las páginas 9 a 11 y se incorporan en la presente solicitud como referencia. La aplicación de la patente publicada WO 0034241 y la patente publicada US 6110949 divulgan las pirrolidinas adamantil-amino-acetil-2-ciano N-sustituidas y pirrolidinas N-(glicil sustituido)-4-ciano respectivamente. Los inhibidores de DPP-IV de interés son especialmente aquellos citados en las reivindicaciones 1 a 4. En particular estas aplicaciones describen el compuesto 1-[[3-Hidroxi-1-adamantil) amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina (también conocido como LAF237).

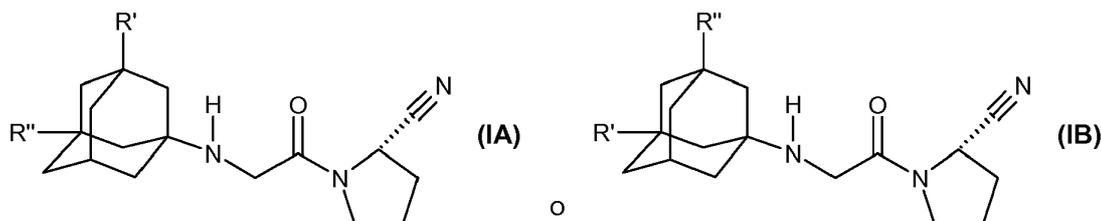
El documento WO 9515309 divulga amidas de aminoácido 2-cianopirrolidina como inhibidores de DPP-IV y el documento WO 9529691 divulga derivados de peptidilo de diésteres de ácidos alfa-aminoalquilfosfónicos, particularmente aquellos con prolina o estructuras relacionadas. Los inhibidores de DPP-IV de interés son especialmente los citados en las Tablas 1 a 8. En el documento WO 01/72290, los inhibidores de DPP-IV de interés son especialmente los citados en el ejemplo 1 y las reivindicaciones 1, 4 y 6. El documento WO 9310127 divulga ésteres de prolina borónica útiles como inhibidores de DPP-IV. Los inhibidores de DPP-IV de interés son especialmente los citados en los ejemplos 1 a 19. La solicitud de patente publicada WO 9925719 divulga sulfostina, un inhibidor de DPP-IV preparado mediante cultivo de un microorganismo de Streptomyces. El documento WO 9938501 divulga anillos heterocíclicos de 4 a 8 miembros N-sustituidos. Los inhibidores de DPP-IV de interés son especialmente los citados en las reivindicaciones 15 a 20.

El documento WO 9946272 divulga compuestos fosfóricos como inhibidores de DPP-IV. Los inhibidores de DPP-IV de interés son especialmente los citados en las reivindicaciones 1 a 23.

Otros inhibidores de DPP-IV preferidos son los compuestos de fórmula I, II o III divulgados en la solicitud de patente WO 03/057200 en la página 14 a 27. Los inhibidores de DPP-IV son los compuestos descritos específicamente en las páginas 28 y 29.

Las solicitudes de patente publicadas WO 9967278 y WO 9967279 divulgan profármacos de DPP-IV e inhibidores de la forma A-B-C donde C es bien sea un inhibidor estable o inestable de DPP-IV.

Los inhibidores de DPP-IV conocidos son compuestos de fórmula (IA) o (IB)



en donde

R' representa hidroxilo, alcoxi C₁-C₇, alcanoiloxi C₁-C₈ o R₅R₄N-CO-O-, donde R₄ y R₅ son independientemente alquilo C₁-C₇ o fenilo que no está sustituido o está sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógeno y trifluorometilo y donde R₄ es adicionalmente hidrógeno; o R₄ y R₅ juntos representan alquileno C₃-C₆; y

5 R"r epresenta hidrógeno, o

R' y R" representan independientemente alquilo C₁-C₇;

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

10 Estos compuestos inhibidores de DPP-IV de fórmula (I), (IA) o (IB) son conocidos y se describen en la Patente de Estados Unidos N° 6.166.063, expedida el 26 de diciembre de 2000 y el documento WO 01/52825. Se divulga especialmente (S)-1-{2-[5-cianopiridin-2il)amino]etil-aminoacetil}-2-ciano-pirrolidina o (S)-1-[(3-hidroxi-1 adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina (LAF237). Pueden existir en forma libre o en forma de sal de adición de ácido. Las sales farmacéuticamente aceptables, es decir, no tóxicas y fisiológicamente aceptables, son útiles, aunque también son útiles otras sales, por ejemplo, para aislar o purificar los compuestos. Aunque las sales de adición de ácido preferidas son los clorhidratos, también se pueden utilizar sales de ácido metanosulfónico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, láctico y acético.

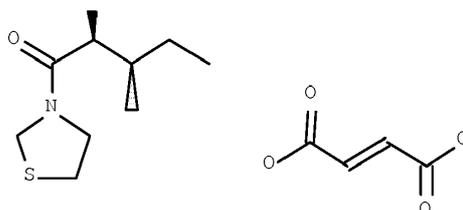
Los inhibidores de DPP-IV son los descritos por Mona Patel et al. (Expert Opinion Investig Drugs. 2003 Apr; 12 (4): 623-33) en el párrafo 5, especialmente P32/98, K-364, FE-999011, BDPX, NVP-DDP-728 y otros.

FE-999011 se describe en la solicitud de patente WO 95/15309 página 14, como compuesto No. 18.

20 Otro inhibidor es el compuesto BMS-477118 divulgado en la Patente de Estados Unidos N° 6.395.767 (compuesto del ejemplo 60) también conocido como (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxitriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1-oxoetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo, benzoato (1:1) como se representa en la Fórmula M de la solicitud de patente WO 2004/052850 en la página 2, y la base libre correspondiente, (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxitriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1-oxoetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo (M') y su monohidrato (M'') como se representa en la Fórmula M de la solicitud de patente WO 2004/052850 en la página 3.

25 Otro inhibidor es el compuesto GSK23A divulgado en WO 03/002531 (ejemplo 9) también conocido como clorhidrato de (2S,4S)-1-((2R)-2-Amino-3-[(4-metoxibencil)sulfonil]-3-metilbutanoil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo.

30 Otros inhibidores de DPP-IV se describen en la solicitud de patente internacional WO 02/076450 (especialmente los ejemplos 1 a 128) y por Wallace T. Ashton (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 859-863) especialmente el compuesto 1 y el compuestos enumerados en las tablas 1 y 2. P32/98 o P3298 (número CAS: 251572-86-8) también conocido como 3-[(2S,3S)-2-amino-3-metil-1-oxopentil]tiazolidina puede usarse como 3-[(2S,3S)-2-amino-3-metil-1-oxopentil]tiazolidina y mezcla de (2E)-2-butenodioato (2:1) tal como se muestra a continuación

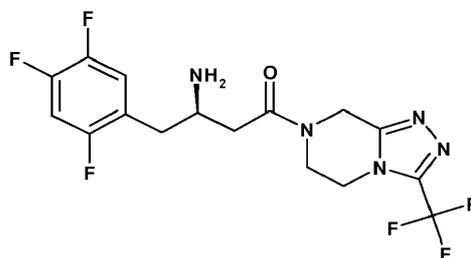


y se describe en el documento WO 99/61431 a nombre de Probiobdrug y también el compuesto P 93/01.

