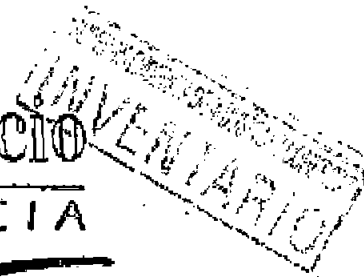




Organización y
Digitalización CSA Ltda



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-31048

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: FORMULACION NOVEDOSA

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: A61K31/155 // A61K9/20
A61K31/40 // A61K9/48 // A61P3/10 // A61K31/4439.

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 28 de Marzo de 2008

P2008/000043

SS

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000043

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: NOVARTIS AGDirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel,Nacionalidad o Domicilio: SuizaLugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,

Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER PAGINA ADJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/037198Fecha Septiembre 25, 2006Publicación Internacional No. WO2007/041053Fecha Abril 12, 2007

6

Título (54) FORMULACION NOVEDOSA

Clasificación Internacional (51)

A61K31/155 // A61K9/20 // A61K31/40
A61K9/48 // A61P3/10 // A61K31/4439

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Septiembre 29, 2005

(31) Número de Solicitud

60/722,624

9

Comprobante de pago No. 08-22,453Fecha Marzo 13 de 2008

0

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 07-105207

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

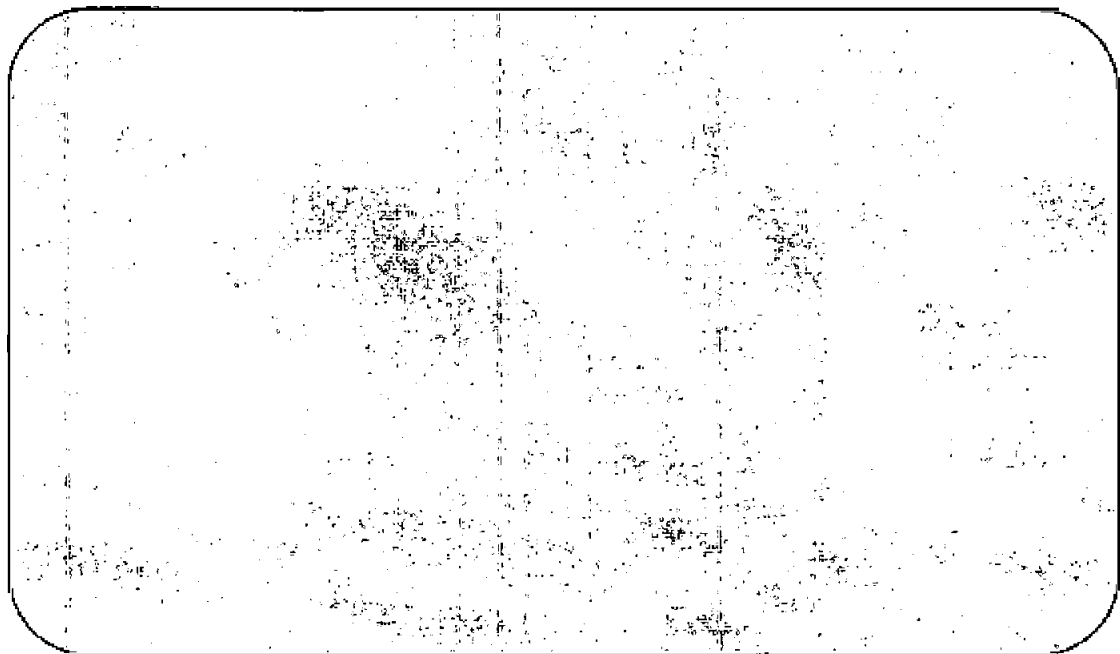
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:



2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: [Signature]
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2006/037198

- 1- **YATINDRA JOSHI**,
38 Walker Drive,
Princeton, NJ 08540
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
2. **JAMES KOWALSKI**,
3727 Symes Drive,
Belle Mead, NJ 08502
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
3. **JAY PARTHIBAN LAKSHMAN**,
215 Vista drive, Cedar Knolls,
NJ 07927
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
4. **ALAN EDWARD ROYCE**,
Rr 4 Box 9LE, Saylorsburg,
PA 18353
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
5. **WEI-QIN TONG**,
1 Wellington Drive,
Basking Ridge, NJ 07920
Estados Unidos
Nacionalidad: India
6. **MADHAV VASANTHAVADA**,
15 Minuteman Court, Basking
Ridge, NJ 07920
Estados Unidos
Nacionalidad: India

62

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176009-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-031048- -00000-0000

ECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 22,453
ECHA : MARZO 13 DE 2008

Fecha: 2008-03-28 17:29:24 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eje 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 208

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106985	12/03/2008	798,000.00
LARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106994	12/03/2008	1,296,000.00

***** CONCEPTO *****

ANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	501,000.00

ON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

ECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Stachelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA RI
Licencia 376 1998

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346


Traductor Oficial:
JORGE E. SIERRA
Licencia 376-1003 M

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahí
Jacqueline Chaparrí
José Luis Landolfi
Félix Mendez
Simón Salas

Of. Com.
Guillermo Chahí
Graciela Mel

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel./ Switzerland

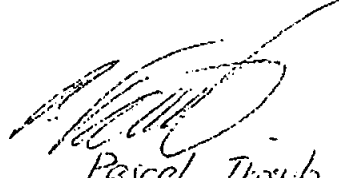
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other Intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Letras Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad, País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica

Pascal Thirub

9

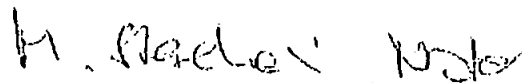
Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

10

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *Heidi Fischer*

3. in his/her function as *Mayor*

4. and certified by the seal of the *Commune*

Certified 30. Aug. 2006

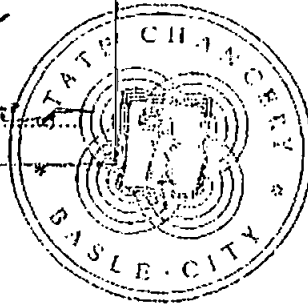
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *2006/10184*

9. Seal/stamp: 10. Signature: *Fischer*

Heidi Fischer



APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: KELLY ANN STRITENBERGER
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
4. CERTIFICADO CON EL SELLO DE: KELLY ANN STRITENBERGER,
NOTARIO
PÚBLICO

CERTIFICO

5. EN NEW JERSEY
6. EL 5 DE MARZO DE 2008
7. POR: R. David Rousseau, TESORERO DE NEW JERSEY
8. No. A319404
9. SELLO: DEL ESTADO DE NEW JERSEY
10. FIRMA: (ILEGIBLE)

S

TESTIFICACION

Yo certifico por medio del presente que esta es una copia fiel y verdadera de la CESION original de los inventores a NOVARTIS AG, de una patente titulada, "**NUEVA FORMULACIÓN**", habiendo sido ejecutada dicha cesión por los siguientes inventores:

(1) Yatindra JOSHI	Firmado el 11 de Septiembre de 2006
(2) James KOWALSKI	Firmado el 7 de Septiembre de 2006
(3) Jay Parthiban LAKSHMAN	Firmado el 7 de Septiembre de 2006
(4) Alan Edward ROYCE	Firmado el 7 de Septiembre de 2006
(5) Wei-Qin TONG	Firmado el 7 de Septiembre de 2006
(6) Madhav VASANTAVADA	Firmado el 11 de Septiembre de 2006.

Fecha: Marzo 3 de 2008.

(Firma) Norma Gallina.
Firma debidamente autorizada

RECONOCIMIENTO

Estado de NEW JERSEY)

Condado de MORRIS)

En este día 3 de Marzo de 2008, se presentó personalmente ante mi Linda Adams sabiendo, y sabiéndolo yo ser la misma persona descrita en este documento y quien ejecutó el anterior instrumento, y reconoce que el (ella) ejecutó el mismo, por su propia voluntad con los propósitos expuestos.

Notario Público

Sello del Notario
KELLY ANN STRITENBERGER
Notario Público – New Jersey
"Mi comisión expira el 26 de enero de 2012"

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

- (1) Yatindra JOSHI
- (2) James KOWALSKI
- (3) Jay Parthiban LAKSHMAN
- (4) Alan Edward ROYCE
- (5) Wei-Qin TONG
- (6) Madhav VASANTAVADA

Domiciliados respectivamente en :

- (1) 38 Walker Drive, Princeton, NJ 08540, Estados Unidos de América
- (2) 3727 Symes Drive, Belle Mead, NJ 08502, Estados Unidos de América
- (3) 215 Vista Drive, Cedar Knolls, NJ 07927, Estados Unidos de América
- (4) RR 4 Box 9LE, Saylorsburg, PA 18353, Estados Unidos de América
- (5) 1 Wellington Drive, Basking Ridge, NJ 07920, Estados Unidos de América
- (6) 15 Minuteman Court, Basking Ridge, NJ 07920, Estados Unidos de América.

Por medio de la presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para todos los países del mundo, excepto Austria, y Novartis Pharma GmbH, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria de Bruner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GmbH, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

NUEVA FORMULACIÓN

Y presentada en La Oficina de Patentes y Marcas Registradas de Los Estados Unidos el _____, 20____, y de acuerdo con la solicitud numero _____*
Presentada* en el RO/US el **25 Septiembre de 2006**, y de acuerdo con la solicitud de Patente Internacional **PCT/ US2006/037198 ***, (2) dicha solicitud de patente(s) identificadas en (1), (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional identificada en (1), (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la(s) solicitud(es) de Patentes Provisionales o no provisionales presentada(s) en la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de Los Estados Unidos de América el **29 de Septiembre de 2005** y de acuerdo con la solicitud numero **60/722,624**, (5) por todas las solicitudes de Patentes, todos los derechos de prioridad basados en la solicitud de Patente en Los Estados Unidos en (4) en todos los países y regiones bajo la Convención de París para la Protección de la Propiedad Industrial, La Convención Inter-Americana relacionada a las invenciones, Patentes, Diseños, y Modelos Industriales, y todos los demás acuerdos

Caso de Patente: 34540

4

internacionales a los cuales Los Estados Unidos ahora es o mas adelante se adhiera y, si la solicitud de Patente en los Estados Unidos identificada en(4) es una solicitud de Patente provisional, bajo 35 USC 119(e) (Incluyendo el derecho a presentar solicitud de Patente en dichos inventos y descubrimientos en nombre de los ASIGNADOS o sus designados o en nuestros nombres, a su elección y de acuerdo con las leyes aplicables en todos los países y regiones), (6) todas las continuaciones y divisiones de cualquier solicitud de de Patente en Los Estados Unidos o solicitud de Patente Internacional designada en Los Estados Unidos e identificada en (1) y cualquier solicitud de Patente dentro de la oportunidad de (4) (incluyendo como tal, sin limites de continuaciones de continuaciones de divisiones), ((2)-(4) y (6) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (7) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (8) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (9) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, registros, confirmaciones y certificados de importación y certificados de re reexaminación, expedidos para dichas patentes y certificados de protección basados en dichas patentes y solicitudes para tales re otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de re-exanimación y certificados de protección, así mismo para ser conservada y disfrutada por dichos CESIONARIOS y sus sucesores, asignados y representantes legales, en su totalidad por dichas patentes, registros, confirmaciones, certificados de importación, certificados de reexaminación, certificados suplementarios de protección, re otorgamientos, renovaciones y extensiones que puedan ser expedidas, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo haríamos si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

Caso de Patente: 34540

5

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el número de la solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, (i) al requerirse y a expensas del CESIONARIO o sus sucesores asignados o representantes legales, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios y descables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de reexaminación, certificados de protección adicional dentro del alcance de (8) y (9) a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable en la Oficina de Patentes u otra Oficina o Agencia para la Propiedad Intelectual o similar de cualquier país o región, (ii) al requerirse, pero a expensas del CESIONARIO o de sus sucesores, asignados, o representantes legales ejecutaremos todas las solicitudes adicionales de Patente dentro del alcance de (3), (4) y (6) y todas las solicitudes dentro del alcance de (8) o (9) y (iii) y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 11 de Septiembre de 2006.

_____, (firma ilegible) L.S.

Yatindra JOSHI

RECONOCIMIENTO

Estado de NEW JERSEY)

Condado de MORRIS)

En este día 11 de Septiembre de 2006, se presentó personalmente ante mi Yatindra JOSHI sabiendo, y sabiéndolo yo ser la misma persona descrita en este documento y quien ejecutó el anterior instrumento, y reconoco que el (ella) ejecutó el mismo, por su propia voluntad con los propósitos expuestos.

MAUREEN C. McGEE
Notario Público

Sello del Notario
Cuya Comisión expira el 23 de enero de 2010

Ejecutado el 7 de Septiembre de 2006.
_____. (firma ilegible) L.S.
James KOWALSKI

RECONOCIMIENTO

Estado de NEW JERSEY)

Condado de MORRIS)

En este día 7 de Septiembre de 2006, se presentó personalmente ante mi James KOWALSKI sabiendo, y sabiéndolo yo ser la misma persona descrita en este documento y quien ejecutó el anterior instrumento, y reconoce que el (ella) ejecutó el mismo, por su propia voluntad con los propósitos expuestos.

MAUREEN C. McGEE
Notario Público

Sello del Notario
Cuya Comisión expira el 23 de enero de 2010

Ejecutado el 7 de Septiembre de 2006.
_____, (firma ilegible) L.S.
Jay Parthiban LAKSHMAN

RECONOCIMIENTO

Estado de NEW JERSEY)

Condado de MORRIS)

En este día 7 de Septiembre de 2006, se presentó personalmente ante mí Jay Parthiban LAKSHMAN sabiendo, y sabiéndolo yo ser la misma persona descrita en este documento y quien ejecutó el anterior instrumento, y reconoce que el (ella) ejecutó el mismo, por su propia voluntad con los propósitos expuestos.

MAUREEN C. McGEE
Notario Público

Sello del Notario
Cuya Comisión expira el 23 de enero de 2010

Caso de Patente: 34540

7

Ejecutado el 7 de Septiembre de 2006.
_____, (firma ilegible) L.S.
Alan Edgard ROYCE

RECONOCIMIENTO

Estado de NEW JERSEY)

Condado de MORRIS)

En este día 7 de Septiembre de 2006, se presentó personalmente ante mi Alan Edgard ROYCE sabiendo, y sabiéndolo yo ser la misma persona descrita en este documento y quien ejecutó el anterior instrumento, y reconoce que el (ella) ejecutó el mismo, por su propia voluntad con los propósitos expuestos.

MAUREEN C. McGEE
Notario Público

Sello del Notario
Cuya Comisión expira el 23 de enero de 2010

Ejecutado el 7 de Septiembre de 2006.
_____, (firma ilegible) L.S.
Wei-Qin TONG

RECONOCIMIENTO

Estado de NEW JERSEY)

Condado de MORRIS)

En este día 7 de Septiembre de 2006, se presentó personalmente ante mi Wei-Qin TONG sabiendo, y sabiéndolo yo ser la misma persona descrita en este documento y quien ejecutó el anterior instrumento, y reconoce que el (ella) ejecutó el mismo, por su propia voluntad con los propósitos expuestos.

MAUREEN C. McGEE
Notario Público

Sello del Notario
Cuya Comisión expira el 23 de enero de 2010

Ejecutado el 11 de Septiembre de 2006.
(firma ilegible) L.S.
Madhav VASANTHAVADA

RECONOCIMIENTO

Estado de NEW JERSEY)

Condado de MORRIS)

En este día 11 de Septiembre de 2006, se presentó personalmente ante mí Madhav VASANTHAVADA sabiendo, y sabiéndolo yo ser la misma persona descrita en este documento y quien ejecutó el anterior instrumento, y reconoce que el (ella) ejecutó el mismo, por su propia voluntad con los propósitos expuestos.

MAUREEN C. McGEE
Notario Público

Sello del Notario
Cuya Comisión expira el 23 de enero de 2010

19

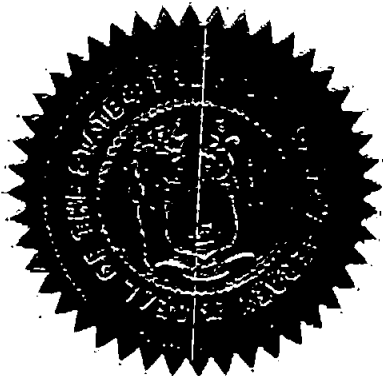
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
KELLY ANN STRITENBERGER
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
KELLY ANN STRITENBERGER, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 5TH DAY OF MARCH 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A319404
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Case 34540

I hereby certify that the attached is a true copy of the original Assignment from the inventors to NOVARTIS AG, of a patent application entitled, NEW FORMULATION said Assignment having been executed by Yatindra JOSHI on September 11, 2006, James KOWALSKI on September 7, 2006, Jay Parthiban LAKSHMAN on September 7, 2006, Alan Edward ROYCE on September 7, 2006, Wei-Qin TONG on September 7, 2006 and Madhav VASANTHAVADA on September 11, 2006.

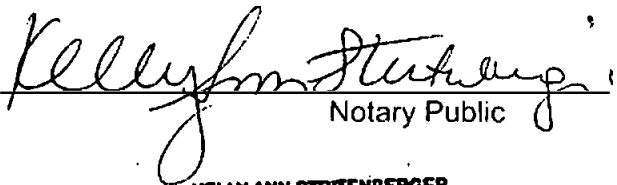
Date: March 3, 2008


Norma Gallina

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Morris)

On this 3rd day of March, 2008, personally appeared before me Norma Gallina to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.


Notary Public
KELLY ANN STRITENBERGER
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires January 26, 2012

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which are hereby acknowledged, we

(1) Yatindra JOSHI, (2) James KOWALSKI, (3) Jay Parthiban LAKSHMAN, (4) Alan Edward ROYCE, (5) Wei-Qin TONG, (6) Madhav VASANTHAVADA

respectively residing at

- (1) 38 Walker Drive, Princeton, NJ 08540, USA
- (2) 3727 Symes Drive, Belle Mead, NJ 08502, USA
- (3) 215 Vista Drive, Cedar Knolls, NJ 07927, USA
- (4) RR 4 Box 9LE, Saylorsburg, PA 18353, USA
- (5) 1 Wellington Drive, Basking Ridge, NJ 07920, USA
- (6) 15 Minuteman Court, Basking Ridge, NJ 07920, USA

do hereby sell, assign and transfer to Novartis AG, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all of our right, title and interest for all countries of the world except Austria and to Novartis Pharma GmbH, a company organized under the laws of Austria, of Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria, and its successors, assigns and legal representatives, all of our right, title and interest for Austria (Novartis AG and Novartis Pharma GmbH hereinafter referred to collectively as the "ASSIGNEES") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) titled

NEW FORMULATION

and filed in the United States Patent and Trademark Office on _____, 20__ and accorded Application Number _____* and/or filed in the RO/US on September 25, 2006 and accorded International Patent Application Number PCT/ US2006/037198*, (2) the patent application(s) identified in (1), (3) all national stages of any international patent application identified in (1), (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the provisional or non-provisional patent application filed in the United States Patent and Trademark Office on September 29, 2005 and accorded Application Number 60/722,624, (5) for all patent applications, all rights of priority based upon the United States patent application identified in (4) in all countries and regions under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs, and Industrial Models and all other international agreements to which the United States now is or hereafter becomes a signatory and, if the United States patent application identified in (4) is a provisional patent application, under 35 USC 119(e) (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of ASSIGNEES or their designees or in our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions), (6) all continuations and divisions of any United States patent application or international patent application designating the United States identified in (1), any national stages of any international application identified in (1) and any patent applications within the scope of (4) (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(4) and (6) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (7) all patents that are granted on any of said patent applications, (8) all registrations and confirmations of, and importation certificates based upon, one or more of said patents and applications for such registrations, confirmations and importation certificates and (9) all reissues, renewals and extensions of said patents, registrations, confirmations and importation certificates, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based upon said patents and applications for such reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates, the

(joint)

Patent Case 34540

same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES** and their successors, assigns and legal representatives to the full ends of the terms for which said patents, registrations, confirmations, importation certificates, reexamination certificates, supplementary protection certificates, reissues, renewals and extensions may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

(joint)

Patent Case 34540

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this Assignment the filing date(s) and Application Number(s) of said patent application(s) when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, (i) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates, supplementary protection certificates and applications within the scope of (8) and (9) in **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, (ii) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives execute all additional patent applications within the scope of (3), (4) and (6) and all applications within the scope of (8) or (9) and (iii) make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives.