35 Otros inhibidores de DPP-IV son los compuestos divulgados en la solicitud de patente WO 02/083128 tal como en las reivindicaciones 1 a 5. Los inhibidores de DPP-IV son los compuestos específicamente descritos por los ejemplos 1 a 13 y las reivindicaciones 6 a 10.

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

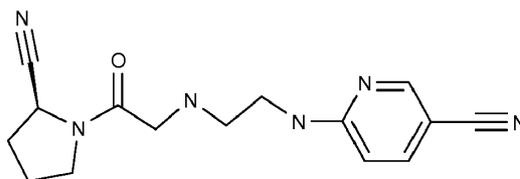
Otros inhibidores de DPP-IV se describen en la solicitud de patente WO 03/004498 especialmente los ejemplos 1 a 33 y el compuesto de la fórmula



MK-0431

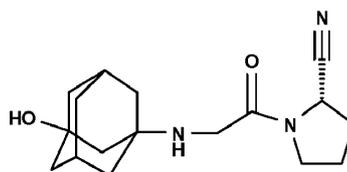
descrito por el ejemplo 7 y también conocido como MK-0431.

- 5 Los inhibidores de DPP-IV también se describen en la solicitud de patente WO 2004/037181 especialmente los ejemplos 1 a 33, los compuestos descritos en las reivindicaciones 3 a 5. Los inhibidores de DPP-IV son adamantil-amino-acetil-2-cianopirrolidinas N-sustituidas, N (glicil sustituido)-4-cianopirrolidinas, N-(N'-glicil sustituido) -2-cianopirrolidinas, N-aminoacil-tiazolidinas, N-aminoacil-pirrolidinas, L-alo-isoleucil-tiazolidina, L-treo-isoleucil-pirrolidina, y L-alo-isoleucilpirrolidina, 1-[2-[(5-cianopiridin-2-il) amino] etilamino] acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina y sus sales farmacéuticas. Otros inhibidores conocidos son dihidrocloruro de 1-{2-[(5-cianopiridin-2-il) amino] etilamino}acetil-2(S)-cianopirrolidina (DPP728), de fórmula



especialmente el dihidrocloruro de los mismos,

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



- 15 y L-treo-isoleucil-tiazolidina (código de compuesto de acuerdo con Probiobdrug: P32/98 como se describió anteriormente), MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(aminometil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolincarboxamida y 2-[[3-(aminometil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]oxi]acetamida y opcionalmente, en cualquier caso sales farmacéuticas de los mismos.

- 20 DPP728 y LAF237 se divulgan específicamente en el Ejemplo 3 del documento WO 98/19998 y en el Ejemplo 1 del documento WO 00/34241, respectivamente. El inhibidor de DPP-IV P32/98 (véase más arriba) se describe específicamente en Diabetes 1998, 47, 1253-1258. DPP728 y LAF237 pueden formularse como se describe en la página 20 del documento WO 98/19998 o en el documento WO 00/34241. Las formulaciones para la administración de LAF237 se describen en la solicitud provisional de los Estados Unidos N° 60/604274.

- 25 El inhibidor de DPP-IV LAF237, se puede administrar en forma pura enantioméricamente, por ejemplo, >98%, preferiblemente >99%; o junto con el enantiómero R, por ejemplo, en la forma racémica. Los rangos de dosificación anteriores se basan en los compuestos de fórmula (I), descartando la cantidad del enantiómero R.

- 30 En vista de su capacidad para inhibir DPP-IV, el inhibidor de DPP-IV LAF237 y sus correspondientes sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, son útiles en el tratamiento de las condiciones mediadas por la inhibición de DPP-IV. Basándose en lo anterior y los descubrimientos en literatura, se espera que LAF237 sea útil en el tratamiento de condiciones, tales como diabetes mellitus no-dependiente de la insulina, artritis, obesidad, trasplante alogénico y osteoporosis-calcitonina. Además, basándose en los papeles de los péptidos similares al glucagón, tales como GLP-1 y GLP-2, y su asociación con la inhibición de DPP-IV, se espera que LAF237 sea útil

por ejemplo, para producir un efecto sedante o ansiolítico, o para atenuar los cambios catabólicos pos-quirúrgicos y respuestas hormonales al estrés, o para reducir la mortalidad y morbilidad después del infarto de miocardio, o en el tratamiento de condiciones relacionadas con los efectos anteriores que pueden ser mediados por los niveles de GLP-1 y/o GLP-2.

- 5 Más específicamente, por ejemplo, el inhibidor de DPP-IV, y sus correspondientes sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, mejora la respuesta a la insulina temprana a un desafío de glucosa oral y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento diabetes mellitus no dependiente de la insulina.

10 El inhibidor de compuestos de DPP-IV, especialmente compuestos de fórmula IA o IB, son higroscópicos, presentan problemas de estabilidad, y no se puede comprimir inherentemente. Por consiguiente, existe una necesidad de proporcionar una composición de flujo libre y cohesiva, capaz de ser comprimida directamente en comprimidos fuertes con un aceptable perfil de disolución in vitro. Los comprimidos se pueden definir como formas farmacéuticas de dosificación sólida que contienen sustancias fármacos con o sin rellenos apropiados. Se producen por compresión o compactación de una formulación que contiene el ingrediente activo y ciertos excipientes seleccionados, para ayudar en el proceso y para mejorar las propiedades del producto. Los comprimidos pueden ser con recubrimiento o sin recubrimiento y se hacen a partir de polvo, materiales cristalinos. Ellos pueden incluir varios diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes y en muchos casos, colorantes. Los excipientes utilizados se clasifican de acuerdo con la función que realizan. Por ejemplo, un deslizante se puede utilizar para mejorar el flujo del polvo mezclado en la tolva y en la matriz del comprimido.

20 Se ha generalizado el uso de comprimidos desde los finales del siglo 19 y la mayoría de formas de dosificación farmacéuticas se comercializan como comprimidos. Las principales razones de la popularidad de los comprimidos como una forma de dosificación son la simplicidad, bajo coste y la velocidad de producción. Otras razones incluyen estabilidad del medicamento, la conveniencia de empaque, transporte y dispensación. Para el paciente o consumidor, los comprimidos ofrecen la conveniencia de administración, la facilidad de la dosificación exacta, compacidad, portabilidad, suavidad de sabor, facilidad de administración y elegante apariencia distintiva.

25 Los comprimidos pueden ser planos, con película o divididos en dos con recubrimiento edulcorado, grabados, de capas o liberación sostenida. Se pueden fabricar en una variedad de tamaños, formas y colores. Los comprimidos pueden ser ingeridos, masticados o disueltos en la cavidad bucal o debajo de la lengua. Pueden ser disueltos en agua para la aplicación local o tópica. Los comprimidos estériles normalmente se utilizan para soluciones parenterales y para implantación debajo de la piel.

30 Además de los ingredientes activos o terapéuticos, los comprimidos pueden contener un número de materiales inertes conocidos como excipientes. Pueden ser clasificados de acuerdo con el papel que juegan en el comprimido final. La composición primaria incluye un rellenedor, aglutinante, lubricante y deslizante. Otros excipientes que dan características físicas al acabado del comprimido son los agentes de coloración, y saborizantes en el caso de comprimidos masticables. Sin excipientes la mayoría de los fármacos e ingredientes farmacéuticos no se pueden comprimir directamente en comprimidos. Esto es en primer lugar debido al flujo pobre y las propiedades cohesivas de la mayoría de los fármacos. Por lo general, los excipientes se adicionan a una formulación para impartir buenas características de flujo y compresión al material que se comprime. Tales propiedades se imparten a estos excipientes a través de las etapas de pre-tratamiento, tales como granulación húmeda, pre-compresión, esferonización o cristalización de secado por atomización.

40 Los lubricantes se suelen adicionar para prevenir que los materiales de tableteo se adhieran a los punzones, para minimizar la fricción durante la compresión de los comprimidos, y para permitir la extracción de la tableta comprimida de la matriz. Tales lubricantes se incluyen comúnmente en la mezcla del comprimido final en cantidades por lo general menores del 1 % en peso.

45 Además, los comprimidos a menudo contienen diluentes que se adicionan para incrementar el peso de masa de la mezcla resultante en un tamaño práctico para la compresión. Esto es a menudo necesario cuando la dosis del fármaco es relativamente pequeña.

Otra clase de excipientes, utilizada comúnmente en comprimidos es los aglutinantes. Los aglutinantes son agentes, que imparten cualidades de cohesión al material en polvo. Los aglutinantes más usuales incluyen almidón, y azúcares, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa y lactosa.

50 Los desintegrantes a menudo se incluyen para asegurar que el comprimido tiene una velocidad de desintegración aceptable. Los desintegrantes típicos incluyen derivados del almidón y las sales de carboximetilcelulosa.

Otras características de excipientes deseables incluyen las siguientes:

- Alta-comprensabilidad para permitir comprimidos fuertes que hacen a las fuerzas de compresión bajas;

- Buenas propiedades de flujo que pueden mejorar el flujo de otros excipientes en la fórmula; y
- La cohesión (para prevenir la desintegración del comprimido durante el proceso, transporte y manipulación).

5 Existen tres procesos comercialmente importantes para fabricar comprimidos por compresión: granulación húmeda, compresión directa y granulación en seco (compactación con rodillo o pre-compresión). El método de preparación y tipo de excipientes se seleccionan para dar a la formulación del comprimido las características físicas deseadas que permiten la rápida compresión de los comprimidos. Después de la compresión, los comprimidos deben tener un número de atributos adicionales, tales como apariencia, dureza, capacidad de desintegración y un perfil de disolución aceptable. La elección de rellenos y otros excipientes dependerá de las propiedades químicas o físicas del fármaco, del comportamiento de la mezcla durante la elaboración y de las propiedades de los comprimidos 10 finales. Los estudios de preformulación se hacen para determinar la compatibilidad química y física del componente activo con los excipientes propuestos.

Las propiedades del fármaco, sus formas de dosificación y la economía de la operación determinarán la selección del mejor proceso para el tableado. Generalmente, tanto la granulación húmeda como la compresión directa se emplean en la elaboración de un comprimido.

15 El método de granulación en seco se puede utilizar cuando uno de los constituyentes, ya sea del fármaco o del diluyente, tiene suficientes propiedades cohesivas para ser tableado. El método consiste de la mezcla, pre-compresión de los ingredientes, el tamizado en seco, la lubricación y la compresión.

20 El método de granulación húmeda se emplea para convertir una mezcla de polvos en gránulos que tienen apropiadas propiedades cohesivas y de flujo para el tableado. El procedimiento consiste en mezclar los polvos en un mezclador apropiado seguido por la adición de la solución de granulado bajo cizalla de los polvos mezclados para obtener una granulación. La masa mojada luego se tamiza a través de un tamiz apropiado y se seca por secado de bandeja o secado por lecho fluidizado. De manera alterna, la masa húmeda se puede secar y pasar a través de un molino. El proceso completo incluye el pesaje, la mezcla de polvo seco, granulación húmeda, secado, molienda, lubricación de la mezcla y compresión.

25 En general, los polvos no tienen suficientes propiedades adhesivas o cohesivas para formar gránulos fuertes, duros. Usualmente se necesita, un aglutinante para unir las partículas de polvo juntas debido a las propiedades cohesivas pobres de la mayoría de los polvos. Los fármacos sensibles al calor y a la humedad usualmente no se pueden fabricar utilizando granulación húmeda. Los problemas son el gran número de etapas de elaboración y el tiempo de elaboración, debido a los costes de fabricación de nivel alto. También se ha conocido que la granulación húmeda 30 reduce la comprensibilidad de algunos excipientes farmacéuticos, tales como celulosa microcristalina.

35 La compresión directa se estima como un proceso relativamente rápido, donde los materiales en polvo se comprimen directamente, sin cambiar las propiedades físicas y químicas del fármaco. El ingrediente(s) activo(s), excipientes de compresión directa y otras sustancias auxiliares, tales como un deslizante y lubricante se mezclan en un mezclador móvil en v o equipos similares de cizalladura baja antes de que se comprima en los comprimidos. Este tipo de mezcla se considera que es esencial con el fin de preparar formas de dosificación "farmacéuticamente aceptables". Algunos investigadores farmacéuticos creen que la manera en la cual un lubricante se adiciona a una formulación se debe controlar cuidadosamente. Por consiguiente, los lubricantes se adicionan usualmente a una granulación por mezclado suave. También se cree que la mezcla prolongada de un lubricante con una granulación 40 puede afectar materialmente la dureza y el tiempo de desintegración de los comprimidos resultantes. La mezcla excesiva de lubricantes con los ingredientes granulados puede causar el aislamiento del agua del gránulo y reducir la dureza del comprimido o la fuerza de la tableta comprimida. Por estas razones, las condiciones de mezclado de cizallamiento altas no han sido utilizadas para preparar las formas de dosificación de compresión directa.

45 Las ventajas de la compresión directa incluyen uniformidad de la mezcla, pocas etapas de fabricación involucradas, i.e., el proceso completo involucra pesaje de polvos, la mezcla y compresión, por consiguiente menor coste; eliminación de calor y humedad, disociación de la primera partícula y estabilidad física.

50 Los fabricantes farmacéuticos prefieren emplear técnicas de compresión directa sobre los métodos de granulación húmeda o por vía seca, debido al tiempo de elaboración rápido y las ventajas de costes. Sin embargo, la compresión directa usualmente se limita a aquellas situaciones cuando el fármaco o ingrediente activo tiene las características físicas requeridas para formar comprimidos farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, uno o más excipientes deben a menudo ser combinados con el ingrediente activo antes de que el método de compresión directa se pueda utilizar ya que muchos ingredientes no tienen las propiedades necesarias. Dado que cada excipiente adicionado a la formulación aumenta el tamaño del comprimido del producto final, los fabricantes a menudo se limitan a utilizar el método de compresión directa en formulaciones que contienen una dosis baja del ingrediente activo por tableta comprimida.

Una forma sólida de dosificación que contiene un fármaco de dosis alta, i.e., el fármaco por sí mismo comprende una porción sustancial del peso comprimido total del comprimido, solo se podría comprimir directamente si el fármaco por sí mismo tiene suficientes características físicas, por ejemplo, cohesión, para los ingredientes que se comprimen directamente.

- 5 Por ejemplo, el inhibidor de DPP-IV por ejemplo los de fórmula (I) se considera un fármaco de dosis alta. La mayoría de formulaciones de comprimidos incluyen un rango de 70-85% en peso del inhibidor de DPP-IV por comprimido. Este fármaco de dosis alta, combinado con sus características físicas, más bien pobres, para la compresión directa, no ha permitido la compresión directa como un método para preparar el comprimido final. Además, los ingredientes activos tienen pobre estabilidad en la presencia de agua, otro factor que lucha contra el uso del método de
10 granulación húmeda.