Executed this 11 day of Sept, 2006.

Yatindra Joshi L.S.
Yatindra JOSHI

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of MORRIS)

On this 11th day of SEPT., 2006, personally appeared before me
YATINDRA JOSHI to me known and known by me to be the same person
described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same
of his (her) own free will for the purpose set forth.

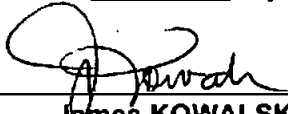
(Seal)

Linda K. Adams
Notary Public
LINDA K. ADAMS
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 28, 2009

(joint)

Patent Case 34540

Executed this 7th day of Sept, 2006.

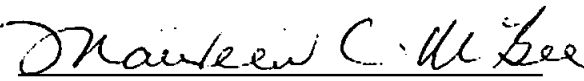
 L.S.
James KOWALSKI

ACKNOWLEDGEMENT

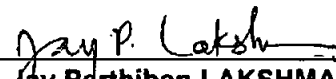
State of NEW JERSEY)
) s.s.:
County of MORRIS)

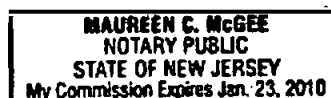
On this 7th day of September, 2006, personally appeared before me
James KOWALSKI to me known and known by me to be the same person
described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same
of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)


Notary Public

Executed this 7th day of September 2006.

 L.S.
Jay Parthiban LAKSHMAN

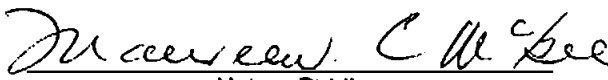


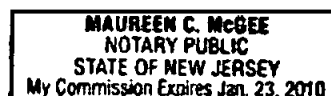
ACKNOWLEDGEMENT

State of NEW JERSEY)
) s.s.:
County of MORRIS)

On this 7th day of September, 2006, personally appeared before me
Jay Parthiban LAKSHMAN to me known and known by me to be the same person
described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same
of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)


Notary Public



52

(joint)

Patent Case 34540

Executed this 7 day of Sept., 2006.

Alan Edward Royce L.S.
Alan Edward ROYCE

ACKNOWLEDGEMENT

State of NEW JERSEY)
) s.s.:
County of MORRIS)

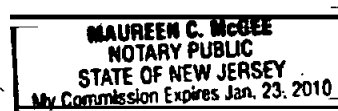
On this 7th day of September, 2006, personally appeared before me
Alan Edward ROYCE to me known and known by me to be the same person
described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same
of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Maureen C. McFee
Notary Public

Executed this 7 day of Sept., 2006.

Wei-Qin TONG L.S.
Wei-Qin TONG



ACKNOWLEDGEMENT

State of NEW JERSEY)
) s.s.:
County of Morris)

On this 7th day of September, 2006, personally appeared before me
Wei-Qin-TONG to me known and known by me to be the same person
described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same
of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Maureen C. McFee
Notary Public



(joint)

Patent Case 34540

Executed this 11 day of Sept., 20 06.



L.S.

Madhav VASANTHAVADA

ACKNOWLEDGEMENT

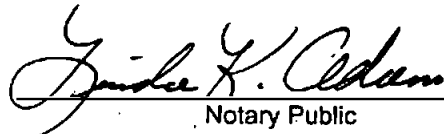
State of NEW JERSEY)

) s.s.:

County of MORRIS)

On this 11th day of Sept, 20 06, personally appeared before me
MADHAV VASANTHAVADA to me known and known by me to be the same person
described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same
of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)



Notary Public

LINDA K. ADAMS

A Notary Public of New Jersey

My Commission Expires March 28, 2009

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 April 2007 (12.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/041053 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/US2006/037198

(22) International Filing Date:
25 September 2006 (25.09.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/722,624 29 September 2005 (29.09.2005) US

(71) Applicant (for AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HN, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MY, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO only): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): JOSHI, Yatindra [US/US]; 38 Walker Drive, Princeton, NJ 08540 (US). KOWALSKI, James [US/US]; 3727 Symes Drive, Belle Mead, NJ 08502 (US). LAKSHMAN, Jay, Parthiban [US/US]; 215 Vista Drive, Cedar Knolls, NJ 07927 (US). ROYCE, Alan, Edward [US/US]; Rr 4 Box 9LE, Saylorsburg, PA 18353 (US). TONG, Wei-Qin [US/US]; 1 Wellington Drive, Basking Ridge, NJ 07920 (US). VASANTHAVADA, Madhav [IN/US]; 15 Minuteman Court, Basking Ridge, NJ 07920 (US).

(74) Agent: MILSTEAD, Mark, W.; NOVARTIS, Corporate Intellectual Property, One Health Plaza, East Hanover, NJ 07936-1080 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NEW FORMULATION

(57) Abstract: This invention relates to a formulation comprising a dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) inhibitor preferably vildagliptin and metformin, to tablets comprising such formulations and to processes for the preparation thereof.

27

WO 2007/041053 A2

NEW FORMULATION

This invention relates to a formulation comprising a dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) inhibitor preferably vildagliptin and metformin, to tablets comprising such formulations and to processes for the preparation thereof.

Metformin has been widely prescribed for lowering blood glucose in patients with NIDDM and is marketed in 500, 750, 850 and 1000 mg strengths. However, because it is a short acting drug, metformin requires twice-daily or three-times-daily dosing (500 - 850 mg tab 2-3/day or 1000 mg bid with meals). The biguanide antihyperglycemic agent metformin disclosed in U.S. Patent No. 3,174,901 is currently marketed in the U.S. in the form of its hydrochloride salt (Glucophage®), Bristol-Myers Squibb Company). The preparation of metformin (dimethyldiguanide) and its hydrochloride salt is state of the art and was disclosed first by Emil A. Werner and James Bell, J. Chem. Soc. 121, 1922, 1790-1794. Metformin, can be administered e.g. in the form as marketed under the trademarks GLUCOPHAGE™.

Metformin, increases the sensitivity to insulin in peripheral tissues of the hosts. Metformin is also involved in inhibition of glucose absorption from the intestine, suppression of hepatic gluconeogenesis, and inhibition of fatty acid oxidation. Suitable dosage regimens of Metformin include unit doses of 500 mg two to three times daily and can even be build up to five times daily or 850 mg once or twice daily. [Martindale, The Complete Drug Reference.

The term "metformin" as employed herein refers to metformin or a pharmaceutically acceptable salt thereof such as the hydrochloride salt, the metformin (2:1) fumarate salt, and the metformin (2:1) succinate salt as disclosed in U.S. application Serial No. 09/262,526 filed March 4, 1999, the hydrobromide salt, the p- chlorophenoxy acetate or the embonate, and other known metformin salts of mono and dibasic carboxylic acids including those disclosed in U.S. Patent No. 3, 174,901, all of which salts are collectively referred to as metformin. It is preferred that the metformin employed herein be the metformin hydrochloride salt, namely, that marketed as GLUCOPHAGE-D or GLUCOPHAGE XR (trademark of Bristol-Myers Squibb Company).

In the present context "a DPP-IV inhibitor", "metformin", "a glitazone", or any specific glitazone like "pioglitazone", "rosiglitazone", is also intended to comprise any

pharmaceutically acceptable salt thereof, crystal form, hydrate, solvate, diastereoisomer or enantiomer thereof.

The preferred DPP-IV inhibitor compounds to which this invention is primarily directed are described below:

In the present context "a DPP-IV inhibitor" is also intended to comprise active metabolites and prodrugs thereof, such as active metabolites and prodrugs of DPP-IV inhibitors. A "metabolite" is an active derivative of a DPP-IV inhibitor produced when the DPP-IV inhibitor is metabolised. A "prodrug" is a compound that is either metabolised to a DPP-IV inhibitor or is metabolised to the same metabolite(s) as a DPP-IV inhibitor.

DPP-IV inhibitors are known in the art. For example, DPP-IV inhibitors are in each case generically and specifically disclosed e.g. in 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 and WO 9967279.

Preferred DPP-IV inhibitors are described in the following patent applications; WO 02053548 especially compounds 1001 to 1293 and examples 1 to 124, WO 02067918 especially compounds 1000 to 1278 and 2001 to 2159, WO 02066627 especially the described examples, WO 02/068420 especially all the compounds specifically listed in the examples I to LXIII and the described corresponding analogues, even preferred compounds are 2(28), 2(88), 2(119), 2(136) described in the table reporting IC₅₀, WO 02083128 especially examples 1 to 13, US 2003096846 especially the specifically described compounds, WO 2004/037181 especially examples 1 to 33 and compounds of claims 3 to 5, WO 0168603 especially compounds of examples 1 to 109, EP1258480 especially compounds of examples 1 to 60, WO 0181337 especially examples 1 to 118, WO 02083109 especially examples 1A to 1D, WO 030003250 especially compounds of examples 1 to 166, most preferably 1 to 8, WO 03035067 especially the compounds described in the examples, WO 03/035057 especially the compounds described in the examples, US2003216450 especially examples 1 to 450, WO 99/46272 especially compounds of claims 12, 14, 15 and 17, WO 0197808 especially compounds of claim 2, WO 03002553 especially compounds of examples 1 to 33, WO 01/34594 especially the compounds described in the examples 1 to 4, WO 02051836 especially examples 1 to 712, EP1245568 especially examples 1 to 7, EP1258476 especially examples 1 to 32, US 2003087950 especially the described examples, WO 02/076450

especially examples 1 to 128, WO 03000180 especially examples 1 to 162, WO 03000181 especially examples 1 to 66, WO 03004498 especially examples 1 to 33, WO 0302942 especially examples 1 to 68, US 6482844 especially the described examples, WO 0155105 especially the compounds listed in the examples 1 and 2, WO 0202560 especially examples 1 to 166, WO 03004496 especially examples 1 to 103, WO 03/024965 especially examples 1 to 54, WO 0303727 especially examples 1 to 209, WO 0368757 especially examples 1 to 88, WO 03074500 especially examples 1 to 72, examples 4.1 to 4.23, examples 5.1 to 5.10, examples 6.1 to 6.30, examples 7.1 to 7.23, examples 8.1 to 8.10, examples 9.1 to 9.30, WO 02038541 especially examples 1 to 53, WO 02062764 especially examples 1 to 293, preferably the compound of example 95 (2-((3-(Aminomethyl)-4-butoxy-2-neopentyl-1-oxo-1,2 dihydro-6-isoquinolinyl)oxy)acetamide hydrochloride), WO 02308090 especially examples 1-1 to 1-109, examples 2-1 to 2-9, example 3, examples 4-1 to 4-19, examples 5-1 to 5-39, examples 6-1 to 6-4, examples 7-1 to 7-10, examples 8-1 to 8-8, examples 7-1 to 7-7 of page 90, examples 8-1 to 8-59 of pages 91 to 95, examples 9-1 to 9-33, examples 10-1 to 10-20, US 2003225102 especially compounds 1 to 115, compounds of examples 1 to 121, preferably compounds a) to z), aa) to az), ba) to bz), ca) to cz) and da) to dk), WO 0214271 especially examples 1 to 320 and US 2003096857, WO 2004/052850 especially the specifically described compounds such as examples 1 to 42 and compounds of claim 1, DE 102 56 264 A1 especially the described compounds such as examples 1 to 181 and the compounds of claim 5, WO 04/076433 especially the compounds specifically described, such as listed in table A, preferably the compounds listed in table B, preferably compounds I to XXXXVII, or compounds of claims 6 to 49, WO 04/071454 especially the specifically described compounds e.g. compounds 1 to 53 or compounds of tables Ia to If, or compounds of claims 2 to 55, WO 02/068420 especially the compounds specifically described, such as the compounds I to LXIII or Beispiele I and analogues 1 to 140 or Beispiele 2 and analogues 1 to 174 or Beispiele 3 and analogues 1, or Beispiele 4 to 5, or Beispiele 6 and analogues 1 to 5, or Beispiele 7 and analogues 1-3, or Beispiele 8 and analogue 1, or Beispiele 9, or Beispiele 10 and analogues 1 to 531 even preferred are compounds of claim 13, WO 03/000250 especially the compounds specifically described, such as the compounds 1 to 166, preferably compounds of examples 1 to 9, WO 03/024942 especially the compounds specifically described, such compounds 1 to 59, compounds of table 1 (1 to 68), compounds of claims 6, 7, 8, 9, WO 03024965 especially the compounds specifically described, such compounds 1 to 54, WO 03002593 especially the compounds

specifically described, such compounds table 1 or of claims 2 to 15, WO 03037327 especially the compounds specifically described, such compounds of examples 1 to 209 WO 03/000250 especially the compounds specifically described, such as the compounds 1 to 166, preferably compounds of examples 1 to 9, WO 03/024942 especially the compounds specifically described, such compounds 1 to 59, compounds of table 1 (1 to 68), compounds of claims 6, 7, 8, 9, WO 03024965 especially the compounds specifically described, such compounds 1 to 54, WO 03002593 especially the compounds specifically described, such compounds table 1 or of claims 2 to 15, WO03037327 especially the compounds specifically described, such compounds of examples 1 to 209, WO 0238541, WO 0230890, U.S. application Serial No. 09/788,173 filed February 16, 2001 (attorney file LA50) especially the described examples, WO99/38501 especially the described examples, WO99/46272 especially the described examples and DE19616 486 A1 especially val-pyr, val-thiazolidide, isoleucyl-thiazolidide, isoleucyl-pyrrolidide, and fumar salts of isoleucyl-thiazolidide and isoleucyl-pyrrolidide, WO 0238541, especially the compounds specifically described, such compounds of examples 1 to 53, WO 03/002531 especially the compounds specifically described preferably the compounds listed on page 9 to 13, most preferably the compounds of examples 1 to 46 and even preferred compound of example 9, U.S. Patent No. 6,395,767 preferably compound of examples 1 to 109 most preferably compound of example 60.

Further preferred DPP-IV inhibitors include the specific examples disclosed in United States Patent Numbers 6124305 and US 6107317, International Patent Applications, Publication Numbers WO 9819998, WO 95153 09 and WO 9818763; such as 1-[2- [(5 cyanopyridin-2-yl)aminoethylamino]acetyl-2-cyano-(S)-pyrrolidine and (2S)- 1-[(2S)-2 amino-3,3-dimethylbutanoyl]-2-pyrrolidinecarbonitrile.

WO 9819998 discloses N-(N'-substituted glycy)-2-cyano pyrrolidines, in particular 1-[2-[5-Cyanopyridin-2-yl] amino]- ethylamino] acetyl-2-cyano- (S)- pyrrolidine. Preferred compounds described in WO03/002553 are listed on pages 9 to 11 and are incorporated into the present application by reference. Published patent application WO 0034241 and published patent US 6110949 disclose N-substituted adamantyl-amino-acetyl-2-cyano pyrrolidines and N-(substituted glycy)-4-cyano pyrrolidines respectively. DPP-IV inhibitors of interest are specially those cited in claims 1 to 4. In particular these applications describe the compound 1-[[[3-Hydroxy-1-adamantyl) amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine (also known as LAF237).

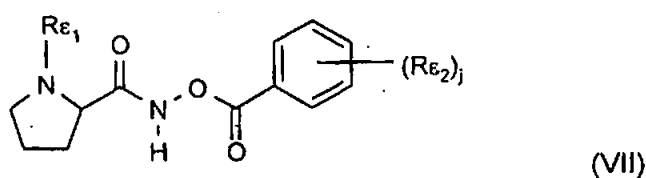
WO 9515309 discloses amino acid 2- cyanopyrrolidine amides as inhibitors of DPP-IV and WO 9529691 discloses peptidyl derivatives of diesters of alpha-aminoalkylphosphonic acids, particularly those with proline or related structures. DPP-IV inhibitors of interest are specially those cited in Table 1 to 8. In WO 01/72290 DPP-IV inhibitors of interest are specially those cited in example 1 and claims 1, 4, and 6. WO 9310127 discloses proline boronic esters useful as DPP-IV inhibitors. DPP-IV inhibitors of interest are specially those cited in examples 1 to 19. Published patent application WO 9925719 discloses sulphostin, a DPP-IV inhibitor prepared by culturing a *Streptomyces* microorganism. WO 9938501 discloses N-substituted 4- to 8-membered heterocyclic rings. DPP-IV inhibitors of interest are specially those cited in claims 15 to 20.

WO 9946272 discloses phosphoric compounds as inhibitors of DPP-IV. DPP-IV inhibitors of interest are specially those cited in claims 1 to 23.

Other preferred DPP-IV inhibitors are the compounds of formula I, II or III disclosed in the patent application WO 03/057200 on page 14 to 27. Most preferred DPP-IV inhibitors are the compounds specifically described on pages 28 and 29.

Published patent applications WO 9967278 and WO 9967279 disclose DPP-IV prodrugs and inhibitors of the form A-B-C where C is either a stable or unstable inhibitor of DPP-IV.

Preferably, the N-peptidyl-O-aroyl hydroxylamine is a compound of formula VII



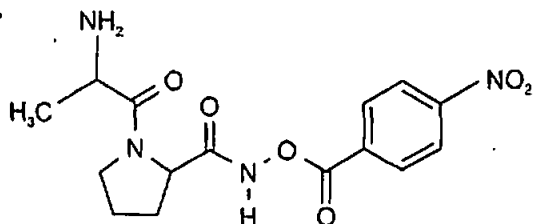
wherein

j is 0, 1 or 2;

R_{ε₁} represents the side chain of a natural amino acid; and

R_{ε₂} represents lower alkoxy, lower alkyl, halogen or nitro;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a very preferred embodiment of the invention, the N-peptidyl-O-aroyl hydroxylamine is a compound of formula VIIa

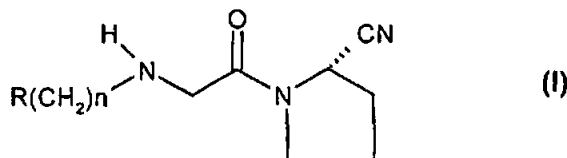


(VIIa)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

N-Peptidyl-O-aryl hydroxylamines, e.g. of formula VII or VIIa, and their preparation are described by H.U. Demuth et al. in J. Enzyme Inhibition 1988, Vol. 2, pages 129-142, especially on pages 130-132.

Most preferably the inhibitors are *N*-(substituted glyceryl)-2-cyanopyrrolidines of formula (I)



(I)

wherein

R is substituted adamantyl; and

n is 0 to 3; in free form or in acid addition salt form.

The term "substituted adamantyl" refers to adamantyl, i.e., 1- or 2-adamantyl, substituted by one or more, e.g., two substituents selected from alkyl, -OR₁ or -NR₂R₃, where R₁, R₂ and R₃ are independently hydrogen, alkyl, (C₁-C₈alkanoyl), carbamyl, or -CO-NR₄R₅, where R₄ and R₅ are independently alkyl, unsubstituted or substituted aryl and where one of R₄ and R₅ additionally is hydrogen or R₄ and R₅ together represent C₂-C₇alkylene.

The term "aryl" preferably represents phenyl. Substituted phenyl preferably is phenyl substituted by one or more, e.g., two, substituents selected from, e.g., alkyl, alkoxy, halogen and trifluoromethyl.

The term "alkoxy" refers to alkyl-O-.

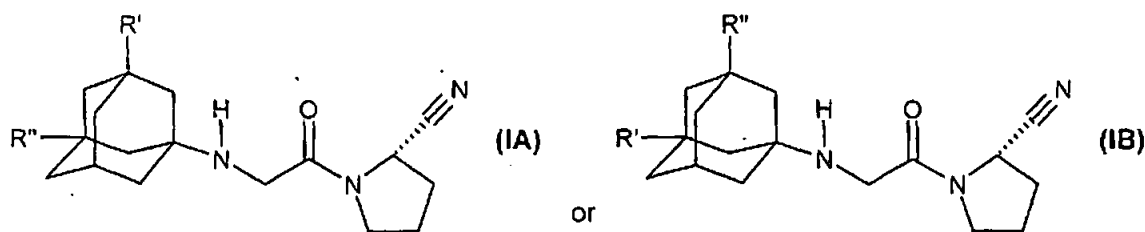
The term "halogen" or "halo" refers to fluorine, chlorine, bromine and iodine.

The term "alkylene" refers to a straight chain bridge of 2 to 7 carbon atoms, preferably of 3 to 6 carbon atoms, most preferably 5 carbon atoms.