- Otra limitación de la compresión directa como un método de fabricación de comprimidos es el potencial tamaño de los comprimidos por compresión. Si la cantidad de ingrediente activo es alta, un formulador farmacéutico puede elegir la granulación húmeda del ingrediente activo con otros excipientes que alcanzan un comprimido de tamaño aceptable con la cantidad deseada de ingrediente activo. La cantidad de relleno, aglutinante u otros excipientes
15 necesarios en la granulación húmeda, es menor que la requerida para la compresión directa, dado que el proceso de granulación húmeda contribuye hacia las propiedades físicas deseadas del comprimido.

La hidroxipropilmetilcelulosa ha sido utilizada en la industria farmacéutica como un excipiente de compresión directa para las formas sólidas de dosificación. La hidroxipropilmetilcelulosa es una celulosa procesada y controla la liberación del fármaco a partir de las formas sólidas de dosificación.

- 20 A pesar de las ventajas de la compresión directa, tales como tiempo de elaboración y coste reducido, la granulación húmeda se utiliza ampliamente en la industria para preparar formas sólidas de dosificación. La granulación húmeda es a menudo preferida sobre la compresión directa debido a que la granulación húmeda tiene una oportunidad mayor de superar cualquiera de los problemas asociados con las características físicas de varios ingredientes en la formulación. Este proporciona material que tiene las propiedades cohesivas requeridas y de flujo necesario para
25 obtener una forma sólida de dosificación aceptable.

- La popularidad de la granulación húmeda en comparación con la compresión directa se basa en al menos tres ventajas. Primero, la granulación húmeda proporciona el material que se comprime con propiedades de humectación mejoradas, particularmente en el caso de sustancias fármacos hidrófobas. La adición de excipientes hidrofílicos, hace la superficie del fármaco hidrófobo más hidrofílico, reduce los problemas de desintegración y disolución.
30 Segundo, el contenido de uniformidad de la forma sólida de dosificación generalmente se mejora con la granulación húmeda debido a que todos los gránulos usualmente contienen la misma cantidad de fármaco. Por último, se evita la segregación del fármaco(s) de los excipientes.

- La segregación podría ser un problema potencial con la compresión directa. El tamaño y forma de partículas que comprenden el granulado que se comprime se optimizan a través del proceso de granulación húmeda. Esto es
35 debido a que cuando un sólido seco se somete a granulación húmeda el aglutinante "aglutina" las partículas entre sí, de modo que se aglomeran en gránulos esféricos.

- A pesar de las ventajas ofrecidas por la granulación húmeda en general, debido a la inestabilidad de los compuestos en la presencia de agua, es deseable comprimir directamente los comprimidos que contienen altas dosis del inhibidor de DPP-IV, por ejemplo, como se define en la fórmula (I). Existe una necesidad en la industria para
40 técnicas y excipientes farmacéuticos que permitirán a los fabricantes preparar comprimidos de altas dosis del inhibidor de DPP-IV por compresión directa.

Es un objeto de la invención proporcionar un comprimido de LAF237 inhibidor de DPP-IV por compresión directa en la forma de dosificación unitaria que tenga un perfil de disolución aceptable, así como aceptables grados de dureza y resistencia al almacenamiento, así como un corto tiempo de desintegración.

- 45 Es otro objeto de la invención proporcionar un proceso para preparar un comprimido del inhibidor de DPP-IV por compresión, mediante compresión directa en la forma de dosificación unitaria.

- Además del ingrediente activo, el polvo para el tableteado contiene un número de materiales inertes conocidos como excipientes. Pueden ser clasificados de acuerdo con el papel que juegan en el comprimido final. La composición primaria incluye rellenos, aglutinantes o diluentes, lubricantes, desintegrantes y deslizantes. Otros excipientes que dan características físicas al acabado del comprimido, son los agentes de coloración, y saborizantes en el caso de comprimidos masticables. Por lo general, los excipientes se adicionan a una formulación para impartir buenas
50 características de flujo y compresión al material que se comprime.

La formulación de esta invención se define en la reivindicación 1 independiente y comprende los siguientes: el ingrediente activo el cual es el inhibidor del compuesto DPP-IV, los aglutinantes o diluentes que son la celulosa microcristalina y la lactosa, el desintegrante que es el glicolato sódico de almidón y el lubricante que es el estearato de magnesio.

- 5 El diluyente de celulosa microcristalina se fabrica mediante hidrólisis controlada de alfa-celulosa, obtenida como una pulpa a partir de materiales de plantas fibrosas, con soluciones ácidas minerales diluidas. Después de la hidrólisis, la hidrocélulosa se purifica por filtración y la suspensión acuosa se seca por atomización para formar partículas porosas, secas de una amplia distribución de tamaño. La celulosa microcristalina apropiada tendrá un tamaño de partícula medio de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 200 nm. La celulosa microcristalina es disponible de varios proveedores. La celulosa microcristalina apropiada incluye Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 103, Avicel PH 105 y Avicel PH 200, fabricada por FMC Corporation. Se prefiere particularmente en la práctica de esta invención el Avicel PH 102, que tiene el área superficial y estructura de poro más pequeños. Preferiblemente la celulosa microcristalina está presente en una formulación del comprimido en una cantidad de aproximadamente 30% a aproximadamente 35% en peso; incluso otro rango preferido de aproximadamente 30% a aproximadamente 32% en peso.

Otro diluyente es la lactosa. Preferiblemente, la lactosa se muele para que tenga un tamaño de partícula medio de entre aproximadamente 50 µm y aproximadamente 500 µm antes de la formulación. La lactosa está presente en la formulación del comprimido en una cantidad de aproximadamente 20% a 25% en peso.

- 20 El estearato de magnesio reduce la fricción entre la pared de la matriz y la mezcla del comprimido durante la compresión y la expulsión de los comprimidos. Esto ayuda a prevenir la adhesión de los comprimidos a los punzones y la matriz. El estearato de magnesio también ayuda en el flujo del polvo en la tolva y en la matriz. Tiene un tamaño de partícula que oscila de 450-550 micrones y un rango de densidad de 1.00-1.80 g/mL. Es estable y no polimeriza dentro de la mezcla de tableteado. El estearato de magnesio también se emplea en la formulación, en una cantidad de 0,1% a 2% en peso.

- 25 La composición como se describe anteriormente que comprende entre 20 y 120 mg de LAF237 preferiblemente entre 25 y 100mg de LAF237 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de este.

Más preferiblemente las composiciones descritas anteriormente comprenden dos diluentes seleccionados de celulosa microcristalina, tales como Avicel PH 102 y lactosa.

Incluso otra composición preferida es la siguiente:

- 30 (a) de 22% a 28% preferiblemente 24-26% en peso, sobre una base en peso seco del inhibidor de DPP-IV LAF237;
- (b) de 45% a 50% en peso, sobre una base en peso seco de una celulosa microcristalina farmacéuticamente aceptable;
- (c) de 20% a 25% en peso, sobre una base en peso seco de una lactosa farmacéuticamente aceptable;
- (d) de 1.5% a 2.5% en peso, sobre una base en peso seco de un glicolato sódico de almidón farmacéuticamente aceptable; y
- 35 (e) de 0.1 % a 2% en peso, sobre una base en peso seco de estearato de magnesio.

Todavía otra composición preferida es la siguiente:

- (a) de 24-26% en peso en base al peso seco del inhibidor de DPP-IV LAF237;
- (b) de aproximadamente 46% a aproximadamente 48% en peso sobre una base de peso seco de una celulosa microcristalina farmacéuticamente aceptable;
- 40 (c) de aproximadamente 23% a aproximadamente 24,5% en peso sobre una base de peso seco de una lactosa farmacéuticamente aceptable;
- (d) de 1,5% a 2,5% en peso en peso seco de un glicolato de almidón de sodio farmacéuticamente aceptable; y
- (e) de 0,1% a 2% en peso en base al peso seco de estearato de magnesio.

Los excipientes convencionales adicionales se pueden adicionar opcionalmente a las formulaciones descritas en este documento tales como los rellenos o portadores sólidos convencionales descritos anteriormente.

5 Las formulaciones descritas anteriormente, particularmente se adaptan para la producción de comprimidos farmacéuticos que son comprimidos por compresión directa, y proporcionan las necesarias características físicas, perfiles de disolución y de liberación del fármaco como se requieren por alguien de ordinaria destreza física en la técnica. Por consiguiente en una realización adicional, la presente invención considera el uso de cualquiera de las formulaciones descritas anteriormente, para la fabricación de comprimidos farmacéuticos, por compresión directa.

10 En particular los comprimidos obtenidos con las formulaciones descritas anteriormente especialmente cuando se procesa en la forma de comprimidos por compresión directa o los comprimidos por compresión directa descritos anteriormente, tienen problemas de muy baja friabilidad, muy buena fuerza de rompimiento, mejorada robustez de fabricación, relaciones óptimas del espesor del comprimido con el peso del comprimido (comprimidos por compresión directa), menos agua en la formulación especialmente del comprimido por compresión directa, buen tiempo de Desintegración Dispersión DT de acuerdo con la British Pharmacopoeia 1988, buena Calidad de Dispersión.

15 Esta presente invención de compresión directa del inhibidor de DPP-IV involucra la mezcla y compresión. La elección de grados de excipientes tuvo en consideración el tamaño de partícula mantenido dentro de un rango que permite la homogeneidad de la mezcla de polvo y la uniformidad de contenido del inhibidor de DPP-IV. Previene la segregación de polvos en la tolva durante la compresión directa. Las ventajas para utilizar estos excipientes son que imparten la comprensibilidad, cohesión y fluidez de la mezcla de polvos. Además, el uso de la compresión directa
20 proporciona un coste competitivo de la producción de la unidad, estabilidad de almacenamiento, elimina el calor y la humedad, permite la disociación de la primera partícula, estabilidad física y garantiza la uniformidad de tamaño de las partículas.

Las ventajas descritas de las composiciones reivindicadas también son muy útiles por ejemplo, para la compactación con rodillos o granulación húmeda o para llenar cápsulas.

25 En el desarrollo de las composiciones farmacéuticas descritas en este documento, el aplicante ha descubierto que el comprimido por compresión directa es particularmente ventajoso sí;

i) las partículas que comprenden el inhibidor de DPP-IV tienen una distribución del tamaño de partícula de entre 10 a 250 μm , y/o

30 ii) el contenido de agua del comprimido en menos del 10% después de 1 semana a 25°C y 60% humedad ambiental (RH), y/o

iii) la relación del espesor del comprimido con el peso del comprimido es de 0.002 a 0.06 mm/mg.

35 De esta manera, la presente invención se relaciona con un comprimido farmacéutico por compresión directa, que comprende un inhibidor de DPP-IV, en forma libre o en la forma de sal de adición de ácido, que tiene propiedades físicas que hacen que el tableteado en el comprimido farmacéutico por compresión directa improbable o muy difícil. El inhibidor de DPP-IV es LAF237.

De esta manera en una primera realización (a), la presente invención considera los comprimidos farmacéuticos por compresión directa, en donde la dispersión contiene partículas que consisten del inhibidor de DPP-IV LAF237, en forma libre o en la forma de sal de adición de ácido, y en donde al menos 80% y más preferiblemente 90% de la distribución del tamaño de partícula en el comprimido es menor de 250 μm o preferiblemente entre 10 a 250 μm .

40 En particular, la presente invención considera los comprimidos farmacéuticos por compresión directa, en donde la dispersión contiene partículas que consisten del inhibidor de DPP-IV LAF237, en forma libre o en la forma de sal de adición de ácido, y en donde al menos 25%, preferiblemente 35% y más preferiblemente 45% de la distribución del tamaño de partícula en el comprimido está entre 50 a 150 μm .

45 En una segunda realización (b), esta invención se relaciona con un comprimido farmacéutico por compresión directa en donde la dispersión contiene partículas que consisten del inhibidor de DPP-IV LAF237, en forma libre o en la forma de sal de adición de ácido, y en donde la relación del espesor del comprimido con el peso del comprimido es de 0.002 a 0.06 mm/mg preferiblemente de 0.01 a 0.03 mm/mg.

La combinación de la primera y segunda realización anterior (a) y (b), proporciona los comprimidos por compresión directa con buenas características de compactación.

ES 2 684 325 T3

De esta manera, esta invención se refiere también a un comprimido por compresión directa en donde la dispersión contiene partículas que consisten del inhibidor de DPP-IV LAF237, en forma libre o en la forma de sal de adición de ácido, y en donde;

5 i) al menos 80% y más preferiblemente 90% de la distribución del tamaño de partícula en el comprimido es menor de 250 μm o preferiblemente entre 10 a 250 μm , y

ii) la relación del espesor del comprimido con el peso del comprimido es de 0.002 a 0.06 mm/mg o de 0.01 a 0.03 mm/mg preferiblemente en donde;

i) al menos 25 %, preferiblemente 35% y más preferiblemente 45% de la distribución del tamaño de partícula en el comprimido está entre 50 a 150 μm , y

10 ii) la relación del espesor del comprimido con el peso del comprimido es de 0.002 a 0.06 mm/mg o de 0.01 a 0.03 mm/mg.

En una tercera realización, esta invención se relaciona con un comprimido farmacéutico por compresión directa en donde la dispersión contiene partículas que consisten del inhibidor de DPP-IV LAF237, en forma libre o en la forma de sal de adición de ácido, y en donde;

15 i) al menos 80% y más preferiblemente 90% de la distribución del tamaño de partícula en el comprimido es menor de 250 μm preferiblemente entre 10 a 250 μm ,

ii) el contenido de agua del comprimido es menor del 10% después de 1 semana a 25°C y 60% de HR, y

iii) la relación del espesor del comprimido con el peso del comprimido es de 0.002 a 0.06 mm/mg.

20 Preferiblemente esta invención se relaciona con un comprimido por compresión directa en donde la dispersión contiene partículas que consisten del inhibidor de DPP-IV LAF237, en forma libre o en la forma de sal de adición de ácido, y en donde;

i) al menos 25%, preferiblemente 35% y más preferiblemente 45% de la distribución del tamaño de partícula en el comprimido está entre 50 a 150 μm ,

ii) el contenido de agua del comprimido es menor del 10% después de 1 semana a 25°C y 60% de HR, y

25 iii) la relación del espesor del comprimido con el peso del comprimido es de 0.002 a 0.06 mm/mg.