A preferred group of compounds of the invention is the compounds of formula (I), wherein the substituent on the adamantyl is bonded on a bridgehead or a methylene

adjacent to a bridgehead. Compounds of formula (I), wherein the glycyl-2-cyanopyrrolidine moiety is bonded to a bridgehead, the R' substituent on the adamantyl is preferably 3-hydroxy. Compounds of formula (I), wherein the glycyl-2-cyanopyrrolidine moiety is bonded at a methylene adjacent to a bridgehead, the R' substituent on the adamantyl is preferably 5-hydroxy.

The present invention especially relates to a compound of formula (IA) or (IB)



wherein

R' represents hydroxy, C₁-C₇alkoxy, C₁-C₈alkanoyloxy or R₅R₄N-CO-O-, where R₄ and R₅ independently are C₁-C₇alkyl or phenyl which is unsubstituted or substituted by a substituent selected from C₁-C₇alkyl, C₁-C₇alkoxy, halogen and trifluoromethyl and where R₄ additionally is hydrogen; or R₄ and R₅ together represent C₃-C₈alkylene; and R'' represents hydrogen; or

R' and R'' independently represent C₁-C₇alkyl;

in free form or in form of a pharmaceutically acceptable acid addition salt.

These DPP-IV inhibitor compounds of formula (I), (IA) or (IB) are known and described in U.S. Patent No. 6,166,063, issued December 26, 2000 and WO 01/52825. Specially disclosed is (S)-1 -[2-[5-cyanopyridin-2yl]amino]ethyl-aminoacetyl)-2-cyano- pyrrolidine or (S)-1 -[(3-hydroxy-1 adamantyl)amino]acetyl-2-cyano-pyrrolidine (LAF237). They can exist in free form or in acid addition salt form. Pharmaceutically acceptable, i.e., non-toxic and physiologically acceptable, salts are preferred, although other salts are also useful, e.g., in isolating or purifying the compounds of this invention. Although the preferred acid addition salts are the hydrochlorides, salts of methanesulfonic, sulfuric, phosphoric, citric, lactic and acetic acid may also be utilized.

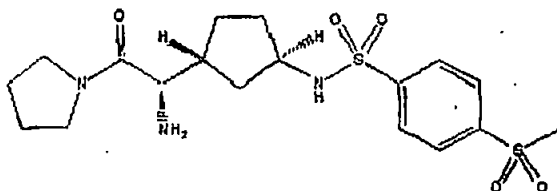
Preferred DPP-IV inhibitors are those described by Mona Patel and col. (Expert Opinion Investig Drugs. 2003 Apr;12(4):623-33) on the paragraph 5, especially P32/98, K-364, FE-999011, BDPX, NVP-DDP-728 and others, which publication is hereby incorporated by reference especially the described DPP-IV inhibitors.

FE-999011 is described in the patent application WO 95/15309 page 14, as compound No. 18.

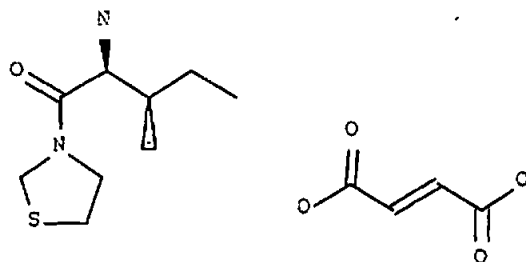
Another preferred inhibitor is the compound BMS-477118 disclosed in U.S. Patent No. 6,395,767 (compound of example 60) also known as is (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hydroxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)-1-oxoethyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile, benzoate (1:1) as depicted in Formula M of the patent application WO 2004/052850 on page 2, and the corresponding free base, (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hydroxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)-1-oxoethyl]-2-azabicyclo-[3.1.0]hexane-3-carbonitrile (M') and its monohydrate (M'') as depicted in Formula M of the patent application WO 2004/052850 on page 3. The compound BMS-477118 is also known as saxagliptin.

Another preferred inhibitor is the compound GSK23A disclosed in WO 03/002531 (example 9) also known as (2S,4S)- 1- ((2R)-2-Amino-3-[(4-methoxybenzyl)sulfonyl]-3-methylbutanoyl)-4-fluoropyrrolidine-2-carbonitrile hydrochloride.

Other very preferred DPP-IV inhibitors of the invention are described in the International patent application WO 02/076450 (especially the examples 1 to 128) and by Wallace T. Ashton (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 859-863) especially the compound 1 and the compounds listed in the tables 1 and 2. The preferred compound is the compound 21e (table 1) of formula



P32/98 or P3298 (CAS number: 251572-86-8) also known as 3-[(2S,3S)-2-amino-3-methyl-1-oxopentyl]thiazolidine can be used as 3-[(2S,3S)-2-amino-3-methyl-1-oxopentyl]thiazolidine and (2E)-2-butenedioate (2:1) mixture such as shown below

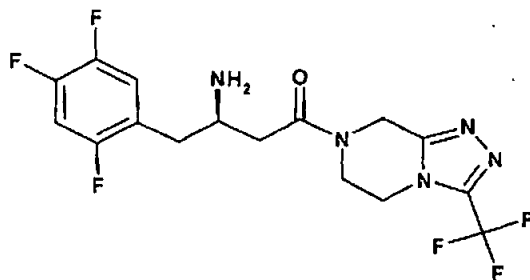


and is described in WO 99/61431 and also in Diabetes 1998, 47, 1253-1258, in the name of Probiobdrug and also the compound P 93/01 described by the same company.

Other preferred DPP-IV inhibitors are the compounds disclosed in the patent application WO 02/083128 such as in the claims 1 to 5. Most preferred DPP-IV inhibitors are the compounds specifically described by the examples 1 to 13 and the claims 6 to 10.

Other preferred DPP-IV inhibitors are described in the patent applications WO 2004/037169 especially those described in the examples 1 to 48 and WO 02/062764 especially the described examples 1 to 293, even preferred are the compounds 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide and 2-([3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]oxy)acetamide described on page 7 and also in the patent application WO2004/024184 especially in the reference examples 1 to 4.

Other preferred DPP-IV inhibitors are described in the patent application WO 03/004498 especially examples 1 to 33 and most preferably the compound of the formula



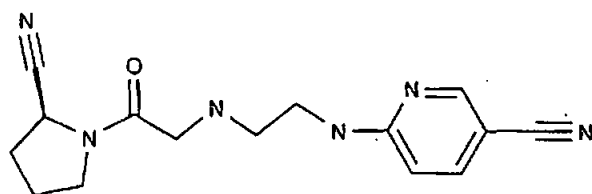
MK-0431

described by the example 7 and also known as MK-0431 or Sitagliptin.

Preferred DPP-IV inhibitors are also described in the patent application WO 2004/037181 especially examples 1 to 33, most preferably the compounds described in the claims 3 to 5.

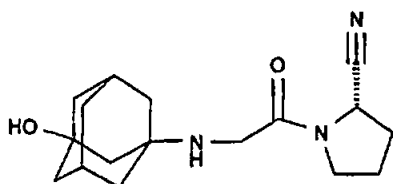
Preferred DPP-IV inhibitors are N-substituted adamantyl-amino- acetyl-2-cyano pyrrolidines, N (substituted glycy)-4-cyano pyrrolidines, N- (N'-substituted glycy)-2-cyanopyrrolidines, N-aminoacyl thiazolidines, N-aminoacyl pyrrolidines, L-allo-isoleucyl thiazolidine, L-threo-isoleucyl pyrrolidine, and L-allo-isoleucyl pyrrolidine, 1-[2-[(5-cyanopyridin-2-yl) amino] ethylamino] acetyl-2-cyano- (S)-pyrrolidine and pharmaceutical salts thereof.

Especially preferred are 1-{2-[(5-cyanopyridin-2-yl) amino] ethylamino} acetyl-2 (S)- cyano-pyrrolidine dihydrochloride (DPP728), of formula



especially the dihydrochloride thereof,

and (S)-1-[(3-hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl-2-cyano-pyrrolidine (LAF237) of formula



and L-threo-isoleucyl thiazolidine (compound code according to Probiobdrug: P32/98 as described above), MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide and 2-[[3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyloxy}acetamide and optionally in any case pharmaceutical salts thereof.

DPP728 and LAF237 are the very preferred compounds and are specifically disclosed in Example 3 of WO 98/19998 and Example 1 of WO 00/34241, respectively. The DPP-IV inhibitor P32/98 (see above) is specifically described in Diabetes 1998, 47, 1253-1258. DPP728 and LAF237 can be formulated as described on page 20 of WO 98/19998 or in WO 00/34241. The preferred formulations for the administration of LAF237 are described in the US provisional application No. 60/604274.

Especially preferred are orally active DPP-IV inhibitors.

In each case in particular in the compound claims and the final products of the working examples, the subject matter of the final products, the pharmaceutical preparations and the claims are hereby incorporated into the present application by reference to the herein mentioned publications or patent applications.

The DPP-IV inhibitor compounds e.g. those of formula (I), and their corresponding pharmaceutically acceptable acid addition salts, may be combined with one or more pharmaceutically acceptable carriers and, optionally, one or more other conventional pharmaceutical adjuvants and administered enterally, e.g., orally, in the form of tablets, capsules, caplets, etc. or parenterally, e.g., intravenously, in the form of sterile injectable solutions or suspensions. The enteral and parenteral compositions may be prepared by conventional means.

The DPP-IV inhibitor compounds e.g. those of formula (I), and their corresponding pharmaceutically acceptable acid addition salts, may be formulated into enteral and parenteral pharmaceutical compositions containing an amount of the active substance that is effective for treating conditions mediated by DPP-IV inhibition, such compositions in unit dosage form and such compositions comprising a pharmaceutically acceptable carrier.

The DPP-IV inhibitor compounds e.g. those of formula (I), including those of each of the sub-scopes thereof and each of the examples, may be administered in enantiomerically pure form, e.g., >98%, preferably >99%; or together with the R enantiomer, e.g., in racemic form. The above dosage ranges are based on the compounds of formula (I), excluding the amount of the R enantiomer.

In view of their ability to inhibit DPP-IV, the DPP-IV inhibitor compounds e.g. those of formula (I), and their corresponding pharmaceutically acceptable acid addition salts, are useful in treating conditions mediated by DPP-IV inhibition. Based on the above and findings in the literature, it is expected that the compounds disclosed herein are useful in the treatment of conditions, such as non-insulin-dependent diabetes mellitus, arthritis, obesity, allograft transplantation and calcitonin-osteoporosis. In addition, based on the roles of glucagon-like peptides, such as GLP-1 and GLP-2, and their association with DPP-IV inhibition, it is expected that the compounds disclosed herein are useful for example, to produce a sedative or anxiolytic effect, or to attenuate post-surgical catabolic changes and hormonal responses to stress, or to reduce mortality and morbidity after myocardial

infarction, or in the treatment of conditions related to the above effects which may be mediated by GLP-1 and/or GLP-2 levels.

More specifically, e.g., the DPP-IV inhibitor compounds e.g. those of formula (I), and their corresponding pharmaceutically acceptable acid addition salts, improve early insulin response to an oral glucose challenge and, therefore, are useful in treating non-insulin-dependent diabetes mellitus.

The DPP-IV inhibitor compounds especially compounds of formula I, IA or IB, useful in this invention are hygroscopic, presents stability problems, and are not inherently compactible. Consequently, there is a need to provide a free-flowing, and cohesive composition capable of being compressed into strong tablets with an acceptable *in vitro* dissolution profile and good stability of the active ingredients. Tablets may be defined as solid dosage pharmaceutical forms containing drug substances with or without suitable fillers. They are produced by compression or compaction of a formulation containing the active ingredient and certain excipients selected to aid in the processing and to improve the properties of the product. Tablets may be coated or uncoated and are made from powdered, crystalline materials. They may include various diluents, binders, disintegrants, lubricants, glidants and in many cases, colorants. Excipients used are classified according to the function they perform. For example, a glidant may be used to improve the flow of powder blend in the hopper and into the tablet die.

There has been widespread use of tablets since the latter part of the 19th century and the majority of pharmaceutical dosage forms are marketed as tablets. Major reasons of tablet popularity as a dosage form are simplicity, low cost and the speed of production. Other reasons include stability of drug product, convenience in packaging, shipping and dispensing. To the patient or consumer, tablets offer convenience of administration, ease of accurate dosage, compactness, portability, blandness of taste, ease of administration and elegant distinctive appearance.

Tablets may be plain, film or sugar coated bisected, embossed, layered or sustained-release. They can be made in a variety of sizes, shapes and colors. Tablets may be swallowed, chewed or dissolved in the buccal cavity or beneath the tongue. They may be dissolved in water for local or topical application. Sterile tablets are normally used for parenteral solutions and for implantation beneath the skin.

2

In addition to the active or therapeutic ingredients, tablets may contain a number of inert materials known as excipients. They may be classified according to the role they play in the final tablet. The primary composition includes a filler, binder, lubricant and glidant. Other excipients which give physical characteristics to the finished tablet are coloring agents, and flavors in the case of chewable tablets. Without excipients most drugs and pharmaceutical ingredients cannot be directly-compressed into tablets. This is primarily due to the poor flow and cohesive properties of most drugs. Typically, excipients are added to a formulation to impart good flow and compression characteristics to the material being compressed. Such properties are imparted through pretreatment steps, such as wet granulation, slugging, spray drying, spheronization or crystallization.

Lubricants are typically added to prevent the tableting materials from sticking to punches, minimize friction during tablet compression, and allow for removal of the compressed tablet from the die. Such lubricants are commonly included in the final tablet mix in amounts usually of about 1% by weight.

Other desirable characteristics of excipients include the following:

- High-compressibility to allow strong tablets to be made at low compression forces;
- Impart cohesive qualities to the powdered material;
- Acceptable rate of disintegration
- Good flow properties that can improve the flow of other excipients in the formula; and
- Cohesiveness (to prevent tablet from crumbling during processing, shipping and handling).

There are three commercially important processes for making compressed tablets: wet granulation, direct compression and dry granulation (slugging or roller compaction). The method of preparation and type of excipients are selected to give the tablet formulation the desired physical characteristics that allow for the rapid compression of the tablets. After compression, the tablets must have a number of additional attributes, such as appearance, hardness, disintegrating ability and an acceptable dissolution profile. Choice of fillers and other excipients will depend on the chemical and physical properties of the drug, behavior of the mixture during processing and the properties of the final tablets. Preformulation studies

44

are done to determine the chemical and physical compatibility of the active component with proposed excipients.

The properties of the drug, its dosage forms and the economics of the operation will determine selection of the best process for tableting. Generally, both wet granulation and direct compression are used in developing a tablet.

The dry granulation method may be used where one of the constituents, either the drug or the diluent, has sufficient cohesive properties to be tabletted. The method consists of blending, slugging the ingredients, dry screening, lubrication and compression.

The wet granulation method is used to convert a powder mixture into granules having suitable flow and cohesive properties for tableting. The procedure consists of mixing the powders in a suitable blender followed by adding the granulating solution under shear to the mixed powders to obtain a granulation. The damp mass is then screened through a suitable screen and dried by tray drying or fluidized bed drying. Alternately, the wet mass may be dried and passed through a mill. The overall process includes weighing, dry powder blending, wet granulating, drying, milling, blending lubrication and compression.

In general, powders do not have sufficient adhesive or cohesive properties to form hard, strong granules. A binder is usually required to bond the powder particles together due to the poor cohesive properties of most powders. Heat and moisture sensitive drugs cannot usually be manufactured using wet granulation. The large number of processing steps and processing time are problems due to high level manufacturing costs. Wet granulation has also been known to reduce the compressibility of some pharmaceutical excipients, such as microcrystalline cellulose.

Direct compression is regarded as a relatively quick process where the powdered materials are compressed directly without changing the physical and chemical properties of the drug. The active ingredient(s), direct compression excipients and other auxiliary substances, such as a glidant and lubricant are blended in a twin shell blender or similar low shear apparatus before being compressed into tablets. This type of mixing was believed to be essential in order to prepare "pharmaceutically acceptable" dosage forms. Some pharmaceutical scientists believe that the manner in which a lubricant is added to a formulation must be carefully controlled. Accordingly, lubricants are usually added to a granulation by gentle mixing. It is also believed that prolonged blending of a lubricant with a granulation can

materially affect hardness and disintegration time for the resulting tablets. Excessive blending of lubricants with the granulate ingredients can cause water proofing of the granule and reduces tablet hardness or strength of the compressed tablet. For these reasons, high-shear mixing conditions have not been used to prepare direct compression dosage forms.

The advantages of direct compression include uniformity of blend, few manufacturing steps involved, i.e., the overall process involves weighing of powders, blending and compression, hence less cost; elimination of heat and moisture, prime particle dissociation and physical stability.

Pharmaceutical manufacturers would prefer to use direct compression techniques over wet or dry granulation methods because of quick processing time and cost advantages. However, direct compression is usually limited to those situations where the drug or active ingredient has physical characteristics required to form pharmaceutically acceptable tablets. However, one or more excipients must often be combined with the active ingredient before the direct-compression method can be used since many ingredients do not have the necessary properties. Since each excipient added to the formulation increases the tablet size of the final product, manufacturers are often limited to using the direct-compression method in formulations containing a low dose of the active ingredient per compressed tablet.

A solid dosage form containing a high-dose drug, i.e., the drug itself comprises a substantial portion of the total compressed tablet weight, could only be directly compressed if the drug itself has sufficient physical characteristics, e.g., cohesiveness, for the ingredients to be directly compressed and if the drug is properly formulated.

For an example, the DPP-IV inhibitor e.g. those of formula (I) is considered a high-dose drug. Most tablet formulations include a range of 70-85% by weight of DPP-IV inhibitor per tablet. This high-dose drug, combined with its rather poor physical characteristics for direct compression, has not permitted direct compression as a method to prepare the final tablet. In addition, the active ingredients have poor stability in presence of water, another factor militating against the use of the wet granulation method.

Another limitation of direct compression as a method of tablet manufacturing is the potential size of the compressed tablets. If the amount of active ingredient is high, a pharmaceutical formulator may choose to wet granulate the active ingredient with other excipients to attain an acceptable sized tablet with the desired amount of active ingredient.

The amount of filler, binder or other excipients needed in wet granulation is less than that required for direct compression since the process of wet granulation contributes toward the desired physical properties of the tablet.

Despite the advantages of the direct compression, such as reduced processing time and cost, wet granulation is widely-used in the industry to prepare solid dosage forms. Wet granulation is often preferred over direct compression because wet granulation has a greater chance of overcoming any problems associated with the physical characteristics of various ingredients in the formulation. This provides material which has the required flow and cohesive properties necessary to obtain an acceptable solid dosage form.

The popularity of wet granulation compared to direct compression is based on at least three advantages. First, wet granulation provides the material to be compressed with better wetting properties, particularly in the case of hydrophobic drug substances. The addition of hydrophilic excipients makes the surface of the hydrophobic drug more hydrophilic, reducing disintegration and dissolution problems. Second, the content uniformity of the solid dosage form is generally improved with wet granulation because all of the granules usually contain the same amount of drug. Lastly, the segregation of drug(s) from excipients is avoided.

Segregation could be a potential problem with direct compression. The size and shape of particles comprising the granulate to be compressed are optimized through the wet granulation process. This is because when a dry solid is wet granulated the binder "glues" particles together, so that they agglomerate into spherical granules.

As there is an important amount of metformin present in the formulation of the invention, the size and shape of the resulting tablet is problematic for an easy oral administration to a patient, as well as for an easy tablet manufacturing process which meets all the herein described requirements. Thus there is a need in the industry for techniques and pharmaceutical formulations which will allow manufacturers to prepare high-dose DPP-IV inhibitor and metformin combination tablets (high drug load). The high-dose DPP-IV inhibitor and metformin tablets have to meet all the herein listed requirements with preferably a limited number and amount of pharmaceutical excipients to reduce the size of the tablet.

It is an object of the invention to provide a formulation comprising a DPP-IV inhibitor and metformin in the form of a free-flowing, cohesive tableting powder, capable of being easily granulated or compressed into a tablet.

27

It is a further object of the invention to provide a high drug load tablet in unit dosage form comprising a DPP-IV inhibitor and metformin, having an acceptable dissolution profile, as well as acceptable degrees of hardness, friability and resistance to chipping, as well as a proper disintegration time and a high stability of the active ingredients in the tablet.

Vildagliptin is sensitive to moisture and therefore subject to product stability issues i.e. degradation of the active ingredient. In order to overcome this problem the applicant has developed a formulation (with selected excipients) and a direct compression process (to avoid wet granulation) in order to obtain good properties tablets e.g. hardness, friability and with improved stability of the active ingredient, but with only 25% drug load.