Preferiblemente esta invención se relaciona con un comprimido por compresión directa en donde la dispersión contiene partículas que consisten del inhibidor de DPP-IV LAF237, en forma libre o en la forma de sal de adición de ácido, y en donde;

30 i) al menos 25%, preferiblemente 35% y más preferiblemente 45% de la distribución del tamaño de partícula en el comprimido está entre 50 a 150 μm ,

ii) el contenido de agua del comprimido es menor del 5% después de 1 semana a 25°C y 60% de HR, y

iii) la relación del espesor del comprimido con el peso del comprimido es de 0.002 a 0.06 mm/mg.

35 Preferiblemente esta invención se relaciona con un un comprimido por compresión directa en donde la dispersión contiene partículas que consisten del inhibidor de DPP-IV LAF237, en forma libre o en la forma de sal de adición de ácido, y en donde;

i) al menos 25%, preferiblemente 35% y más preferiblemente 45% de la distribución del tamaño de partícula en el comprimido es entre 50 a 150 μm ,

ii) el contenido de agua del comprimido es menor de 5% después de 1 semana a 25°C y 60% de HR, y

iii) la relación del espesor del comprimido con el peso del comprimido es de 0.01 a 0.03 mm/mg

40 Preferiblemente las partículas de LAF237 comprenden más del 70% del inhibidor de DPP-IV, más preferiblemente más del 90% o 95% y aún más preferiblemente más del 98% del inhibidor del DPP-IV.

Preferiblemente las partículas de LAF237 comprenden más del 70% del inhibidor de DPP-IV, más preferiblemente más del 90% o 95% y aún más preferiblemente más del 98% del inhibidor de DPP-IV.

Se ha descubierto que la seleccionada distribución del tamaño de partícula del inhibidor de DPP-IV LAF237 fue particularmente importante, para proporcionar la mejor compactación de los comprimidos.

- 5 En una realización preferida adicional, la distribución del tamaño de partícula de los excipientes seleccionados (b), (c) y/o (d) es similar a la distribución del tamaño de partícula de las partículas del inhibidor de DPP-IV LAF237.

El término "similar", significa que la distribución del tamaño de partícula del excipiente en el comprimido está entre 5 y 400 μm , o entre 10 y 300 μm , preferiblemente entre 10 a 250 μm .

- 10 Los excipientes preferidos con una distribución del tamaño de partícula adaptada se pueden seleccionar de por ejemplo, Handbook of Pharmaceutical Excipients (4th edition), Edited by Raymond C Rowe - Publisher: Science and Practice.

- 15 El tamaño de partícula del fármaco, tamaño de partículas de LAF237, se controla por la cristalización, secado y/o molienda/tamizado (ejemplos no limitantes se describen a continuación). El tamaño de partícula también se puede moler utilizando la compactación con rodillos y molienda/tamizado. La producción del tamaño de partícula correcto se conoce bien y se describe en la técnica, como en "Pharmaceutical dosage forms: volume 2, 2nd edition, Ed.: H.A.Lieberman, L.Lachman, J.B.Schwartz (Chapter 3: SIZE REDUCTION)".

Múltiples tamaños de partículas se han estudiado y se ha descubierto que el rango de tamaño específico descrito aquí, proporciona buenos resultados inesperados para la compactación directa.

La DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULAS se mide por difracción láser (norma internacional ISO 13320-1)

- 20 El contenido de agua del comprimido se puede determinar utilizando método de Pérdida por secado o método Karl-Fischer, que son métodos bien conocidos por alguien de habilidad en la técnica (por ejemplo, el contenido de agua se puede determinar por pérdida por secado por termogrametría). Tales métodos son bien conocidos y se describen en la técnica, como en cualquier texto de química analítica (J.A. Dean, Analytical Chemistry Handbook, Section 19, McGraw-Hill, New York, 1995) o por la publicación de la United State Pharmacopeia (USP) USP-NF (2004) que describe los estándares exigibles US Food and Drug Administration (FDA) ((2004 - USP - Chapter 921).
- 25

- 30 El espesor de la tableta se mide utilizando una regleta, calibrador vernier, un tornillo de calibre o cualquier método electrónico para medir dimensiones. Nosotros tomamos el espesor del comprimido en mm y se divide por el peso del comprimido en mg para conseguir la relación. Tales métodos son bien conocidos y se describen en la técnica, como en cualquier texto de química analítica o por la publicación de la United State Pharmacopeia (USP) USP-NF (2004), que describe los estándares exigibles US Food and Drug Administration (FDA).

Esta invención proporciona en particular un comprimido por compresión directa que es capaz de dispersar en agua dentro de un periodo de 5 a 15 minutos para proporcionar una dispersión que es capaz de pasar a través de una selección de tamiz con una apertura de malla de 710 μm de acuerdo con la prueba de la British Pharmacopeia definida aquí para los comprimidos dispersables.

- 35 Un comprimido de acuerdo con la invención, además de ser dispersable rápidamente en agua, tiene la ventaja añadida de que cumple con la prueba de la British Pharmacopeia (B.P.) para comprimidos dispersables con respecto a los tiempos de dispersión y calidad de dispersión (i.e. el paso a través de un tamiz de 710 μm).

Preferiblemente el tiempo de dispersión de un comprimido de acuerdo con la invención es menor de 15 minutos, más preferiblemente menos de 12 minutos y más preferiblemente menos de 10 minutos.

- 40 Otra ventaja de los comprimidos de acuerdo con la invención es que, debido a que una dispersión relativamente fina se forma, el comprimido tendrá un tiempo de disolución inferior y de esta manera el fármaco se puede absorber en la corriente sanguínea mucho más rápido. Adicionalmente los tiempos de dispersión rápidos y dispersiones relativamente finas obtenidas con los comprimidos de acuerdo con la invención también son ventajosos para comprimidos tragables. De esta manera los comprimidos de acuerdo con la invención se pueden presentar tanto para la dispersión en agua como también para tragar directamente. Aquellos comprimidos de acuerdo con la invención que se destinan al hinchamiento son preferiblemente con recubrimiento de película para ayudar a la deglución.
- 45

- 50 En otra realización la presente invención se relaciona con un comprimido por compresión directa con mejoradas velocidades de disolución (disolución del fármaco), en donde la dispersión contiene partículas, es decir, partículas de LAF237 que consisten de LAF237, en forma libre o en la forma de sal de adición de ácido, en donde al menos 80% y

más preferiblemente 90% de la distribución del tamaño de partícula en el comprimido está entre 10 a 250 μm , y en donde

i) 85 a 99.5 % del ingrediente activo se libera entre 0 y 10 minutos, y

ii) 90 a 99.5 % del ingrediente activo se libera entre 10 y 15 minutos,

5 preferiblemente en donde,

i) 88 a 99.5 % del ingrediente activo se libera entre 0 y 10 minutos, y

ii) 95 a 99.5 % del ingrediente activo se libera entre 10 y 15 minutos,

o preferiblemente

i) 89 a 94 % del ingrediente activo se libera entre 0 y 10 minutos, y

10 ii) 96 a 99 % del ingrediente activo se libera entre 10 y 15 minutos

El método de la paleta para medir la velocidad de disolución del fármaco (% de liberación) se emplea con 1000ml de HCl 0.01 N. Tales métodos son bien conocidos y se describen en la técnica, como en cualquier texto de química analítica o por la publicación de la United State Pharmacopeia (USP) USP-NF (2004 - Chapter 711) que describe los estándares exigibles para US Food and Drug Administration (FDA).

15 La invención también proporciona un proceso para preparar un comprimido del inhibidor de DPP-IV por compresión en forma de dosificación unitaria, en donde;

i) al menos 80% y más preferiblemente 90% de las partículas que consisten del inhibidor de DPP-IV LAF237, en forma libre o en la forma de sal de adición de ácido, en el comprimido tienen una distribución del tamaño de partícula de entre 10 a 250 μm ,

20 ii) el contenido de agua del comprimido es menor de 10% después de 1 semana a 25°C y 60% de HR, y

iii) la relación del espesor del comprimido con el peso del comprimido es de 0.002 a 0.06 mm

que comprende:

25 (a) mezclar como un % en peso, sobre una base en peso seco los componentes como se definen en las reivindicaciones para formar una formulación de inhibidor de DPP-IV en forma de un polvo de formación de comprimidos, capaz de comprimirse directamente en un comprimido; y

(b) comprimir la formulación preparada durante la etapa (a) para formar el comprimido inhibidor de DPP-IV comprimido en forma de dosificación unitaria.

La invención también proporciona un proceso para preparar un comprimido inhibidor de DPP-IV comprimido en forma de dosificación unitaria que comprende:

30 (a) mezclar como un % en peso, sobre una base en peso seco los componentes como se define en las reivindicaciones para formar una formulación del inhibidor de DPP-IV en la forma de un polvo para el tableteado, capaz de ser comprimido directamente en un comprimido; y

(b) compresión de la formulación preparada durante la etapa (a) para formar el comprimido del inhibidor de DPP-IV por compresión, en forma de dosificación unitaria.

35 Antes de la compresión de la etapa (b) una etapa de tamizado preferiblemente se aplica a la formulación para desagregación básica i.e. para conseguir liberar de cualquier aglomerado/apelmazado.

40 En otro aspecto, la presente invención se refiere a el uso de los comprimidos por compresión directa descritos aquí para el tratamiento de condiciones, tales como diabetes mellitus no-dependiente de la insulina, artritis, obesidad, trasplante alogénico, osteoporosis-calcitonina, Falla Cardíaca, Metabolismo de la Glucosa Deteriorada), IGT (Tolerancia de la Glucosa Deteriorada), enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer y Parkinson, regulación de la hiperlipidemia, regulación de las condiciones asociadas con la hiperlipidemia o para

5 niveles bajos de VLDL, LDL y Lp(a), enfermedades cardiovascular o renal por ejemplo, cardiomiopatía diabética, hipertrofia ventricular izquierda o derecha, engrosamiento médico hipertrófico en arterias y/o en arterias grandes, hipertrofia de la vasculatura meséntrica, hipertrofia mesangial, desórdenes neurodegenerativos y desórdenes cognitivos, para producir un efecto sedativo o ansiolítico, para atenuar los cambios catabólicos pos-quirúrgicos y las respuestas hormonales al estrés, para reducir la mortalidad y morbilidad después de infarto de miocardio, el tratamiento de condiciones relacionadas con los efectos anteriores que pueden ser mediados por los niveles de GLP-1 y/o GLP-2.

Esta invención además se ilustra por los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1 (no de acuerdo con la invención)

10 Para preparar el tamaño del comprimido de 25 mg (comprimido por compresión directa), un tamaño de lote de 7 kg se prepara utilizando las cantidades correspondientes a las siguientes por unidad: 25 mg por unidad del compuesto 1-[3-hidroxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidina- 2(S)-carbonitrilo, se mezcla con 35.1 mg de celulosa microcristalina, 17.5 mg de lactosa anhidra y 1.6 mg de glicolato sódico de almidón. Los ingredientes se pre-mezclan
 15 se homogeniza otra vez en el mezclador de depósito, a continuación se adiciona la cantidad necesaria del estearato de magnesio para producir el 0.8 mg de estearato de magnesio por tamaño del comprimido de 25 mg. La mezcla en cada etapa se conduce a aproximadamente 150-450 rotaciones, para asegurar la homogeneidad de la mezcla. Después de la mezcla otra vez en el mezclador de depósito, la mezcla se puede tabletear en una máquina de tableteado convencional. El peso individual del comprimido para el comprimido de 25 mg es 80 mg. Los comprimidos
 20 que tienen 50 mg del ingrediente activo pesaron 160 mg, y comprimidos de 100 mg del ingrediente activo pesaron 320 mg, respectivamente. La mezcla es un polvo que tiene excelente comprensabilidad en el tamaño del comprimido deseado.

Ejemplo 2

25 El mismo proceso como se describe anteriormente en el ejemplo 1, se puede aplicar para producir el comprimido de 50 mg preferido descrito anteriormente (comprimido directamente).

Componentes	Composición unidad (mg)	por Cantidad por lote (kg)
Sustancia fármaco LAF 237	50.00	65.0
Celulosa microcristalina, PH102 (Ph.Eur., NF)	95.68	124.38
Lactosa anhidra DT (USP, Ph.Eur.)	47.82	62.17
Glicolato sódico de almidón (USP, Ph.Eur.)	4.00	5.2
Estearato de magnesio (Ph.Eur, NF)	2.50	3.25
Peso total, por comprimido o por lote	200.0	260.0

Ejemplo 3: Los comprimidos preparados de acuerdo con la Descripción y los ejemplos anteriores se pueden probar de la siguiente manera.

Métodos de Evaluación del Comprimido

- 30 1. Peso promedio del comprimido. Veinte comprimidos se pesan en una balanza analítica y el peso promedio del comprimido se calcula.
2. La fuerza de rompimiento del comprimido (kilo unión-kp). 5 comprimidos se probaron individualmente utilizando un probador de fuerza de trituración Schleuniger, y la media de la fuerza de rompimiento se calcula.
- 35 3. Friabilidad (% de pérdida). 10 comprimidos, pesados exactamente, se someten a una prueba de friabilidad de 10 minutos utilizando un Friabilador Roche. A los comprimidos se les retira el polvo, se vuelven a pesar, y la pérdida de peso debido a la friabilidad se calcula como un porcentaje del peso inicial.
4. Tiempo de Desintegración Dispersión DT (La prueba para los comprimidos dispersables definida en la British Pharmacopoeia, 1988, Volume II, página 895 - BP 1988). 6 comprimidos se prueban de acuerdo con la prueba de la

BP definida anteriormente (sin discos) para comprimidos dispersables. Dicha prueba utiliza agua a una temperatura de 19°- 21° C.

- 5 5. Calidad de dispersión. De acuerdo con la prueba de uniformidad de dispersión de BP para comprimidos dispersables (BP 1988 Volumen II página 895), dos comprimidos se colocaron en 100 ml de agua a 19°-21°C. y se dejan dispersar.

Métodos de Evaluación del Gránulo

1. Pérdida por Secado (LOD). El contenido de humedad residual del gránulo (LOD) se puede determinar en una muestra de 3-4 g utilizando un analizador de humedad Computrac puesto a 90° C. operado de acuerdo con el procedimiento del fabricante.
- 10 2. Diámetro Medio del Peso (WMD). Una muestra de 10 g de gránulo se tamiza por 2 minutos a un pulso apropiado y amplitudes de tamizado en un tamizador sónico Allen Bradley de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se emplean tamices de 300 µm, 250 µm, 200 µm, 150 µm, 100 µm, 53 µm y 40 µm. El WMD se calcula la distribución del tamaño utilizando un programa de ordenador, a partir del porcentaje acumulativo del tamaño reducido.