Metformin is typically produced by a wet granulation process with a high drug load and is known to be very difficult to process. Roller compaction is also known to be unacceptable due to poor compaction properties and a direct compression process is not recommended for such high drug load formulations. Poor compressibility and tablet friability are known issues and hence were another main emphasis during the development. Other challenges identified are as follows:

- Large amount of Metformin, hence large tablets and low LAF237 drug load.
- Poor processing of Met.
- Met is a wet granulation process and moisture is known to be detrimental to LAF.

Thus there is an unmet need to provide diabetic patients with a compressed tablet comprising between 25 and 100 mg of vilaglipitin and up to 1000 mg of metformin with an acceptable tablet size, good tablet properties e.g. hardness, friability and stability of the active ingredients.

It is a further object of the invention to provide a tablet in unit dosage form comprising a DPP-IV inhibitor and metformin, having a high drug load in order to reduce the size of the tablet wherein the active ingredients remain stable.

It is a further object of the invention to provide a process for preparing a formulation or tablet comprising a DPP-IV inhibitor and metformin, or in any case a salt thereof.

The present invention provides a formulation comprising a DPP-IV inhibitor and metformin in the form of a tableting powder, capable of being compressed into a tablet

having adequate size, hardness, stability, rapid disintegration time and an acceptable dissolution pattern.

In addition to the active ingredients, the tableting powder contains a number of inert materials known as excipients. They may be classified according to the role they play in the final tablet. The primary composition includes fillers, binders or diluents, lubricants, disintegrants and glidants. Other excipients which give physical characteristics to the finished tablet are coloring agents, and flavors in the case of chewable tablets. Typically, excipients are added to a formulation to impart good flow and compression characteristics to the material being compressed.

The preferred formulation of this invention comprises the following: the active ingredients which are the DPP-IV inhibitor compound and metformin, and a binder.

Examples of pharmaceutically acceptable binders include, but are not limited to, starches; celluloses and derivatives thereof, e.g., microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose hydroxyethyl cellulose and hydroxylpropylmethyl cellulose; sucrose; dextrose; corn syrup; polysaccharides; and gelatin. The binder, e.g., may be present in an amount from about 1% to about 40% by weight of the composition preferably 1% to 30% or 1% to 25% or 1 % to 20%.

Optionally, one, two, three or more diluents can be added to the formulation of the invention. Examples of pharmaceutically acceptable fillers and pharmaceutically acceptable diluents include, but are not limited to, confectioner's sugar, compressible sugar, dextrates, dextrin, dextrose, lactose, mannitol, microcrystalline cellulose, powdered cellulose, sorbitol, sucrose and talc. The filler and/or diluent, e.g., may be present in an amount from about 15% to about 40% by weight of the composition. The preferred diluents include microcrystalline cellulose which is manufactured by the controlled hydrolysis of alpha-cellulose, obtained as a pulp from fibrous plant materials, with dilute mineral acid solutions. Following hydrolysis, the hydrocellulose is purified by filtration and the aqueous slurry is spray dried to form dry, porous particles of a broad size distribution. Suitable microcrystalline cellulose will have an average particle size of from about 20 nm to about 200 nm. Microcrystalline cellulose is available from several suppliers. Suitable microcrystalline cellulose includes Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 103, Avicel PH 105 and Avicel PH 200, manufactured by FMC

27

Corporation. Particularly preferred in the practice of this invention is Avicel PH 102, which has the smallest surface area and pore structure. Preferably the microcrystalline cellulose is present in a tablet formulation in an amount of from about 25% to about 70% by weight. Another preferred range of this material is from about 30% to about 35% by weight; yet another preferred range of from about 30% to about 32% by weight. Another diluent is lactose. Preferably, the lactose is ground to have an average particle size of between about 50 μm and about 500 μm prior to formulating. The lactose is present in the tablet formulation in an amount of from about 5% to about 40% by weight, and can be from about 18% to about 35% by weight, and most preferred, can be from about 20% to about 25% by weight.

Optionally one, two, three or more disintegrants can be added to the formulation of the invention. Examples of pharmaceutically acceptable disintegrants include, but are not limited to, starches; clays; celluloses; alginates; gums; cross-linked polymers, e.g., cross-linked polyvinyl pyrrolidone, cross-linked calcium carboxymethylcellulose and cross-linked sodium carboxymethylcellulose; soy polysaccharides; and guar gum. The disintegrant, e.g., may be present in an amount from about 2% to about 20%, e.g., from about 5% to about 10%, e.g., about 7% about by weight of the composition. A disintegrant is also an optional but useful component of the tablet formulation. Disintegrants are included to ensure that the tablet has an acceptable rate of disintegration. Typical disintegrants include starch derivatives and salts of carboxymethylcellulose. Sodium starch glycolate is the preferred disintegrant for this formulation. Preferably the disintegrant is present in the tablet formulation in an amount of from about 0% to about 10% by weight, and can be from about 1% to about 4% by weight, and most preferred, can be from about 1.5% to about 2.5% by weight.

Optionally one, two, three or more lubricants can be added to the formulation of the invention. Examples of pharmaceutically acceptable lubricants and pharmaceutically acceptable glidants include, but are not limited to, colloidal silica, magnesium trisilicate, starches, talc, tribasic calcium phosphate, magnesium stearate, aluminum stearate, calcium stearate, magnesium carbonate, magnesium oxide, polyethylene glycol, powdered cellulose and microcrystalline cellulose. The lubricant, e.g., may be present in an amount from about 0.1% to about 5% by weight of the composition; whereas, the glidant, e.g., may be present in an amount from about 0.1% to about 10% by weight. Lubricants are typically added to prevent the tableting materials from sticking to punches, minimize friction during tablet

compression and allow for removal of the compressed tablet from the die. Such lubricants are commonly included in the final tablet mix in amounts usually less than 1% by weight. The lubricant component may be hydrophobic or hydrophilic. Examples of such lubricants include stearic acid, talc and magnesium stearate. Magnesium stearate reduces the friction between the die wall and tablet mix during the compression and ejection of the tablets. It helps prevent adhesion of tablets to the punches and dies. Magnesium stearate also aids in the flow of the powder in the hopper and into the die. It has a particle size range of 450-550 microns and a density range of 1.00-1.80 g/mL. It is stable and does not polymerize within the tableting mix. The preferred lubricant, magnesium stearate is also employed in the formulation. Preferably, the lubricant is present in the tablet formulation in an amount of from about 0.25% to about 6%; also preferred is a level of about 0.5% to about 4% by weight; and most preferably from about 0.1% to about 2% by weight. Other possible lubricants include talc, polyethylene glycol, silica and hardened vegetable oils. In an optional embodiment of the invention, the lubricant is not present in the formulation, but is sprayed onto the dies or the punches rather than being added directly to the formulation.

Other conventional solid fillers or carriers, such as, cornstarch, calcium phosphate, calcium sulfate, calcium stearate, magnesium stearate, stearic acid, glyceryl mono- and distearate, sorbitol, mannitol, gelatin, natural or synthetic gums, such as carboxymethyl cellulose, methyl cellulose, alginate, dextran, acacia gum, karaya gum, locust bean gum, tragacanth and the like, diluents, binders, lubricants, disintegrators, coloring and flavoring agents could optionally be employed.

Additional examples of useful excipients which can optionally be added to the composition of the invention are described in the Handbook of pharmaceutical excipients, 3rd edition, Edited by A.H.Kibbe, Published by: American Pharmaceutical Association, Washington DC, ISBN: 0-917330-96-X, or Handbook of Pharmaceutical Excipients (4th edition), Edited by Raymond C Rowe – Publisher: Science and Practice which are incorporated herewith by reference.

Thus, in a first embodiment, the present invention concerns a high drug load pharmaceutical composition comprising between 50 to 98%, between 50% to 96%, between 60% to 98%, between 60% to 96% or between 70 to 98%, between 70% and 96%, between 80 to 98% or between 80 to 96% by weight on a dry weight basis of active ingredients, wherein the active

22

ingredients consist of a DPP-IV inhibitor preferably vildagliptin and metformin, or in each case a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a second embodiment, the invention concerns a high drug load tablet or directly compressed tablet, comprising between 50 to 98%, between 50% to 96%, between 60% to 98%, between 60% to 96% or between 70 to 98%, between 70% and 96%, preferably between 80 to 98% or between 80 to 96% by weight on a dry weight basis of active ingredients, wherein the active ingredients consist of a DPP-IV inhibitor preferably vildagliptin and metformin, or in each case a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A composition or tablet as described hereinabove, wherein metformin is in the form of granules.

A composition or tablet as described hereinabove, wherein metformin is in the form of granules and wherein the granules contain at least one pharmaceutically acceptable excipient.

A composition or tablet as described hereinabove, wherein metformin is in the form of granules and wherein the granules contain a binder.

A composition or tablet as described hereinabove, wherein metformin is in the form of granules comprising between 1 to 25% of a binder (1 to 25% of the weight of the granule on a dry weight basis).

A tablet as described herein, obtained by direct compression of the metformin granules with vildagliptin and optionally at least one pharmaceutically acceptable excipient.

A composition or tablet as described hereinabove, comprising between 1 to 25% of a binder preferably between 1 to 20% preferably between 1 and 12%, between 2.9 and 11% or between 6.5 and 9.5% or between 7.5 and 17.5% or between 12.5 and 17.5% by weight on a dry weight basis of a pharmaceutically acceptable binder.

A composition or tablet as described hereinabove, comprising at least one additional pharmaceutically acceptable excipient which is a lubricant, preferably between 0.1% to 5% , between 0.1% to 2% or between 0.1% to 1.5% by weight of the composition or tablet, or between 0.1% to 1% by weight of the composition or tablet. A pharmaceutical composition or tablet as described hereinabove, wherein the lubricant is magnesium stearate.

A pharmaceutical composition or tablet as described herein, wherein the binder is selected from starches; celluloses and derivatives thereof, e.g., microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose and hydroxypropylmethyl cellulose; sucrose; dextrose; corn syrup; polysaccharides; and gelatin

A pharmaceutical composition or tablet as described herein, wherein the binder is selected from celluloses and derivatives thereof preferably a hydroxypropylcellulose (HPC).

The herein described ratios have been obtained on a dry weight basis for the DPP-IV inhibitors, metformin and excipients e.g. the binder.

A pharmaceutical composition as described herein which is in the form of a unit dosage form. The unit dosage form, is any kind of pharmaceutical dosage form such as capsules, tablets (preferably directly compressed tablets), granules, chewable tablets, etc.

In a further, embodiment, the present invention concerns a tablet or pharmaceutical composition comprising as active ingredients,

- i) between 0.5 to 35% or between 1.5 to 35%, preferably between 0.5 to 20% or 1.5 to 20% of a DPP-IV inhibitor, preferably vildagliptin or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- ii) between 65 to 98.5%, preferably between 80 to 98.5% of metformin or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

and wherein metformin is in the form of granules comprising between 1 to 25% of a binder (1 to 25% of the weight of the granule on a dry weight basis), or the herein described high load tablet or high drug load pharmaceutical composition comprising as active ingredients,

- i) between 0.5 to 35% or between 1.5 to 35%, preferably between 0.5 to 20% or 1.5 to 20% of a DPP-IV inhibitor, preferably vildagliptin or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- ii) between 65 to 98.5%, preferably between 80 to 98.5% of metformin or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

and wherein metformin is in the form of granules comprising between 1 to 25% of a binder (1 to 25% of the weight of the granule on a dry weight basis).

A tablet or pharmaceutical composition as described herein wherein the granules comprise between 1 to 20% preferably between 3 and 13%, between 4.9 and 12% or between 7.5 and 10.5% or between 7.5 and 17.5% or between 12.5 and 17.5% by weight on a dry weight basis of a pharmaceutically acceptable binder.

A tablet or pharmaceutical composition as described herein wherein the binder is selected from starches; celluloses and derivatives thereof, e.g., microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose and hydroxypropylmethyl cellulose; sucrose; dextrose; corn syrup; polysaccharides; and gelatin.

A tablet or pharmaceutical composition as described herein wherein the binder is selected from celluloses and derivatives thereof, preferably hydroxypropylcellulose (HPC).

The herein claimed compositions and tablets preferably contain at least one pharmaceutically acceptable excipient.

Additional conventional pharmaceutically acceptable excipients, at least one, e.g. 1, 2, 3 or 4, can optionally be added to the herein described formulations such as the conventional binders, diluents, disintegrant, solid fillers or carriers described herein. Preferably the formulation does not contain more than 25% or 20% or preferably 17.5 or 15% or 11% by weight on a dry weight basis of a pharmaceutically acceptable excipient including the binder.

A tablet or pharmaceutical composition as described herein comprising between 1 and 12%, preferably between 2.9 and 11% or between 6.5 and 9.5% or between 7.5 and 17.5% or between 12.5 and 17.5% by weight on a dry weight basis of a pharmaceutically acceptable binder and optionally between 0.1 and 10% by weight on a dry weight basis of a further pharmaceutically acceptable excipient (one, two or more) e.g. between 0.1% to 2% by weight of the composition/tablet of a lubricant (e.g. magnesium stearate). Preferably, the granules comprise between 3 and 13%, between 4.9 and 12% or between 7.5 and 10.5%, or between 7.5 and 17.5% or between 12.5 and 17.5%, by weight on a dry weight basis of a pharmaceutically acceptable binder.

A tablet or pharmaceutical composition as described herein comprising between 50 to 98%, between 70 to 98%, or preferably between 80 to 98% or between 80 to 96% by weight on a dry weight basis of active ingredients, wherein the active ingredients preferably consist of vildagliptin and metformin, or in each case a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A tablet or pharmaceutical composition as described herein comprising at least one additional pharmaceutically acceptable excipient.

A tablet or pharmaceutical composition as described herein, wherein the additional pharmaceutically acceptable excipient can be fillers, binders or diluents, lubricants, disintegrants and glidants. Other excipients which give physical characteristics to the finished tablet are coloring agents, and flavors in the case of chewable tablets.

A tablet or pharmaceutical composition as described herein comprising at least one additional pharmaceutically acceptable excipient which is a lubricant, preferably between 0.1% to 5% or between 0.1% to 2% by weight of the composition, most preferably between 0.5% to 1.5% by weight of the composition/tablet.

A tablet or pharmaceutical composition as described herein comprising between 0.1 to 5%, preferably between 0.1 to 2% or 0.5 to 1.5% of magnesium stearate.

A tablet or pharmaceutical composition as described herein, wherein the lubricant is magnesium stearate.

A tablet or pharmaceutical composition as described herein, wherein the metformin granules are produced by, wet or melt granulation, with the binder.

A tablet or pharmaceutical composition as described herein, wherein the metformin granules are produced by wet granulation with water or a solvent selected from an organic solvent such as ethanol, isopropanol, ethyl acetate, glycofurol, propylene glycol.

A tablet or pharmaceutical composition as described herein, wherein the metformin granules are produced by melt granulation. Melt granulation processes are described in many publications such as "Hot-melt extrusion Technique": A Review; Iranian Journal of Pharmaceutical Research (2004) 3: 3-16; Rina Chokshi et al. or the review article from Jörg Breitenbach "Melt extrusion: from process to drug delivery technology": European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 54 (2002) 107-117, both incorporated herewith by reference.

A tablet or pharmaceutical composition as described herein, wherein vildagliptin is present in the form of drug substance.

A tablet or formulation as described herein, wherein the DPP-IV inhibitor, preferably vildagliptin, represent between 0.5 to 35% or between 1.5 to 35% of the active ingredients i.e. from DPP-IV inhibitor + metformin

A tablet or pharmaceutical composition as described herein, wherein vildagliptin is in the form of particles and wherein at least 40%, preferably 60%, most preferably 80% even more preferably 90% of vildagliptin has a particle size distribution of less than 250 μm or preferably between 10 to 250 μm or wherein at least 25% or at least 35% of the particle size distribution is between 50 to 150 μm .

A tablet or pharmaceutical composition as described herein wherein vildagliptin is in the form of particles.

A tablet or pharmaceutical composition as described herein, wherein the vildagliptin particles are produced by solvent granulation.

A tablet or pharmaceutical composition as described herein wherein the solvent used for the granulation process is preferably selected from ethanol, isopropanol, ethyl acetate, glycofurool or propylene glycol.

A pharmaceutical composition as described herein which is contained in a capsule or is in the form of a tablet preferably a compressed tablet or a directly compressed tablet. The tablet can additionally be film coated e.g. a film coating of Opadry premix.

A pharmaceutical composition as described herein, wherein the formulation represents one of the layers of a bilayer or trilayer tablet. A preferred bilayer tablet according to the invention would contain a first layer comprising a formulation of the invention and a further metformin or glitazone (e.g. pioglitazone or rosiglitazone or in any case a pharmaceutical salt thereof) formulation as a second layer.

A formulation according to the invention comprising a further active ingredient which is a glitazone e.g. pioglitazone or rosiglitazone, or an insulin secretagogues such as the sulfonylureas, e.g., Glipizide, glyburide and Amaryl; insulinotropic sulfonylurea receptor ligands such as meglitinides, e.g., nateglinide and repaglinide. The glitazone or sulfonylureas can be comprised in the metformin granules (metformin + binder + glitazone or metformin + binder + sulfonylureas) or with the LAF237 drug substance.

A bilayer or trilayer tablet, wherein the formulations according to the invention represent one layer and a glitazone e.g. pioglitazone, rosiglitazone or sulfonylureas, is present in a second layer.

Additional conventional pharmaceutically acceptable excipients (at least one, e.g. 1, 2, 3, or 4 excipients) can optionally be added to the herein described formulations such as the conventional, diluents, disintegrant, solid fillers or carriers described herein. Preferably the formulation does not contain more than 25%, 20%, 17.5 or 13% by weight on a dry weight basis of a pharmaceutically acceptable excipient including the binder i.e. binder present in the metformin granules.

Most preferably the pharmaceutical composition comprises between 0.1 to 5%, preferably between 0.5 to 3% or 0.5 to 1.5% of a pharmaceutically acceptable lubricant, preferably magnesium stearate.

The above described compositions can comprise one or two diluents selected from microcrystalline cellulose such as Avicel PH 102 and lactose.

In the present application the reference to a pharmaceutically acceptable disintegrant means at least one disintegrant, a mixture of e.g. 2 or 3 disintegrants is also covered.

In the present application the reference to a pharmaceutically acceptable lubricant means at least one lubricant, a mixture of e.g. 2 or 3 lubricants is also covered.

Preferred DPP-IV inhibitor is LAF237, preferred diluents are microcrystalline cellulose or lactose or preferably a combination of microcrystalline cellulose and lactose, preferred disintegrant is sodium starch glycolate, preferred binder is a cellulose type binder (celluloses and derivatives thereof) e.g. HPC, and preferred lubricant is magnesium stearate.

The above described formulations are particularly adapted for the production of pharmaceutical tablets e.g. compressed tablets or direct compressed tablets, caplets or capsules and provides the necessary physical characteristics, dissolution and drug release profiles as required by one of ordinary necessary physical skill in the art. Therefore in an additional embodiment, the present invention concerns the use of any of the above described formulations, for the manufacture of pharmaceutical tablets, caplets or capsules in particular for granulation, direct compression and dry granulation (slugging or roller compaction).

The above formulations are also particularly useful for the production of tablets especially compressed tablets or direct compressed tablets.

In particular the tablets obtained with the above described formulations, have very low friability problems, very good breaking strength, improved manufacturing robustness, optimal tablet thickness to tablet weight ratios (direct compressed tablets), less water in the formulation especially directed compressed tablet, good Dispersion Disintegration time DT according to the British Pharmacopoeia 1988, good Dispersion Quality.

This present invention involves blending, granulating and compression. The choice of grades of excipients took also into consideration particle size maintained within a range that allows homogeneity of the powder mix and content uniformity of active ingredients. It prevents segregation of powders in the hopper during compression. The advantages of using the formulation of the invention is that it impart compressibility, cohesiveness and flowability of the powder blend. In addition, the compression provides competitive unit production cost, shelf life, eliminates heat and moisture, allows for prime particle dissociation, physical stability and ensures particle size uniformity.

The described advantages of the claimed compositions are also very useful for e.g. roller compaction or wet granulation, compression and direct compression or to fill capsules.

In the development of the herein described pharmaceutical compositions, the applicant has discovered that the compressed tablets especially direct compressed tablet is particularly advantageous if;

- i) the particles comprising the DPP-IV inhibitor have a particle size distribution of less than 250 μm preferably between 10 to 250 μm , and/or
- ii) the water content of the tablet at less than 10% after 1 week at 25°C and 60% room humidity (RH).

Thus in a further embodiment (a), the present invention concerns a pharmaceutical formulation or a compressed tablet as described herein, wherein the dispersion contains particles comprising DPP-IV inhibitor preferably LAF237, in free form or in acid addition salt form, and wherein at least 60%, preferably 80% and most preferably 90% of the particle size distribution in the tablet is less than 250 μm or preferably between 10 to 250 μm .

The present invention concerns a pharmaceutical formulation or a compressed tablet as described herein, wherein the dispersion contains particles comprising DPP-IV inhibitor

preferably LAF237, in free form or in acid addition salt form, and wherein at least 60%, preferably 80% and most preferably 90% of the particle size distribution in the tablet is greater than 10 μm .

The term "wherein metformin is in the form of granules" means that the DPP-IV inhibitor is not present in the granules containing metformin.

The term "wherein at least 60%, preferably 80% and most preferably 90%" means at least 60%, preferably at least 80% and most preferably at least 90%.

The term "wherein at least at least 25%, preferably 35% and most preferably 45%" means at least 25%, preferably at least 35% and most preferably at least 45%.

In particular the present invention concerns a pharmaceutical formulation or a compressed tablet as described herein, wherein the dispersion contains particles comprising DPP-IV inhibitor preferably LAF237, in free form or in acid addition salt form, and wherein at least 25%, preferably 35% and most preferably 45% of the particle size distribution in the tablet is between 50 to 150 μm .

In a second embodiment, this invention concerns a pharmaceutical formulation or a compressed tablet as described herein wherein the dispersion contains particles comprising DPP-IV inhibitor preferably LAF237, in free form or in acid addition salt form, and wherein;

- i) at least 60%, preferably 80% and most preferably 90% of the particle size distribution in the tablet is less than 250 μm preferably between 10 to 250 μm ,
- ii) the water content of the tablet is less than 10% after 1 week at 25°C and 60% RH.

Preferably this invention concerns a pharmaceutical formulation or a compressed tablet as described herein, wherein the dispersion contains particles comprising DPP-IV inhibitor preferably LAF237, in free form or in acid addition salt form, and wherein;

- i) at least 25%, preferably 35% and most preferably 45% of the particle size distribution in the tablet is between 50 to 150 μm ,
- ii) the water content of the tablet is less than 10% after 1 week at 25°C and 60% RH. or the water content of the tablet is less than 5% after 1 week at 25°C and 60% RH..

Preferably the DPPIV particles especially the LAF237 particles comprise more than 70% of DPPIV inhibitor, most preferably more than 90% or 95% and even more preferably more than 98% of DPPIV inhibitor.

Preferably the LAF237 particles comprise more than 70% of LAF237, most preferably more than 90% or 95% and even more preferably more than 98% of LAF237.

It has been discovered that the selected particle size distribution of DPPIV inhibitor especially LAF237 were particularly important to provide the best compaction of the tablets.

The preferred excipients with an adapted particle size distribution can be picked from e.g. Handbook of Pharmaceutical Excipients (4th edition), Edited by Raymond C Rowe – Publisher: Science and Practice.

Particle size of drug, e.g. LAF237 particles size, is controlled by crystallization, drying and/or milling/sieving (non limiting examples are described below). Particle size can also be comminuted using roller compaction and milling/sieving. Producing the right particle size is well known and described in the art such as in "Pharmaceutical dosage forms: volume 2, 2nd edition, Ed.: H.A.Lieberman, L.Lachman, J.B.Schwartz (Chapter 3: SIZE REDUCTION)".

Process to obtain the proper LAF237 particle size is also described in the patent application WO 2005/067976 which is incorporated herein by reference.

Multiple particle sizes have been studied and it has been discovered that the herein described specific size range provides good results for compaction.

PARTICLE SIZE DISTRIBUTION ESTIMATION BY ANALYTICAL SIEVING: Particle size distribution is measured using Sieve analysis, Photon Correlation Spectroscopy or laser diffraction (international standart ISO 13320-1), or electronic sensing zone, light obstruction, sedimentation or microscopy which are procedures well known by the person skilled in the art. Sieving is one of the oldest methods of classifying powders by particle size distribution. Such methods are well known and described in the art such as in any analytical chemistry text book or by the United State Pharmacopeia's (USP) publication USP-NF (2004 - Chapter 786 - (The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD)) which describes the US Food and Drug Administration (FDA) enforceable standards. The used techniques are e.g. described in Pharmaceutical dosage forms: volume 2, 2nd edition, Ed.: H.A.Lieberman, L.Lachman, J.B.Schwartz is a good example. It also mentions (page 187)

additional methods: Electronic sensing zone, light obstruction, air permeation, sedimentation in gas or liquid.

In an air jet sieve measurement of particle size, air is drawn upwards, through a sieve, from a rotating slit so that material on the sieve is fluidised. At the same time a negative pressure is applied to the bottom of the sieve which removes fine particles to a collecting device. Size analyses and determination of average particle size are performed by removal of particles from the fine end of the size distribution by using single sieves consecutively. See also "Particle Size Measurement", 5th Ed. , p 178, vol. 1; T. Allen, Chapman & Hall, London, UK, 1997, for more details on this. For a person skilled in the art, the size measurement as such is thus of conventional character.

Water content of the tablet can be measured using Loss on drying method or Karl-Fischer method which are well known methods to the person skilled in the art (e.g. water content can be measured by loss on drying by thermogravimetry). Such methods are well known and described in the art such as in any analytical chemistry text book (J.A. Dean, Analytical Chemistry Handbook, Section 19, McGraw-Hill, New York, 1995) or by the United State Pharmacopeia's (USP) publication USP-NF (2004) which describes the US Food and Drug Administration (FDA) enforceable standards ((2004 - USP - Chapter 921).

This invention provides in particular a compressed tablet or direct compressed tablet which is capable of dispersing in water within a period of 15 to 50 minutes or 20-45 minutes to provide a dispersion which is capable of passing through a sieve screen with a mesh aperture of 710 μm in accordance with the herein defined British Pharmacopoeia test for dispersible tablets.

A tablet according to the invention, as well as being quickly dispersible in water, has the added advantage that it meets the British Pharmacopoeia (B.P.) test for dispersible tablets in respect of dispersion times and dispersion quality (i.e. passage through a 710 μm sieve).

Preferably the dispersion time of a tablet according to the invention is less than 15 minutes, more preferably less than 12 minutes and most preferably less than 10 minute.

A further advantage of the tablets according to invention is that because a relatively fine dispersion is formed the tablet will have a lower dissolution time and thus the drug may be absorbed into the blood stream much faster. Furthermore the fast dispersion times and

28

relatively fine dispersions obtained with tablets according to the invention are also advantageous for swallowable tablets. Thus tablets according to the invention can be presented both for dispersion in water and also for directly swallowing. Those tablets according to the invention that are intended for swelling are preferably film-coated to aid swallowing.

In a further embodiment the present invention concerns a pharmaceutical formulation or a compressed tablet as described herein wherein

- i) between 0 and 45 minutes 90 to 99.5 % of LAF237 is released, and
- ii) between 10 and 45 minutes 70 to 99 % of metformin is released.

The Paddle method to measure the drug dissolution rate (% of release) is used with 1000ml of 0.01N HCl. Such methods are well known and described in the art such as in any analytical chemistry text book or by the United State Pharmacopeia's (USP) publication USP-NF (2004 - Chapter 711) which describes the US Food and Drug Administration (FDA) enforceable standards.

The invention also provides a process for preparing a pharmaceutical formulation comprising a DPP-IV inhibitor preferably LAF237 or pharmaceutical salts thereof and metformin or pharmaceutical salts thereof, which comprises:

- i) granulating metformin and a binder,
- ii) drying granules containing metformin and the binder,
- iii) blending the DPP-IV inhibitor, preferably LAF237, drug substance with the granules containing metformin and the binder,
- iv) optionally a lubricant e.g. magnesium stearate is blended with the mixture obtained on step iii).

The invention also provides a process for preparing a pharmaceutical tablet comprising a DPP-IV inhibitor preferably LAF237 or pharmaceutical salts thereof and metformin or pharmaceutical salts thereof, which comprises;

- i) granulating metformin and a binder,
- ii) drying granules containing metformin and the binder,
- iii) blending the DPP-IV inhibitor, preferably LAF237, drug substance with the granules containing metformin and the binder,

A

- iv) optionally a lubricant e.g. magnesium stearate is blended with the mixture obtained on step iii),
- v) compressing the resulting blend to form tablets in unit dosage form.

The resulting blend is in the form of a tableting powder, capable of being compressed into a tablet.

The final moisture level of the granulation after drying (LOD) can also be critical in obtaining adequate compaction properties and flow of the Metformin wet granulation (if LOD is too low the compaction properties and tablet friability are poor, while if the LOD is too high the granulation will cause significant picking and/or will begin to form aggregates and restrict powder flow). The proposed target LOD is ~2% (range of 0.5 to 3.5 preferably a range of 1.5 to 2.4%).

Therefore, in a preferred embodiment during step ii) the granules are dried to an LOD of 0.5-3.5% preferably of 1.5 -2.4%. (LOD: Loss On Drying (method defined in USP))

Preferably the granulation of step i) is a wet granulation or a melt granulation.

Unexpected good results have been observed if metformin and the binder are granulated by melt granulation (step i)). The obtained final formulations or tablets exhibit the herein described advantages e.g. improved hardness, low friability, good compactibility, dissolution and stability.

Thus in a preferred aspect, metformin and the binder are blended and the blend is passed through an extruder for melt granulation.

Preferably, the extruder is set at between 140 and 220 °C, or between 155 and 205 °C or between 170 and 190 °C at mixing zone.

Preferably, the compression step v), is a direct compression of the blend resulting from steps iii) or iv).

In further embodiments, the above described processes can comprise:

- A step i) in order that at the end of step ii) metformin is in the form of granules comprising between 1 to 25% or between 1 to 20% preferably between 1 to 20%, most preferably between 3 and 13%, between 4.9 and 12% or between 7.5 and 10.5% or between 7.5 and 17.5% or between 12.5 and 17.5% by weight on a dry weight basis of a pharmaceutically acceptable binder.

- A step i) wherein at least one further pharmaceutically acceptable excipient such as a diluent or a disintegrant is added to the mixture to be blended. Preferably the further pharmaceutically acceptable excipient(s) do not represent more than 25% preferably less than 17.5% or 15% by weight on a dry weight basis of the granule weight.
- A step iii) wherein at least one further pharmaceutically acceptable excipient such as a diluent or a disintegrant is added to the mixture to be blended.
- A further coating step is applied to the resulting compressed core (tablet).
- The compressed cores are optionally dried to an LOD of <1% preferably <0.5% prior to tablet coating.

Preferred DPP-IV inhibitor is LAF237, preferred diluents are microcrystalline cellulose or lactose or preferably a combination of microcrystalline cellulose and lactose, preferred disintegrant is sodium starch glycolate, and preferred lubricant is magnesium stearate.

Before step (1) a sieving step is preferably applied to the formulation for basic delumping i.e. to get rid of any agglomerates/cakes. Before step (3) a sieving step is preferably applied to LAF237, before it is added to the metformin granules.

In an other embodiment, the present invention covers capsule comprising the above described pharmaceutical compositions.

The final product is prepared in the form of tablets, capsules or the like by employing conventional tableting or similar machinery.

A tablet obtained by one of the herein described process which has a hardness comprised between 14 kp and 30 kp at a compression force of 15 kN, and/or a friability between 0.5% and 0.18% at a compression force of 15 to 20 kN,.

Most preferably the DPP-IV inhibitor for the herein described formulations, compressed tablets or processes is selected from 1-{2-[(5-cyanopyridin-2-yl) amino] ethylamino} acetyl-2 (S)- cyano-pyrrolidine dihydrochloride, (S)-1-[(3-hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl-2-cyano-pyrrolidine, L-threo-isoleucyl thiazolidine, MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide and 2-[(3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl]oxy}acetamide and optionally in any case pharmaceutical salts thereof.

Most preferably the DPP-IV inhibitor is 1-[3-hydroxy-adamant-1-ylamino)-acetyl]-pyrrolidine-2(S)-carbonitrile (LAF237 or vildagliptin) or a pharmaceutical salt thereof.

The dosage of (S)-1-[(3-hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl-2-cyano-pyrrolidine (vildagliptin) is preferably between 10 and 150 mg daily, most preferably between 25 and 150 mg or 50 and 100 mg or 25 to 100 mg daily. Preferred examples of daily oral dosage are 25, 30, 35, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, or 100 mg. The application of the active ingredient may occur up to three times a day, preferably one or two times a day.

Glitazones which can be combined to the formulation of the invention in the form of a triple combination are well known in the art and described in many publications.

Glitazones under development are AZ242 (AstraZeneca) phase 2; KRP-297 (Kyorin, licensed to Merck) phase 1-2; MCC-555 (Mitsubishi Chemicals, licensed to J&J) phase 2; JTT-501 (Japan Tobacco, licensed to Pharmacia) phase 2.

The glitazones 5-[[4-(2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy)phenyl]-methyl]thiazolidine-2,4-dione (pioglitazone, EP 0 193 256 A1), 5-[[4-(2-(methyl-2-pyridinyl-amino)-ethoxy)phenyl]methyl]-thiazolidine-2,4-dione (rosiglitazone, EP 0 306 228 A1), 5-[[4-((3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy)-phenyl]-methyl]thiazolidine-2,4-dione (troglitazone, EP 0 139 421), (S)-((3,4-dihydro-2-(phenyl-methyl)-2H-1-benzopyran-6-yl)methyl-thiazolidine-2,4-dione (englitazone, EP 0 207 605 B1), 5-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethyl)-2-methoxy-N-(4-trifluoromethyl-benzyl)benzamide (KRP297, JP 10087641-A), 5-[6-(2-fluoro-benzyloxy)naphthalen-2-ylmethyl]thiazolidine-2,4-dione (MCC555, EP 0 604 983 B1), 5-[[4-(3-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-1-oxopropyl)-phenyl]-methyl]-thiazolidine-2,4-dione (darglitazone, EP 0 332 332), 5-(2-naphthylsulfonyl)-thiazolidine-2,4-dione (AY-31637, US 4,997,948), 5-[[4-(1-methyl-cyclohexyl)methoxy)-phenyl]methyl]-thiazolidine-2,4-dione (ciglitazone, US 4,287,200) are in each case generically and specifically disclosed in the documents cited in brackets beyond each substance, in each case in particular in the compound claims and the final products of the working examples, the subject-matter of the final products, the pharmaceutical preparations and the claims are hereby incorporated into the present application by reference to these publications. The preparation of DRF2189 and of 5-[[4-(2-(2,3-dihydroindol-1-yl)ethoxy)phenyl]methyl]-thiazolidine-2,4-dione is described in B.B. Lohray et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 1619-1630; Examples 2d and 3g on pages 1627 and 1628. The preparation of 5-[3-(4-chlorophenyl)-2-propynyl]-5-phenylsulfonyl)-thiazolidine-2,4-dione and the other compounds in which A is phenylethynyl mentioned herein can be carried out according to the methods described in J. Wrobel et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 1084-1091.

In particular, MCC555 can be formulated as disclosed on page 49, lines 30 to 45, of EP 0 604 983 B1; englitazone as disclosed from page 6, line 52, to page 7, line 6, or analogous to Examples 27 or 28 on page 24 of EP 0 207 605 B1; and darglitazone and 5-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-ethoxy]]benzyl}-thiazolidine-2,4-dione (BM-13.1246) can be formulated as disclosed on page 8, line 42 to line 54 of EP 0 332 332 B1. AY-31637 can be administered as disclosed in column 4, lines 32 to 51 of US 4,997,948 and rosiglitazone as disclosed on page 9, lines 32 to 40 of EP 0 306 228 A1, the latter preferably as its maleate salt. Rosiglitazone can be administered in the form as it is marketed e.g. under the trademark AVANDIA™. Troglitazone can be administered in the form as it is marketed e.g. under the trademarks ReZulin™, PRELAY™, ROMOZIN™ (in the United Kingdom) or NOSCAL™ (in Japan). Pioglitazone can be administered as disclosed in Example 2 of EP 0 193 256 A1, preferably in the form of the monohydrochloride salt. Corresponding to the needs of the single patient it can be possible to administer pioglitazone in the form as it is marketed e.g. under the trademark ACTOS™. Ciglitazone can, for example, be formulated as disclosed in Example 13 of US 4,287,200.

For administration of a glitazone to an adult diabetic patient (body weight: 50 kg) , for instance, the dose per day is usually 0.01 to 1000 mg, preferably 0.1 to 500 mg. This dose can be administered once to several times a day. Especially, when pioglitazone hydrochloride is employed as the insulin sensitizer, the dose of pioglitazone hydrochloride per day is usually 7.5 to 60 mg, preferably 15 to 45 mg. When troglitazone is employed as the insulin sensitizer, the dose of troglitazone per day is usually 100 to 1000 mg, preferably 200 to 600 mg. When rosiglitazone (or its maleate) is employed as the insulin sensitizer, the dose of rosiglitazone per day is usually 1 to 12 mg, preferably 2 to 12 mg.

The glitazone is preferably pioglitazone, pioglitazone hydrochloride, troglitazone or rosiglitazone (or its maleate salt), especially preferably pioglitazone hydrochloride.

The dose of ACTOS® (pioglitazone) should not exceed 45 mg once daily in monotherapy or in combination with sulfonylurea, metformin, or insulin. ACTOS in combination with metformin may be initiated at 15 mg or 30 mg once daily. The current metformin dose can be continued upon initiation of ACTOS therapy. It is unlikely that the dose of metformin will require adjustment due to hypoglycemia during combination therapy with ACTOS. ACTOS is available in 15 mg, 30 mg, and 45 mg tablets

63

AVANDIA® (rosiglitazone) may be administered either at a starting dose of 4 mg as a single daily dose or divided and administered in the morning and evening. For patients who respond inadequately following 8 to 12 weeks of treatment, as determined by reduction in FPG, the dose may be increased to 8 mg daily as monotherapy or in combination with metformin. The dose of AVANDIA should not exceed 8 mg daily, as a single dose or divided twice daily. AVANDIA is available in 2 mg, 4 mg, and 8 mg tablets

The dosage of antidiabetic therapy with metformin should be individualized on the basis of effectiveness and tolerability while not exceeding the maximum recommended daily dose of metformin which is 2,000 mg. Metformin has been widely prescribed for lowering blood glucose in patients with NIDDM and is marketed in 500, 750, 850 and 1000 mg strengths. However, because it is a short acting drug, metformin requires twice-daily or three-times-daily dosing (500 - 850 mg tab 2-3/day or 1000 mg bid with meals). Preferably the dosage used in the present invention is between 250 and 2000 mg preferably between 250 and 1000 mg. A pharmaceutical composition, tablet or capsule according to the herein described invention, comprising 250 mg, 500 mg, 850 mg or 1000 mg of metformin or a pharmaceutical salt thereof.

Thus in a further embodiment, the present invention concerns a tablet or formulation of the invention, wherein the active ingredients consist of;

- i) 50 to 2000 mg of metformin, preferably 250 to 1000mg of metformin
- ii) 25 to 100 mg of a DPP-4 inhibitor preferably vildagliptin.

The present invention also concerns a pharmaceutical unit dosage form, preferably a tablet or capsule, comprising a formulation of the invention, and wherein the active ingredients consist of;

- i) 50 to 2000 mg of metformin, preferably 250 to 1000mg of metformin
- ii) 25 to 100 mg of a DPP-4 inhibitor preferably vildagliptin preferably 25 to 50 mg of vildagliptin.

The present invention also concerns a pharmaceutical unit dosage form, preferably a tablet or capsule, comprising a formulation of the invention, and wherein the active ingredients consist of;

ay

- i) 25 mg of vildagliptin and 250 mg of metformin, or in any case a pharmaceutical salt thereof,
- ii) 25 mg of vildagliptin and 500 mg of metformin, or in any case a pharmaceutical salt thereof,
- iii) 25 mg of vildagliptin and 850 mg of metformin, or in any case a pharmaceutical salt thereof,
- iv) 25 mg of vildagliptin and 1000 mg of metformin, or in any case a pharmaceutical salt thereof,
- v) 50 mg of vildagliptin and 500 mg of metformin, or in any case a pharmaceutical salt thereof,
- vi) 50 mg of vildagliptin and 850 mg of metformin, or in any case a pharmaceutical salt thereof, or
- vii) 50 mg of vildagliptin and 1000 mg of metformin, or in any case a pharmaceutical salt thereof.