Ejemplo 4:

- 15 Robustez de la fabricación Mejorada

Una evaluación preliminar de la compactibilidad se lleva a cabo en una prensa Carver utilizando diferentes formulaciones así como mezclas binarias de LAF 237 con diferentes excipientes por ejemplo, celulosa microcristalina (Avicel PH102).

- 20 Los datos demuestran que nuestras composiciones reivindicadas en las que se comprime con niveles incrementados de presión (fuerza de compresión) muestran un aumento sustancialmente útil en la fuerza del comprimido. En particular por ejemplo, la mezcla de LAF237 y Avicel, muestra un aumento sustancialmente útil en la fuerza del comprimido. Estos resultados indican que a partir del punto de vista de compactibilidad la celulosa microcristalina por ejemplo, el Avicel sería un excipiente preferido para ser combinado con LAF237. Con un incremento en la presión (fuerza de compresión) nuestras formulaciones reivindicadas y los rangos seleccionados muestran un aumento sustancialmente útil en la fuerza del comprimido.
- 25

Un estudio de compactibilidad (D. Becker, comunicación personal) se lleva a cabo en una prensa de estación única Korsch, instrumentada con sensores de fuerza y de desplazamiento en ambos punzones superior e inferior.

- 30 Una indicación clara se ofrece de estos datos que los comprimidos de LAF237 es muy probable que tengan una dureza pobre del comprimido/resistencia al aplastamiento, a menos que se diluya utilizando suficiente relleno con excelente compactibilidad. Nuestras formulaciones reivindicadas y los rangos seleccionados particularmente se adaptan para proporcionar la compactibilidad necesaria. La celulosa microcristalina por ejemplo, Avicel es una buena opción para un relleno en este sentido.

Ejemplo 5: Friabilidad

- 35 La evaluación se lleva a cabo utilizando una prensa Beta Manesty en 6 diferentes configuraciones: configuraciones de la velocidad de tensión de 66-90 rpm (63,000-86,000 TPH) y fuerza de 7.5-15 kN. Las pruebas utilizan la herramienta de borde biselado cara plana (FFBE) de 9 mm de diámetro para comprimidos de 250 mg y 10 mm de diámetro para comprimidos de 310 mg (otros diámetros se emplean dependiendo del peso del comprimido probado). Los pesos totales del comprimido se seleccionaron de modo que ambos comprimidos FFBE de 9 y 10 mm, tendrían 100 mg de LAF237 y espesor idéntico del comprimido. La friabilidad, el perfil de Compresión, el perfil de velocidad de Tensión y la variación en Peso son los resultados medidos. El diseño del estudio y los resultados de friabilidad obtenidos del estudio se emplean para determinar las variables (distribución del tamaño de partícula en la formulación, peso del comprimido, espesor del comprimido y peso, contenido de agua en el comprimido etc) que afectan el resultado de dureza.
- 40

Ejemplo 6: Estrés mecánico (distribución del tamaño de partícula)

- 45 El material en el rango deseado de tamaño de partícula, se puede producir a partir de cualquier forma de vildagliptina por ejemplo, vildagliptina amorfa, por estrés mecánico. Este estrés se puede medir por impacta, cizalla o compresión. En la mayoría de equipos de molienda comercialmente disponibles de una combinación de estos principios se produce. Para la vildagliptina preferiblemente un impacto mecánico o molino jet se emplea.

ES 2 684 325 T3

El molino de impacto mecánico más preferido se puede equipar con diferentes clases de batidoras, zarandas, revestimientos o con placas pin. Para nuestro proceso preferiblemente se emplea un molino de impacto con batidora enchapada y una zaranda de rendija 5 * 2.5 cm. La velocidad de impacto debería ser variable entre 20 y 100 m/s (como velocidad periférica) para adaptarse a cualquier variación lote a lote. En nuestro caso se emplea, una

5 velocidad periférica de la batidora de aproximadamente 40 - 50 m/s.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido farmacéutico por compresión directa, en el que el comprimido comprende:
 - a) de 22% a 28% en peso sobre una base de peso seco de un inhibidor de DPP-IV que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;
 - 5 b) de 45% a 50% en peso sobre una base de peso seco de una celulosa microcristalina farmacéuticamente aceptable;
 - c) de 20% a 25% en peso sobre una base de peso seco de una lactosa farmacéuticamente aceptable;
 - d) de 1,5% a 2,5% en peso sobre una base de peso seco de un glicolato de almidón de sodio farmacéuticamente aceptable; y
 - 10 e) de 0,1% a 2% en peso sobre una base de peso seco de estearato de magnesio;

en donde la dispersión contiene partículas que comprenden dicho inhibidor de DPP-IV que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido, y en donde al menos 80% de la distribución del tamaño de partícula de las partículas que comprenden (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido en el comprimido está

 - 15 entre 10 µm y 250 µm, como se determina por difracción láser.
2. Un comprimido farmacéutico por compresión directa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación de grosor del comprimido al peso del comprimido es de 0,002 a 0,06 mm/mg.
 3. Un comprimido farmacéutico por compresión directa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la relación de grosor del comprimido al peso del comprimido es de 0,01 a 0,03 mm/mg.
 - 20 4. Un comprimido farmacéutico por compresión directa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde al menos el 25% de la distribución del tamaño de partícula de las partículas que comprenden (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido en el comprimido está entre 50 µm y 150 µm, como se determina por difracción láser.
 - 25 5. Un comprimido farmacéutico por compresión directa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde al menos 35% de la distribución del tamaño de partícula de las partículas que comprenden (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido en el comprimido está entre 50 µm y 150 µm, como se determina por difracción láser.
 - 30 6. Un comprimido farmacéutico por compresión directa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde al menos el 45% de la distribución del tamaño de partícula de las partículas que comprenden (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido en el comprimido está entre 50 µm y 150 µm, como se determina por difracción láser.
 7. Un comprimido farmacéutico por compresión directa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde el contenido de agua del comprimido es inferior al 5% después de 1 semana a 25°C y 60% de HR.
 8. Un comprimido farmacéutico por compresión directa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
 - 35 i) entre 0 y 10 minutos se libera del 85% al 99.5% del ingrediente activo, y
 - ii) entre 10 y 15 minutos se libera del 90% al 99.5% del ingrediente activo.
 9. Un comprimido farmacéutico por compresión directa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la distribución del tamaño de partícula de los excipientes farmacéuticos en el comprimido está entre 5 y 400 µm, preferiblemente entre 10 y 250 µm, como se determina por difracción láser.
 - 40 10. Procedimiento para preparar un comprimido por compresión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en forma de dosificación unitaria, que comprende:
 - a) mezcla como % en peso sobre una base de peso seco:

ES 2 684 325 T3

- i) 22% a 28% en peso sobre una base de peso seco de un inhibidor de DPP-IV que es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;
 - ii) 45% a 50% en peso sobre una base de peso seco de una celulosa microcristalina farmacéuticamente aceptable;
 - iii) 20% a 25% en peso sobre una base de peso seco de una lactosa farmacéuticamente aceptable;
- 5 iv) 1,5% a 2,5% en peso sobre una base de peso seco de un glicolato de almidón de sodio farmacéuticamente aceptable; y
- v) de 0,1% a 2% en peso sobre una base de peso seco de estearato de magnesio;
- para formar una formulación de DPP-IV en forma de un polvo de comprimidos, capaz de comprimirse en un comprimido; y
- 10 b) comprimir la formulación preparada durante la etapa a) para formar el comprimido inhibidor de DPP-IV por compresión en forma de dosificación unitaria.