The present invention also concerns a formulation or tablet of the invention, wherein;

a) the active ingredients consist of;

- i) 25 mg of vildagliptin and 250 mg of metformin, or in any case a pharmaceutical salt thereof,
- ii) 25 mg of vildagliptin and 500 mg of metformin, or in any case a pharmaceutical salt thereof,
- iii) 25 mg of vildagliptin and 850 mg of metformin, or in any case a pharmaceutical salt thereof,
- iv) 25 mg of vildagliptin and 1000 mg of metformin, or in any case a pharmaceutical salt thereof,
- v) 50 mg of vildagliptin and 500 mg of metformin, or in any case a pharmaceutical salt thereof,
- vi) 50 mg of vildagliptin and 850 mg of metformin, or in any case a pharmaceutical salt thereof, or

vii) 50 mg of vildagliptin and 1000 mg of metformin, or in any case a pharmaceutical salt thereof,

and

b) metformin is in the form of granules comprising between 1 to 25% of a binder (1 to 25% of the weight of the granule on a dry weight basis), between 1 to 20% of a binder, or between 7.5 and 17.5 % of a binder,

c) the composition or tablet comprises, between 50 to 98%, between 50% to 96%, between 60% to 98%, between 60% to 96% or between 70 to 98%, between 70% and 96%, between 80 to 98% or between 80 to 96% by weight on a dry weight basis of active ingredients,

d) the composition optionally comprises at least one additional excipient such as between 0.1% and 2% magnesium stearate.

The present invention also concerns a pharmaceutical unit dosage form, preferably a tablet or capsule, comprising a formulation of the invention, and wherein the active ingredients consist of;

- i) between 50 to 2000 mg of metformin; preferably between 250 to 1000mg of metformin,
- ii) between 25 to 100 mg of a DPP-4 inhibitor preferably vildagliptin preferably between 25 to 50 mg of vildagliptin, and
- iii) between 2 to 50 mg of a glitazone, preferably between 2 to 8 mg of rosiglitazone or 15 to 45 mg of pioglitazone

Thus in a further embodiment, the present invention concerns a tablet of the invention, wherein;

- the tablet hardness is comprised between 60 and 340 N,
- the tablet friability is lower than 0.8%, and
- the tablet thickness is comprised between 4.5 and 8.3 mm.

Thus in a further embodiment, the present invention concerns a tablet of the invention, wherein;

- the tablet hardness is comprised between 60 and 340 N,
- the tablet friability is lower than 0.8%,
- the tablet thickness is comprised between 4.5 and 8.3 mm, and
- at least 70% of vildagliptin is dissolved within 30 minutes,
- at least 80% of metformin HCl is dissolved within 45 minutes,

by using the Paddle method.

In a further embodiment, the present invention concerns a tablet or formulation of the invention, wherein metformin is in the form of its HCl salt.

Any of the herein described compositions or tablet, comprising between 50 to 98%, between 50% to 96%, between 60% to 98%, between 60% to 96% , or between 70 to 98%, between 70% and 96%, or between 80 to 98% or 80 to 96% by weight on a dry weight basis of active ingredients, wherein the active ingredients consist of vildagliptin and metformin, or in each case a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further aspect, the present invention concerns the use of the herein described formulations, capsules, tablets, compressed tables, direct compressed tablets for the treatment of conditions, such as non-insulin-dependent diabetes mellitus, arthritis, obesity, allograft transplantation, calcitonin-osteoporosis, Heart Failure, Impaired Glucose Metabolism), IGT (Impaired Glucose Tolerance), neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson disease, modulating hyperlipidemia, modulating conditions associated with hyperlipidemia or for lowering VLDL, LDL and Lp(a) levels, cardiovascular or renal diseases e.g. diabetic cardiomyopathy, left or right ventricular hypertrophy, hypertrophic medial thickening in arteries and/or in large vessels, mesenteric vasculature hypertrophy, mesangial hypertrophy, neurodegenerative disorders and cognitive disorders, to produce a sedative or anxiolytic effect, to attenuate post-surgical catabolic changes and hormonal responses to stress, to reduce mortality and morbidity after myocardial infarction, the treatment of conditions related to the above effects which may be mediated by GLP-1 and/or GLP-2 levels.

In each case in particular in the compound claims, the final products of the working examples, the subject matter of the final products, the analytical and measurement methods (e.g. USP documents) the methods to obtain the right particles size, the pharmaceutical

GK

preparations, the excipients and the claims are hereby incorporated into the present application by reference to the herein mentioned publications or patent applications.

This invention is further illustrated by the following examples:

Example 1: Manufacturing process

Due to the Metformin drug substance hardening during storage, a decompaction process using an oscillating mill (Frewitt) fitted with a 1.68mm screen is required. The Metformin is then premixed with HPC-EXF (EXF: Manufacturer's (Aqualon's) grade designation for viscosity and particle size, x=xtrafine. HF=no meaning but viscosity designation that can be compared to other HPC grades, HF, GF, LF, EF) for 1-2 minutes in a high shear mixer. A 9% HPC solution (w/w) is pumped into the high shear granulator at a fixed rate (4 minutes) until adequate granules are formed (total amount of water ~7%). The granulation is then dried in a fluid bed dryer to a final LOD (loss on drying) of ~2% (range 1.5 to 2.4%). The dried granulation is passed through either a Fitzmill (fitted with a 0.078" or 2mm screen) or a Frewitt oscillator (fitted with a 1.68mm screen). The LAF237 drug substance is passed through a 1mm hand screen and blended with the milled Metformin granulation for 300 rotations in a bin blender. The magnesium stearate is also passed through a 1mm hand screen and blended with the Met/LAF mixture for 60 rotations. The blend is then compressed on a rotary tablet press. The compressed cores are dried to an LOD of <0.5% prior to tablet coating. Approximately a 5mg/cm² coating weight is applied during the coating process.

Process parameters used to manufacture batches of the herein described formulations comprising Metformin:LAF237 core batches at 5:1, 10:1, 20:1 and 40:1 ratios

Manufacturing process steps	Process parameter	Set point (range)
Pre Mixing	Time	2 minutes
Milling	Mesh size	1.68 or 2.0 mm
Granulation + (metformin + binder)	Amount of water	7% of granulation amount
	Rate of addition	4 minutes (~200 ml/min)
	Kneading time	2 minutes after water addition
	Plough/chopper speed	Low (setting 1)

68

Manufacturing process steps	Process parameter	Set point (range)
Mixing (LAF237 + (metformin + binder) granules	Time (number of rotations)	15 minutes (300 rotations)
Sieving	Mesh size	1 mm
Final mixing (final blend, including e.g. optional lubricant)	Time (number of rotations)	3 minutes (60 rotations)
Compression	Compression speed	40 rpm
	Compression force	10 – 23 kN

Description of manufacturing equipment used for the herein described formulation development

Equipment	Size/model	Unit operation
Oscillator	Frewitt	Screening/decompaction
High shear mixer	25 liter Collette Gral	Granulating
Convection dryer	GPCG5 Fluid bed	Drying
Hammer conventional mill	Fitzmill	Screening
Bin or container mixer	10 and 25 liter container	Blending
Tablet press	Manesty Beta	Tabletting
Coating pan perforated	Compulab	Coating

Batch sizes tested

The batch size for the exploratory batches were typically <1.0 kg. During formulation development, the wet granulation was completed in a 25L Collette Gral mixer with batch sizes ranging from 3.0 to 6.0 kg.

Statement on the up-scaling potential and robustness of the final process

All process incorporated with the manufacture of the Metformin wet granulation and drying processes as well as the mixing, compression and coating are standard processes and use standard equipment. The FBD (fluid bed dryer) drying process end-point (1.5-2.4%) LOD.

Since the moisture level of the dried granulation could have significant impact on tabletting properties, all granulations are preferably prepared using a KG5 mixer and dried in an oven to an LOD of approximately 2% (preferred range 1.5-2.4%).

Manufacturing process: Alternative

12

Step 1: Sieve the Metformin and HPC through a 1700 μ m screen. Place sieved ingredients into a diffusion blender and preblend at 20rpm for 200 rotations.

Step 2: Pass the blend through a twin screw extruder set at 180°C (at mixing zone) – Melt granulation.

Step 3: Sieve the granulation through a 500 μ m screen using a frewitt (milling step).

Step 4: Sieve LAF237 through a 500 μ m screen and blend with granulation of step 3, at 20 rpm for 300 rotations.

Step 5: Sieve magnesium stearate through a 1000 μ m screen and blend at 20 rpm for 60 rotations.

Step 6: Compression of the resulting composition

Step 7: Film coating

Example 1B: Preparation of metformin granules using the melt granulation process:

<u>Ingredient</u>	<u>Percentage (w/w)</u>	<u>Amount per tablet (mg)</u>
Internal phase		
metformin HCl		1000
hydroxypropyl cellulose		99
External phase		
magnesium stearate		11
vildagliptin		50
Total		1160

The internal phase ingredients i.e. metformin hydrochloride, and hydroxypropyl cellulose available as KLUCEL EXF from Hercules Chemical Co. (Wilmington, Delaware) are combined and blended in a bin blender for about two hundred rotations. The blend is introduced into the feed section, or hopper, of a twin screw extruder. A suitable twin screw extruder is the PRISM 16 mm pharmaceutical twin screw extruder available from Thermo Electron Corp. (Waltham, Massachusetts).

Located at the end of the twin screw extruder is a die with a bore of approximately three mm. The twin screw extruder is configured with five individual barrel zones, or sections, that can independently adjusted to different parameters. Starting from the hopper

to the die, the zones are respectively heated to the following temperatures: 40°C, 110°C, 130°C, 170°C and 185°C. The temperatures of the heating zones do not exceed the melting temperature of metformin hydrochloride which is approximately 232°C. The screw speed is set to 150 rpm, but can be as high as 400 rpm, and the volumetric feed rate is adjusted to deliver between about 30 to 45 grams of material per minute. The throughput rate can be adjusted from 4 g/min to 80 g/min.

The extrudate, or granules, from the extruder are then cooled to room temperature by allowing them to stand from approximately fifteen to twenty minutes. The cooled granules, are subsequently sieved through a 500 micrometer screen (i.e., a one mm screen).

For the external phase, the magnesium stearate is sieved through a 1000 micrometer screen and vildagliptin drug substance is first passed through a 500 micrometer screen. Vildagliptin is then blended with the obtained granules using a suitable bin blender for approximately 150 or 300 rotations. The magnesium stearate is blended with the resulting mixture for 50 or 70 rotations. The resulting final blend is compressed into tablets using a conventional rotary tablet press (Manesty Beta Press) using a compression force ranging between 6kN and 25 kN. The resulting tablets are monolithic and having a hardness ranging from 5 kP to 35 kP. Tablets having hardness ranging from 15 kP to 35 kP resulted in acceptable friability of less than 1.0% w/w after five hundred drops. Moreover, these tablets have a disintegration time of less than equal to twenty minutes with discs at 37°C in 0.1 N HCl.

Example 2:

A. Summary of extended compatibility tests

Excipient compatibility study of the herein described formulations with standard excipients at 50°C/75% (open) for 4 weeks was conducted. Based on the compatibility results, the data indicate that the herein described formulations and tablets provided less degradation of metformin or LAF237.

B. Stability protocol

Stability studies at 25°C/60%RH, 30/65%RH and 40°C/75%RH was conducted in induction sealed HDPE (high density polyethylene) bottles with desiccant and at 40°C/75%RH open

without desiccant (Open). Stability conditions at different time points have shown better result with the herein described formulations and tablets.

RH = relative humidity

(a) Table i) Exploratory formulation stability storage conditions.

Interval	Storage conditions			
	25°C/60%RH	30°C/65%RH	40°C/75%RH	40°C/75%RH, Open
3W				X
6W			X	X
3M	X		X	
6M	X			

(b) Table ii) Melt granulation and low moisture series stability storage conditions

Interval	Storage conditions			
	25°C/60%RH	30°C/65%RH	40°C/75%RH	40°C/75%RH, Open
3W				X
6W			X	X
3M	X	[X]	X	
6M	X	[X]		
12M	X	[X]		

[] = optional test

Stability results: Good stability have been obtained with the herein described formulations and tablets.

Stability of low moisture series formulations, Met:LAF 40:1 ratio

(Metformin Directly Compressed) (Pre-granulated material sold as a "new grade" for direct compression in to tablets) + LAF237 (solvent granulation) results in a LAF237 Total degradation of 2.9% in the 40°C/75% RH + 6 weeks closed storage conditions.

(Metformin water granulated with 6.6% of HPC) + LAF237 (solvent granulation) (claimed formulation) results in a LAF237 Total degradation of 0.9% in the 40°C/75% RH + 6 weeks closed storage conditions.

22

Co-granulation of (metformin + LAF237) with 6.6 % HPC results in a LAF237 Total degradation of 6.6% in the 40°C/75% RH + 6 weeks closed storage conditions.

Furthermore, the applicant has tested many other formulations and has discovered that a formulation, (e.g. tablet in unit dosage form), comprising a DPP-IV inhibitor and metformin, and having a high drug load provides better stability results, especially if a binder is present preferably if HPC is present.

C. Test conditions for dissolution rate

The method that was selected was based on the results from earlier method development studies showing similar release profiles of Metformin and LAF237 at different pH's (0.01N HCl, pH 4.5 and pH 6.8 buffer) as well as from paddles or baskets (50 and 100 rpm).

USP Apparatus: I (Baskets)

Rotation Speed: 100 rpm

Dissolution Medium: 0.01 N HCl, degassed.

Volume: 900 ml

The dissolution was performed (n=3) for initial samples only. Dissolution on stability samples have shown good results with the herein described formulations and tablets. The dissolution rate requirements have been met.

3. Compositions:

Example of compositions for all dosage strengths are listed in Table 3-1 through Table 3-6

A)

Table 3-1 Composition at 5:1 ratio for 250/50 mg Met/LAF, film coated tablets

Component	Amount per tablet (mg)	Weight per weight (%)
LAF237	50.0	15.3
Metformin HCl	250.0	76.3
Hydroxypropyl cellulose (Klucel [®] EXF)	24.7*	7.6
Magnesium stearate	2.9	0.9
Total core weight	328.0	100.0
Film coating		
Opadry premix**	13.1	4.0
Purified water, USP	q.s. ^a	
Total film coated tablet weight	341.0	
LAF237	50.0	15.24
Metformin HCl	250.0	76.22
Hydroxypropyl cellulose (Klucel [®] EXF)	24.75*	7.6
Magnesium stearate	3.25	0.99
Total core weight	328.0	100.0
Film coating		
Opadry premix**	12.0	3.53
Purified water, USP	q.s. ^a	
Total film coated tablet weight	340.0	

^a Removed during processing.

* 9% (w/w) calculated based on total quantity Metformin HCl and HPC.

Table 3-2 Composition at 10:1 ratio for 250/25 mg and 500/50 mg Met/LAF, film coated tablets

Component	250/50 mg amount per tablet (mg)	250/50 mg weight per weight (%)	500/50 mg amount per tablet (mg)	500/50 mg weight per weight (%)
LAF237	50.0	8.3	50.0	8.2
Metformin HCl	250.0	82.7	500.0	82.7
Hydroxypropyl cellulose (Klucel® EXF)	24.7*	8.2	49.5*	8.2
Magnesium stearate	2.7	0.9	5.4	0.9
Total core weight	302.0	100.0	605.0	100.0
Film coating				
Opadry premix**	12.1	4.0	24.2	4.0
Purified water, USP	q.s. ^a		q.s. ^a	
Total film coated tablet weight	315.0		629.0	
LAF237	50.0	15.24	50.0	8.25
Metformin HCl	250.0	76.22	500.0	82.51
Hydroxypropyl cellulose (Klucel® EXF)	24.75*	7.55	49.5*	8.17
Magnesium stearate	3.25	0.99	6.5	1.07
Total core weight	328.0	100.0	606.0	100.0
Film coating				
Opadry premix**	12	3.52	18	2.89
Purified water, USP	q.s. ^a		q.s. ^a	
Total film coated tablet weight	340.0		624.0	

^a Removed during processing.

* 9% (w/w) calculated based on total quantity of Metformin HCl and HPC.

Table 3-3 Composition at 17:1 ratio for Met/LAF 850/50 mg, film coated tablets

Component	amount per tablet (mg)	weight per weight (%)
LAF237	50.0	5.0
Metformin HCl	850.0	85.6
Hydroxypropyl cellulose (Klucel [®] EXF)	84.1*	8.5
Magnesium stearate	8.9	0.9
Total core weight	993.0	100.0
Film coating		
Opadry premix**	39.7	4.0
Purified water, USP	q.s. ^a	
Total film coated tablet weight	1033.0	
LAF237	50.0	5.03
Metformin HCl	850.0	85.51
Hydroxypropyl cellulose (Klucel [®] EXF)	84.15*	8.47
Magnesium stearate	8.85	0.99
Total core weight	994.0	100.0
Film coating		
Opadry premix**	26	
Purified water, USP	q.s. ^a	
Total film coated tablet weight	1020.0	

^a Removed during processing.

* 9% (w/w) calculated based on total quantity of Metformin HCl and HPC.

Table 3-4 Composition at 20:1 ratio for Met/LAF 500/25 mg and 1000/50 mg, film coated tablets

Component	500/25 mg amount per tablet (mg)	500/25 mg weight per weight (%)	1000/50 mg amount per tablet (mg)	1000/50 mg weight per weight (%)
LAF237	25.0	4.3	50.0	4.3
Metformin HCl	500.0	86.3	1000.0	86.3
Hydroxypropyl cellulose (Klucel [®] EXF)	49.5*	8.5	98.9*	8.5
Magnesium stearate	5.2	0.9	10.4	0.9
Total core weight	580.0	100.0	1159.0	100.0
Film coating				
Opadry premix**	23.2	4.0	46.4	4.0
Purified water, USP	q.s. ^a		q.s. ^a	
Total film coated tablet weight	603.0		1206.0	
LAF237	25.0	4.31	50.0	4.31
Metformin HCl	500.0	86.21	1000.0	86.21
Hydroxypropyl cellulose (Klucel [®] EXF)	49.5*	8.53	99*	8.53
Magnesium stearate	5.5	0.95	11	0.95
Total core weight	580.0	100.0	1160.0	100.0
Film coating				
Opadry premix**	18		28	2.36
Purified water, USP	q.s. ^a		q.s. ^a	
Total film coated tablet weight	598		1188	

^a Removed during processing.

* 9% (w/w) calculated based on total quantity of Metformin HCl and HPC.

74

Table 3-5 Composition at 34:1 ratio for Met/LAF 850/25 mg, film coated tablets

Component	amount per tablet (mg)	weight per weight (%)
LAF237	25.0	2.6
Metformin HCl	850.0	87.8
Hydroxypropyl cellulose (Klucel [®] EXF)	84.1*	8.7
Magnesium stearate	8.7	0.9
Total core weight	968.0	100.0
Film coating		
Opadry premix**	38.7	4.0
Purified water, USP	q.s. ^a	
Total film coated tablet weight	1006.0	

^a Removed during processing.

* 9% (w/w) calculated based on total quantity of Metformin HCl and HPC.

88

Table 3-6 Composition at 40:1 ratio for Met/LAF 1000/25 mg, film coated tablets

Component	amount per tablet (mg)	weight per weight (%)
LAF237	25.0	2.2
Metformin HCl	1000.0	88.2
Hydroxypropyl cellulose (Klucel [®] EXF)	98.9*	8.7
Magnesium stearate	10.2	0.9
Total core weight	1134.0	100.0
Film coating		
Opadry premix**	45.4	4.0
Purified water, USP	q.s. ^a	
Total film coated tablet weight	1179.0	

^a Removed during processing.

* 9% (w/w) calculated based on total quantity of Metformin HCl and HPC.

Example 4: The tablets prepared in accordance with the above Description and examples can be tested as follows.

Tablet Evaluation Methods

1. Average tablet weight. Twenty tablets are weighed on an analytical balance and the average tablet weight calculated.
2. Tablet breaking strength (kilo bond-kp). tablets are individually tested using a Schleuniger crushing strength tester, and the average breaking strength calculated.
3. Friability (% loss). 10 tablets, accurately weighed, are subjected to 10 minutes friability testing using a Roche Friabilator. The tablets are dedusted, reweighed, and the weight loss due to the friability is calculated as a percentage of the initial weight.
4. Dispersion Disintegration time DT (The test for dispersible tablets defined in the British Pharmacopoeia, 1988, Volume II, page 895 - BP 1988). Tablets are tested in accordance to the above-defined BP test (without discs) for dispersible tablets. This utilizes water at a temperature of 19°- 21° C.
5. Dispersion Quality. In accordance with the BP uniformity of dispersion test for dispersible tablets (BP 1988 Volume II page 895), two tablets are placed in 100 ml of water at 19°-21° C. and allowed to disperse.

Granule Evaluation Methods

1. Loss on Drying (LOD). The residual moisture content of the granule (LOD) can be determined on a 3-4 g sample using a Computrac moisture analyser set at 90° C. operated in accordance with the manufacturer's procedure.
2. Weight Median Diameter (WMD). A 10 g sample of granule is sifted for 2 minutes at suitable pulse and sift amplitudes in an Allen Bradley sonic sifter in accordance with manufacturer's instructions. Sieves of 300 µm, 250 µm, 200 µm, 150 µm, 100 µm, 53 µm and 40 µm are used. The WMD is calculated from the cumulative percentage undersize size distribution using a computer program.

Example 5:

Improved manufacturing robustness

A preliminary compactibility assessment is carried out on a Carver press using different formulations.

Data demonstrate that our claimed compositions on being compressed with increasing levels of pressure (compression force) show well adapted tablet strength. In particular e.g. the herein described formulations have shown a good tablet strength and compactibility. With increasing pressure (compression force) our claimed formulations and selected ranges show a substantially useful increase in tablet strength.

A compactibility study (D. Becker, personal communication) is carried out on an instrumented Korsch single station press with force and displacement sensors on both upper and lower punches.

A clear indication is afforded from these data that LAF237 tablets are very likely to have poor tablet hardness/crushing strength unless diluted out using sufficient filler with excellent compactibility. However, our claimed formulations and selected ranges are particularly adapted to provide the required compactibility especially for the LAF237:metformin ratio of 1:5.

The results obtained show that convenient tablet hardness can be obtained if the metformin granules contain e.g. between 1 and 20% preferably between 3 and 13%, between 3 and 17.5% of a binder such as HPC.

**Example 6: Friability**

Evaluation is carried out using a Manesty Betapress at 6 different settings: strain rate settings of 66-90 rpm (63,000-86,000 TPH) and force of 7.5-15 kN. The trials uses Flat-faced Beveled-edge (FFBE) tooling of 9 mm diameter for 250 mg tablets and 10 mm diameter for 310 mg tablets (other diameters are used depending on the weight of the tested tablet) . Friability, Compression profile, Strain rate profile and Weight variation are the measured outcomes. Study design and the friability results obtained from the study are used to determine the variables (particle size distribution in the formulation, tablet weight, tablet thickness and weight, water content in the tablet etc) impacting the outcome of hardness. Our claimed formulations and selected ranges are particularly adapted to provide the required Friability.

Example - Tablets having a Metformin:LAF237 ratio of 20:1 : The results show that tablets comprising LAF237 + (metformin granules without binder) have around 0.8% friability, while tablets comprising LAF237 + (metformin granules comprising 12% HPC) have less than 0.2% friability (at a compression force of 15kN).

Example 7: Mechanical stress (particle size distribution)

The material in the desired particle size range can be produced from any form of vildagliptin e.g. amorphous vildagliptin, by mechanical stress. This stress can be mediated by impact, shear or compression. In most commercially available grinding equipment a combination of these principles occurs. For vildagliptin preferably a mechanical impact or jet mill is used. The most preferable mechanical impact mill can be equipped with different kind of beaters, screens, liners or with pin plates. For our process preferably an impact mill with plate beater and a slit screen 5 * 2.5 cm is used. The impact speed should be variable between 20 and 100 m/s (as peripheral speed) to adapt to any batch to batch variation. In our case a peripheral speed of the beater of about 40 - 50 m/s is used.

What is claimed is:

1. A pharmaceutical composition comprising between 50 to 98%, between 60 to 98%, between 70 to 98% or 80 to 98% by weight on a dry weight basis of active ingredients, wherein the active ingredients consist of vildagliptin and metformin, or in each case a pharmaceutically acceptable salt thereof.
2. A tablet or directly compressed tablet, comprising between 50 to 98%, between 60 to 98%, between 70% to 98%, or between 80 to 98% by weight on a dry weight basis of active ingredients, wherein the active ingredients consist of vildagliptin and metformin, or in each case a pharmaceutically acceptable salt thereof.
3. A composition or tablet according to any of claims 1 to 2, comprising between 50 to 98%, between 60% to 96%, between 70 to 98% or between 80 to 96% by weight on a dry weight basis of active ingredients, wherein the active ingredients consist of vildagliptin and metformin, or in each case a pharmaceutically acceptable salt thereof.
4. A composition or tablet according to any of claims 1 to 3, comprising at least one pharmaceutically acceptable excipient.
5. A composition or tablet according to any of claims 1 to 4, wherein metformin is in the form of granules.
6. A composition or tablet according to any of claims 5, wherein metformin is in the form of granules and wherein the granules contain at least one pharmaceutically acceptable excipient.
7. A composition or tablet according to any of claims 5 to 6, wherein metformin is in the form of granules and wherein the granules contain a binder.
8. A composition or tablet according to any of claims 5 to 7, wherein metformin is in the form of granules comprising between 1 to 25% of a binder.

A

9. A composition or tablet according to any of claims 1 to 8 comprising;
- i) between 1 to 25% , between 1 to 20% or between 1 and 12%, by weight on a dry weight basis of a pharmaceutically acceptable binder,
 - ii) between 2.9 and 11% or between 6.5 and 9.5% by weight on a dry weight basis of a pharmaceutically acceptable binder, or
 - iii) between 7.5 and 17.5% or between 12.5 and 17.5% by weight on a dry weight basis of a pharmaceutically acceptable binder.
10. A tablet according to any of claims 1 to 9, obtained by direct compression of the metformin granules with vildagliptin and optionally at least one pharmaceutically acceptable excipient.
11. A pharmaceutical composition or a tablet comprising as active ingredients,
- i) between 1.5 to 35% of a DPP-IV inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
 - ii) between 65 to 98.5% of metformin or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- and wherein metformin is in the form of granules comprising between 1 to 25% of a binder .
12. A composition or tablet according to any of claims 1 to 11, comprising as active ingredients,
- i) between 1.5 to 20% of vildagliptin, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
 - ii) between 80 to 98.5% of metformin or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- and wherein metformin is in the form of granules comprising between 1 to 25% of a binder .
13. A composition or tablet according to any of claims 7, 8, 11 or 12, wherein the granules comprise;
- i) between 1 to 20% or between 3 and 13%, by weight on a dry weight basis of a pharmaceutically acceptable binder,
 - ii) between 4.9 and 12% or between 7.5 and 10.5% by weight on a dry weight basis of a pharmaceutically acceptable binder, or
 - iii) between 7.5 and 17.5% or between 12.5 and 17.5% by weight on a dry weight basis of a pharmaceutically acceptable binder.

17
80

14. A composition or tablet according to any of claims 7 to 13, wherein the binder is selected from starches; celluloses and derivatives thereof; sucrose; dextrose; corn syrup; polysaccharides; and gelatin.
15. A composition or tablet according to any of claims 7 to 14, wherein the binder is a cellulose or derivative thereof, selected from microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose and hydroxypropylmethyl cellulose.
16. A composition or tablet according to any of claims 1 to 15, wherein at least one conventional pharmaceutically acceptable excipient can be added to the composition.
17. A composition or tablet according to any of claims 4 or 16, wherein the pharmaceutically acceptable excipient is selected from binders, diluents, disintegrants, lubricants, solid fillers, glidants and carriers.
18. A composition or tablet according to any of claims 1 to 17, wherein the composition does not contain more than 25% or 20%, preferably 17.5, 15% or 11% by weight on a dry weight basis of a pharmaceutically acceptable excipient including the binder.
19. A composition or tablet according to any of claims 1 to 18 comprising;
i) between 1 and 12% or between 2.9 and 11% by weight on a dry weight basis of a pharmaceutically acceptable binder and optionally between 0.1 and 10% by weight on a dry weight basis of a further pharmaceutically acceptable excipient, or
ii) between 7.5 and 17.5% or between 12.5 and 17.5% by weight on a dry weight basis of a pharmaceutically acceptable binder and optionally between 0.1 and 10% by weight on a dry weight basis of a further pharmaceutically acceptable excipient.
20. A composition or tablet according to any of claims 4 to 19, wherein the further pharmaceutically acceptable excipient is a lubricant.
21. A composition or tablet according to any of claims 4 to 19, comprising between 0.1% to 5%, between 0.1% to 2%, or between 0.5% to 1.5% by weight of the composition of a pharmaceutically acceptable lubricant.
22. A composition or tablet according to claims 20 or 21, wherein the lubricant is magnesium stearate.

67

23. A composition or tablet according to any of claims 6 to 22, wherein the metformin granules are produced by wet granulation or melt granulation, with the binder.
24. A composition or tablet according to any of claims 5 to 23, wherein the metformin granules are produced by wet granulation with water or a solvent selected from ethanol, isopropanol, ethyl acetate, glycofurol or propylene glycol.
25. A composition or tablet according to any of claims 11, or 13 to 24, wherein the DPP-IV inhibitor is selected from 1-({2-[(5-cyanopyridin-2-yl) amino] ethylamino} acetyl-2 (S)- cyano-pyrrolidine dihydrochloride, vildagliptin, L-threo-isoleucyl thiazolidine, MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(aminomethyl)-2-isobutyl-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydro-6-isoquinolinecarboxamide and 2-({3-(aminomethyl)-2-isobutyl-4-phenyl-1-oxo-1,2-dihydro-6-isoquinolyl}oxy)acetamide and optionally in any case pharmaceutical salts thereof.
26. A composition or tablet according to any of claims 1 to 24, wherein the DPP-IV inhibitor is vildagliptin or a pharmaceutical salt thereof, and represent between 1.5 to 35% of the active ingredients.
27. A composition or tablet according to any of claims 1 to 26, wherein vildagliptin is in the form of particles.
28. A composition or tablet according to any of claims 1 to 27, wherein vildagliptin is in the form of particles;
- i) wherein at least 40%, preferably 60%, most preferably 80% or 90% of vildagliptin has a particle size distribution of less than 250 μm ,
 - ii) wherein at least 40%, preferably 60%, most preferably 80% or 90% of vildagliptin has a particle size distribution between 10 to 250 μm , or
 - iii) wherein at least 25% or at least 35% of the particle size distribution is between 50 to 150 μm .
29. A pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 28, which is contained in a capsule or is in the form of a tablet, compressed tablet or directly compressed tablet.
30. A tablet according to any of claims 12 to 29, obtained by direct compression of the metformin granules with vildagliptin and optionally at least one pharmaceutically acceptable excipient.

31. A tablet according to any of claims 2, or 10 to 20, which is additionally film coated, such as by a film coating of Opadry premix.
32. A pharmaceutical composition according to any of claims 1, 3 to 31, wherein the formulation represents one of the layers of a bilayer or trilayer tablet.
33. A composition or tablet according to any of claims 1 to 32, comprising;
- i) between 25 mg and 100 mg of vildagliptin or a pharmaceutical salt thereof, or
 - ii) 25 mg, 50 mg or 100 mg of vildagliptin or a pharmaceutical salt thereof.
34. A composition or tablet according to any of claims 1 to 33, comprising;
- i) between 50 to 2000 mg or 250 to 1000 mg of metformin or a pharmaceutical salt thereof, or
 - ii) 250 mg, 500 mg, 850 mg or 1000 mg of metformin or a pharmaceutical salt thereof.
35. A composition or tablet according to any of claims 1 to 34, comprising
- i) 25 mg of vildagliptin and 250 mg of metformin, or in any case a pharmaceutical salt thereof,
 - ii) 25 mg of vildagliptin and 500 mg of metformin, or in any case a pharmaceutical salt thereof,
 - iii) 25 mg of vildagliptin and 850 mg of metformin, or in any case a pharmaceutical salt thereof,
 - iv) 25 mg of vildagliptin and 1000 mg of metformin, or in any case a pharmaceutical salt thereof,
 - v) 50 mg of vildagliptin and 500 mg of metformin, or in any case a pharmaceutical salt thereof,
 - vi) 50 mg of vildagliptin and 850 mg of metformin, or in any case a pharmaceutical salt thereof, or
 - vii) 50 mg of vildagliptin and 1000 mg of metformin, or in any case a pharmaceutical salt thereof.

36. A composition or tablet according to any of claims 1 to 35, comprising an additional active ingredient which is a sulfonylureas or a glitazone such as ploglitazone or rosiglitazone.

37. A process for preparing a pharmaceutical composition comprising a DPP-IV inhibitor and metformin or in any case a pharmaceutical salts thereof, which comprises ;

- i) granulating metformin and a binder,
- ii) drying granules containing metformin and the binder,
- iii) blending the DPP-IV inhibitor, drug substance with the granules containing metformin and the binder,
- iv) optionally a lubricant e.g. magnesium stearate is blended with the mixture obtained on step iii),

38. A process for preparing a pharmaceutical tablet comprising a DPP-IV inhibitor and metformin or in any case a pharmaceutical salts thereof, which comprises;

- i) granulating metformin and a binder,
- ii) drying granules containing metformin and the binder,
- iii) blending the DPP-IV inhibitor, drug substance with the granules containing metformin and the binder,
- iv) optionally a lubricant e.g. magnesium stearate is blended with the mixture obtained on step iii),
- v) compressing the resulting blend to form tablets in unit dosage form.

39. A process according to any of claims 37 or 38, wherein during step ii) the granules are dried to an LOD of 0.5-3.5% preferably of 1.5 -2.4%.

40. A process according to any of claims 37 to 39, wherein at the end of step ii) metformin or a pharmaceutical salt thereof, is in the form of granules comprising between 1 to 25% or between 3 and 13% or between 4.9 and 12% or between 7.5 and 10.5%, or between 7.5 and 17.5% or between 12.5 and 17.5% by weight on a dry weight basis of a pharmaceutically acceptable binder.
41. A process according to any of claims 37 to 40, wherein at least one further pharmaceutically acceptable excipient is added to the mixture to be blended during step i) or during step iii).
42. A process according to claim 41, wherein the further pharmaceutically acceptable excipient is a diluent or a desintegrant.
43. A process according to any of claims 38 to 42, wherein a further coating step is applied to tablet resulting from step v).
44. A process according to any of claims 37 to 43, wherein the granulation of step i) is a melt granulation or wet granulation.
45. A process according to any of claims 37 to 44, comprising a granulation step i) wherein metformin and the binder are blended and the blend is passed through an extruder for melt granulation.
46. A process according to claim 45, wherein the extruder is set at between 140 and 220 °C, or between 155 and 205 °C or between 170 and 190 °C at mixing zone.
47. A process according to any of claims 37 to 46, wherein the binder is a cellulose or derivative thereof, selected from microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose and hydroxypropylmethyl cellulose.
48. A process according to any of claims 37 to 47, wherein the DPP4 inhibitor is vildagliptin or a pharmaceutical salt thereof.
49. A pharmaceutical composition or a tablet according to any of claims 1 to 36, or a process according to any of claims 36 to 48, wherein Metformin is in the form of Metformin HCl and the DPP4 inhibitor is vildagliptin or a pharmaceutical salt thereof.
50. A tablet according to any of the previous claims, wherein;
- the tablet hardness is comprised between 60 and 340 N,
 - the tablet friability is lower than 0.8%, and

8

- the tablet thickness is comprised between 4.5 and 8.3 mm.

51. A tablet according to claim 50, wherein;

- the tablet hardness is comprised between 60 and 340 N,
- the tablet friability is lower than 0.8%,
- the tablet thickness is comprised between 4.5 and 8.3 mm,
- at least 70% of vildagliptin is dissolved within 30 minutes by using the Paddle method, and
- at least 80% of metformin HCl is dissolved within 45 minutes by using the Paddle method.

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (TCP)
OMPI**

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual Oficina Internacional		TCP	(10) Número de la Publicación Internacional: WO 2007/041053 A2	
(43) Fecha de la Publicación Internacional: 12 de abril de 2007 (12.04.2007)				
(51) Clasificación de Patente Internacional⁷: No Clasificada			(74) Agente: MILSTEAD, Marla W., NOVARTIS, Propiedad Intelectual Corporativa, One Health Plaza, East Hanover, NJ 07936-1080 (US).	
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2006/037198			(81) Estados (Países) Designados (<i>a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección nacional disponible</i>): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.	
(22) Fecha de Presentación Internacional: 25 de septiembre de 2006 (25.09.2006)			(84) Estados (Países) Designados (<i>a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección regional disponible</i>): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eursiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(25) Idioma de Presentación: Inglés				
(26) Idioma de Publicación: Inglés				
(30) Información de Prioridad: 60722.624 29 de septiembre de 2005 (29.09.2005) US				
(71) Solicitante (<i>para AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HN, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MY, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO solamente</i>): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH).				
(71) Solicitante (<i>Para AT solamente</i>): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Viena (AT).			Declaraciones de acuerdo con la Regla 4.17: -- <i>respecto al derecho de la solicitante de solicitar y que le sea otorgada una patente (Regla 4.17 (ii))</i> -- <i>respecto al derecho de la solicitante de reivindicar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17 (iii))</i>	
(72) Inventores: e			Publicada: -- <i>sin reporte de búsqueda internacional y para volverse a publicar al recibirse ese reporte</i>	
(75) Inventores/solicitantes (<i>para US solamente</i>): JOSHI, Yatindra [US/US]; 38 Walker Drive, Princeton, NJ 08540 (US); KOWALSKI, James [US/US]; 3727 Symes Drive, Belle Mead, NJ 08502 (US); LAKSHMAN, Jay, Parthiban [US/US]; 215 Vista Drive, Cedar Knolls, NJ 07927 (US); ROYCE, Alan, Edward [US/US]; Rr 4 Box 91E, Saylorsburg, PA 18353 (US); TONG, Wei-Qin [US/US]; 1 Wellington Drive, Basking Ridge, NJ 07920 (US); VASANTHAVADA, Madhav [IN/US]; 15 Minuteman Court, Basking Ridge, NJ 07920 (US).			<i>Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a las "Notas de Orientación sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al principio de cada publicación regular de la Gaceta del TCP.</i>	

(54) Título: **FORMULACIÓN NOVEDOSA**

(57) Resumen:

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

FORMULACIÓN NOVEDOSA

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

La metformina se ha prescrito ampliamente para disminuir la glucosa en sangre en los pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina, y se comercia en concentraciones de 500,
10 750, 850, y 1,000 miligramos. Sin embargo, debido a que es un fármaco de corta acción, la metformina requiere de una dosificación dos veces al día o tres veces al día (2 a 3 tabletas de 500 a 850 miligramos/día o de 1,000 miligramos 2 veces al día con los alimentos). El agente anti-hiperglucémico de biguanida, metformina,
15 dado a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 3,174,901, se comercia actualmente en los Estados Unidos en la forma de su sal de clorhidrato (Glucophage®, Bristol-Myers Squibb Company). La preparación de la metformina (dimetil-diguanida) y sus sal de clorhidrato es del estado de la técnica, y fue
20 dada a conocer primeramente por Emil A. Werner y James Bell, *J. Chem. Soc.* 121, 1922, 1790-1794. La metformina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia bajo la marca comercial registrada GLUCOPHAGE^{MR}.

La metformina aumenta la sensibilidad a la insulina en los
25 tejidos periféricos de los huéspedes. La metformina también está

involucrada en la inhibición de la absorción de la glucosa del intestino, en la supresión de la gluconeogénesis hepática, y en la inhibición de la oxidación de ácidos grasos. Los regímenes de dosificación adecuados de la metformina incluyen dosis unitarias de 5 500 miligramos de dos a tres veces al día, e inclusive se pueden aumentar hasta cinco veces al día, o de 850 miligramos una o dos veces al día. [Martindale, *The Complete Drug Reference*].

El término "metformina", como se emplea en la presente, se refiere a la metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como la sal de clorhidrato, la sal de fumarato de 10 metformina (2:1), y la sal de succinato de metformina (2:1), como se da a conocer en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica con Número de Serie 09/262,526 presentada el 4 de Marzo de 1999, la sal de bromhidrato, el p-clorofenoxi-acetato, o el 15 embonato, y otras sales de ácidos carboxílicos mono- y di-básicos de metformina conocidos, incluyendo aquéllos que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 3,174,901, todas cuyas sales son referidas colectivamente como metformina. Se prefiere que la metformina empleada en la presente 20 sea la sal de clorhidrato de metformina, es decir, la que se comercia como GLUCOPHAGE-D ó GLUCOPHAGE XR (marca comercial registrada de Bristol-Myers Squibb Company).

En el presente contexto, "un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV", "metformina", "una glitazona", o cualquier glitazona específica 25 como "pioglitazona", "rosiglitazona", también pretenden comprender

cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, forma de cristal, hidrato, solvato, diaestereoisómero, o enantiómero de los mismos.

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

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

Los inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV se conocen en la técnica. Por ejemplo, los inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV se dan a conocer en cada caso de una manera genérica y específica, por ejemplo, en las Patentes Números WO 98/19998, DE19616 486 A1, WO 00/34241, WO 95/15309, WO 01/72290, WO 01/52825, WO 9310127, WO 9925719, WO 9938501, WO 9946272, WO 9967278 y WO 9967279.

Los inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV preferidos se describen en las siguientes solicitudes de patente: WO 02053548, en

especial los compuestos 1001 a 1293 y los Ejemplos 1 a 124, WO 02067918, en especial los compuestos 1000 a 1278 y 2001 a 2159, WO 02066627, en especial los ejemplos descritos, WO 02/068420, en especial todos los compuestos específicamente enlistados en los

5 Ejemplos I a LXIII, y los análogos correspondientes descritos, inclusive los compuestos preferidos son 2(28), 2(88), 2(119), 2(136) descritos en la tabla que reporta la IC₅₀; WO 02083128, en especial los Ejemplos 1 a 13; US 2003096846, en especial los compuestos específicamente descritos; WO 2004/037181, en especial los

10 Ejemplos 1 a 33 y los compuestos de las reivindicaciones 3 a 5; WO 0168603, en especial los compuestos de los Ejemplos 1 a 109; EP1258480, en especial los compuestos de los Ejemplos 1 a 60; WO 0181337, en especial los Ejemplos 1 a 118; WO 02083109, en especial los Ejemplos 1A a 1D; WO 030003250, en especial los

15 compuestos de los Ejemplos 1 a 166, más preferiblemente 1 a 8; WO 03035067, en especial los compuestos descritos en los ejemplos; WO 03/035057, en especial los compuestos descritos en los ejemplos; US2003216450, en especial los Ejemplos 1 a 450, WO 99/46272, en especial los compuestos de las reivindicaciones 12, 14,

20 15, y 17; WO 0197808, en especial los compuestos de la reivindicación 2; WO 03002553, en especial los compuestos de los Ejemplos 1 a 33; WO 01/34594, en especial los compuestos descritos en los Ejemplos 1 a 4; WO 02051836, en especial los Ejemplos 1 a 712; EP1245568, en especial los Ejemplos 1 a 7; EP1258476, en

25 especial los Ejemplos 1 a 32; US 2003087950, en especial los

ejemplos descritos; WO 02/076450, en especial los Ejemplos 1 a 128; WO 03000180, en especial los Ejemplos 1 a 162; WO 03000181, en especial los Ejemplos 1 a 66; WO 03004498, en especial los Ejemplos 1 a 33; WO 0302942, en especial los Ejemplos 1 a 68; US 6482844, en especial los ejemplos descritos; WO 0155105, en especial los compuestos enlistados en los Ejemplos 1 y 2; WO 0202560, en especial los Ejemplos 1 a 166; WO 03004496, en especial los Ejemplos 1 a 103; WO 03/024965, en especial los Ejemplos 1 a 54; WO 0303727, en especial los Ejemplos 1 a 209; WO 0368757, en especial los Ejemplos 1 a 88; WO 03074500, en especial los Ejemplos 1 a 72, los Ejemplos 4.1 a 4.23, los Ejemplos 5.1 a 5.10, los Ejemplos 6.1 a 6.30, los Ejemplos 7.1 a 7.23, los Ejemplos 8.1 a 8.10, los Ejemplos 9.1 a 9.30; WO 02038541, en especial los Ejemplos 1 a 53; WO 02062764, en especial los Ejemplos 1 a 293, de preferencia el compuesto del Ejemplo 95 (clorhidrato de 2-{{3-(amino-metil)-4-butoxi-2-neopentil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolinil}-oxi}-acetamida); WO 02308090, en especial los Ejemplos 1-1 a 1-109, los Ejemplos 2-1 a 2-9, el Ejemplo 3, los Ejemplos 4-1 a 4-19, los Ejemplos 5-1 a 5-39, los Ejemplos 6-1 a 6-4, los Ejemplos 7-1 a 7-10, los Ejemplos 8-1 a 8-8, los Ejemplos 7-1 a 7-7 de la página 90, los Ejemplos 8-1 a 8-59 de las páginas 91 a 95, los Ejemplos 9-1 a 9-33, los Ejemplos 10-1 a 10-20; US 2003225102, en especial los compuestos 1 a 115, los compuestos de los Ejemplos 1 a 121, de preferencia los compuestos a) a z), aa) a az), ba) a bz), ca) a cz), y da) a dk); WO 0214271, en especial los

Ejemplos 1 a 320; y US 2003096857; WO 2004/052850, en especial los compuestos específicamente descritos, tales como los Ejemplos 1 a 42, y los compuestos de la reivindicación 1; DE 102 56 264 A1, en especial los compuestos descritos, tales como los Ejemplos 1 a 181, y los compuestos de la reivindicación 5; WO 04/076433, en especial los compuestos específicamente descritos, tales como se enlistan en la Tabla A, de preferencia los compuestos enlistados en la Tabla B, de preferencia los compuestos I a XXXXVII, los compuestos de las reivindicaciones 6 a 49; WO 04/071454, en especial los compuestos específicamente descritos, por ejemplo los compuestos 1 a 53, o los compuestos de las Tablas Ia a If, o los compuestos de las reivindicaciones 2 a 55; WO 02/068420, en especial los compuestos específicamente descritos, tales como los compuestos I a LXIII, ó el Ejemplo I y los análogos 1 a 140, o el Ejemplo 2 y los análogos 1 a 174, o el Ejemplo 3 y el análogo 1, o los Ejemplos 4 a 5, o el Ejemplo 6 y los análogos 1 a 5, o el Ejemplo 7 y los análogos 1 a 3, o el Ejemplo 8 y el análogo 1, o el Ejemplo 9, o el Ejemplo 10 y los análogos 1 a 531, y todavía se prefieren más los compuestos de la reivindicación 13; WO 03/000250, en especial los compuestos específicamente descritos, tales como los compuestos 1 a 166, de preferencia los compuestos de los Ejemplos 1 a 9; WO 03/024942, en especial los compuestos específicamente descritos, tales como los compuestos 1 a 59, los compuestos de la Tabla 1 (1 a 68), los compuestos de las reivindicaciones 6, 7, 8, 9; WO 03024965, en especial los compuestos específicamente

descritos, tales como los compuestos 1 a 54; WO 03002593, en especial los compuestos específicamente descritos, tales como los compuestos de la Tabla 1 o de las reivindicaciones 2 a 15; WO 03037327, en especial los compuestos específicamente descritos, tales como los compuestos de los Ejemplos 1 a 209; WO 03/000250, en especial los compuestos específicamente descritos, tales como los compuestos 1 a 166, de preferencia los compuestos de los Ejemplos 1 a 9; WO 03/024942, en especial los compuestos específicamente descritos, tales como los compuestos 1 a 59, los compuestos de la Tabla 1 (1 a 68), los compuestos de las reivindicaciones 6, 7, 8, 9; WO 03024965, en especial los compuestos específicamente descritos, tales como los compuestos 1 a 54; WO 03002593, en especial los compuestos específicamente descritos, tales como los compuestos de la Tabla 1 ó de las reivindicaciones 2 a 15; WO03037327, en especial los compuestos específicamente descritos, tales como los compuestos de los Ejemplos 1 a 209; WO 0238541, WO 0230890, Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica con Número de Serie 09/788,173, presentada el 16 de febrero de 2001 (número de caso dado por el abogado: LA50), en especial los ejemplos descritos; WO99/38501, en especial los ejemplos descritos; WO99/46272, en especial los ejemplos descritos; y DE19616 486 A1, en especial val-pyr, val-tiazolidida, isoleucil-tiazolidida, isoleucil-pirrolidida, y las sales fumar de isoleucil-tiazolidida e isoleucil-pirrolidida; WO 0238541, en especial los compuestos específicamente descritos,

tales como los compuestos de los Ejemplos 1 a 53; WO 03/002531, en especial los compuestos específicamente descritos, de preferencia los compuestos enlistados en las páginas 9 a 13, más preferiblemente los compuestos de los Ejemplos 1 a 46, y todavía más preferible el compuesto del Ejemplo 9; Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,395,767, de preferencia los compuestos de los Ejemplos 1 a 109, más preferiblemente el compuesto del Ejemplo 60.

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

La Publicación Internacional Número WO 9819998 da a conocer las N-(glicilo N'-sustituido)-2-ciano-pirrolidinas, en particular 1-[2-[5-ciano-piridin-2-il]-amino]-etil-amino]-acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina. Los compuestos preferidos descritos en la Publicación Internacional Número WO03/002553 se enlistan en las páginas 9 a 11, y se incorporan a la presente solicitud como referencia. La Solicitud de Patente Publicada Número WO 0034241, y la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Publicada Número US 6110949, dan a conocer adamantil-amino-acetil-2-ciano-pirrolidinas N-sustituidas, y

N-(glicilo sustituido)-4-ciano-pirrolidinas, respectivamente. Los inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV de interés son en especial aquéllos citados en las reivindicaciones 1 a 4. En particular, estas solicitudes describen el compuesto de 1-[[[(3-hidroxi-1-adamantil)-amino]-acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina (también conocida como LAF237).

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

interés son en especial aquéllos citados en las reivindicaciones 15 a 20.

La Publicación Internacional Número WO 9946272 da a conocer compuestos fosfóricos como inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV.

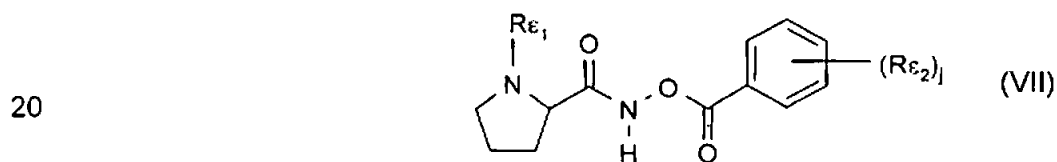
5 Los inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV de interés son en especial aquéllos citados en las reivindicaciones 1 a 23.

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

10 Los inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV más preferidos son los compuestos específicamente descritos en las páginas 28 y 29.

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

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



en donde:

j es 0, 1, ó 2;

R_{ε1} representa la cadena lateral de un aminoácido natural; y

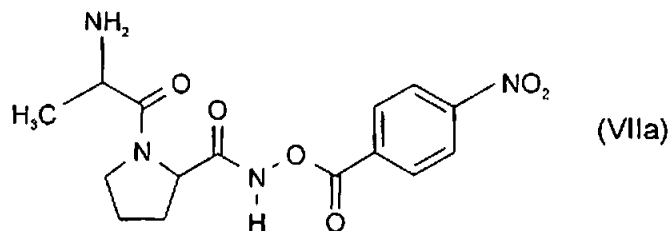
25 R_{ε2} representa alcoxilo inferior, alquilo inferior, halógeno, o

nitro;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

5

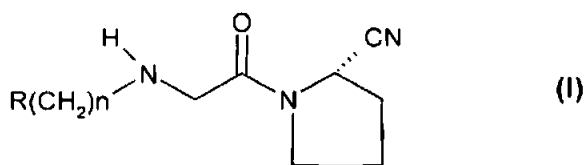


10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

20



en donde:

R es adamantilo sustituido; y

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

25 El término "adamantilo sustituido" se refiere a adamantilo, es

decir, 1- ó 2-adamantilo, sustituido por uno o más, por ejemplo dos
sustituyentes seleccionados a partir de alquilo, $-OR_1$, ó $-NR_2R_3$, en
donde R_1 , R_2 , y R_3 son independientemente hidrógeno, alquilo
(alcanoilo de 1 a 8 átomos de carbono), carbamilo, ó $-CO-NR_4R_5$, en
5 donde R_4 y R_5 son independientemente alquilo, arilo insustituido o
sustituido, y en donde uno de R_4 y R_5 es adicionalmente hidrógeno, ó
 R_4 y R_5 representan juntos alquilenos de 2 a 7 átomos de carbono.

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

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

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

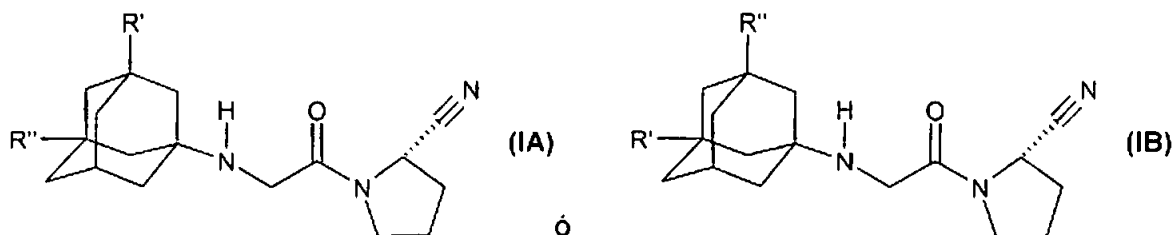
15 El término "alquilenos" se refiere a un puente de cadena recta
de 2 a 7 átomos de carbono, de preferencia de 3 a 6 átomos de
carbono, más preferiblemente de 5 átomos de carbono.

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

metileno adyacente a una cabeza de puente, y el sustituyente R' sobre el adamantilo es de preferencia 5-hidroxilo.

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

5



10 en donde:

R' representa hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoiloxilo de 1 a 8 átomos de carbono, ó $R_5R_4N-CO-O-$, en donde R_4 y R_5 son independientemente alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o fenilo que está insustituido o sustituido por un sustituyente
 15 seleccionado a partir de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, y trifluoro-metilo, y en donde R_4 es adicionalmente hidrógeno; ó R_4 y R_5 representan juntos alquileno de 3 a 6 átomos de carbono; y

R'' representa hidrógeno; o

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

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

Estos compuestos inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV de las
 25 Fórmulas (I), (IA), ó (IB), son conocidos y se describen en la Patente

de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,166,063, expedida el 26 de diciembre de 2000, y en la Publicación Internacional Número WO 01/52825. Se da a conocer en especial la (S)-1-{2-[5-ciano-piridin-2-il)-amino]-etil-amino-acetil)-2-ciano-pirrolidina ó la (S)-1-[(3-
5 hidroxil-1-adamantil)-amino]-acetil-2-ciano-pirrolidina (LAF237). Estas pueden existir en forma libre o en forma de sal de adición de ácido. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables, es decir, no tóxicas y fisiológicamente aceptables, aunque también son útiles otras sales, por ejemplo en el aislamiento o en la purificación de los
10 compuestos de esta invención. Aunque las sales de adición de ácido preferidas son los clorhidratos, también se pueden utilizar sales de ácido metansulfónico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, láctico, y acético.

Los inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV preferidos son aquéllos descritos por Mona Patel y colaboradores (*Expert Opinion*
15 *Investig. Drugs*, Abril de 2003; 12(4): 623-33) en el párrafo 5, en especial P32/98, K-364, FE-999011, BDPX, NVP-DDP-728 y otros, cuya publicación se incorpora a la presente como referencia, en especial los inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV descritos.

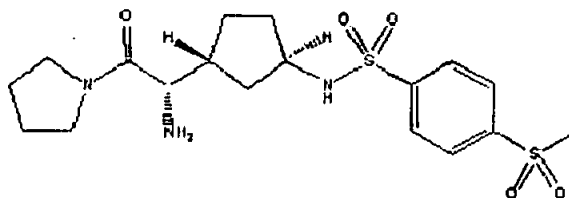
FE-999011 se describe en la Solicitud de Patente Número WO
20 95/15309, página 14, como el compuesto No. 18.

Otro inhibidor preferido es el compuesto BMS-477118 dado a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,395,767 (compuesto del Ejemplo 60), también conocido como benzoato de (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxi-triciclo-
25 [3.3.1.1^{3,7}]-dec-1-il)-1-oxoetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonitrilo

(1:1), como se ilustra en la Fórmula M de la Solicitud de Patente Número WO 2004/052850 en la página 2, y la base libre correspondiente, (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxi-triciclo-[3.3.1.1^{3,7}]-dec-1-il)-1-oxoetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonitrilo (M') y su monohidrato (M''), como se ilustra en la Fórmula M de la Solicitud de Patente Número WO 2004/052850 en la página 3. El compuesto BMS-477118 también se conoce como saxagliptina.

Otro inhibidor preferido es el compuesto GSK23A dado a conocer en la Publicación Internacional Número WO 03/002531 (Ejemplo 9), también conocido como clorhidrato de (2S,4S)-1-((2R)-2-amino-3-[(4-metoxi-bencil)-sulfonil]-3-metil-butanoil)-4-fluoro-pirrolidin-2-carbonitrilo.

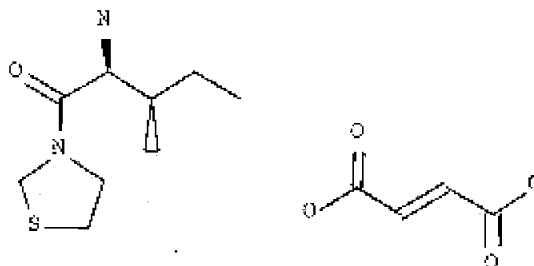
Otros inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV muy preferidos de la invención se describen en la Solicitud de Patente Internacional Número WO 02/076450 (en especial los Ejemplos 1 a 128), y por Wallace T. Ashton (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14 (2004) 859-863), en especial el compuesto 1 y los compuestos enlistados en las Tablas 1 y 2. El compuesto preferido es el compuesto 21e (Tabla 1) de la fórmula:



P32/98 ó P3298 (CAS número: 251572-86-8), también conocido como 3-[(2S,3S)-2-amino-3-metil-1-oxo-pentil]-tiazolidina, se puede

utilizar como la mezcla de 3-[(2S,3S)-2-amino-3-metil-1-oxo-pentil]-
 tiazolidina y (2E)-2-butenodioato (2:1), tal como se muestra en
 seguida:

5



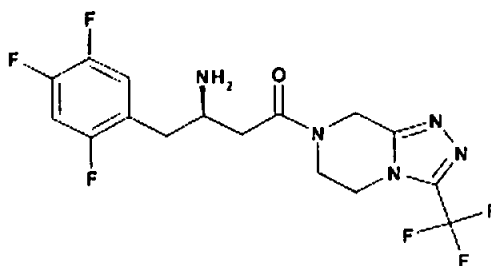
10 y como se describe en la Publicación Internacional Número WO
 99/61431 a nombre de Probiodrugs, y también el compuesto P 93/01
 descrito por la misma compañía.

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

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

WO2004/024184, en especial en los Ejemplos de Referencia 1 a 4.

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



MK-0431

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

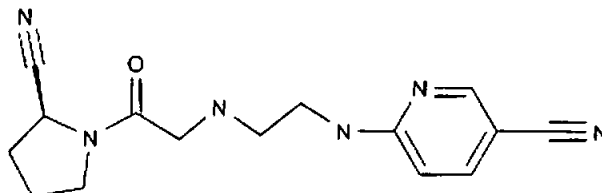
Los inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV preferidos también se describen en la Solicitud de Patente Número WO 2004/037181, en especial en los Ejemplos 1 a 33, más preferiblemente los compuestos descritos en las reivindicaciones 3 a 5.

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

Se prefieren en especial el diclorhidrato de 1-{2-[(5-ciano-

piridin-2-il)-amino]-etil-amino}-acetil-2(S)-ciano-pirrolidina (DPP728),
de la fórmula:

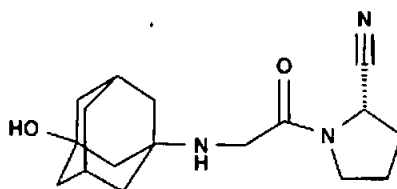
5



en especial su diclorhidrato,

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

10



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

20 DPP728 y LAF237 son los compuestos muy preferidos, y se dan
a conocer de una manera específica en el Ejemplo 3 de la
Publicación Internacional Número WO 98/19998, y en el Ejemplo 1 de
la Publicación Internacional Número WO 00/34241, respectivamente.
El inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV P32/98 (ver anteriormente) se
25 describe de una manera específica en *Diabetes* 1998, 47, 1253-1258.

DPP728 y LAF237 se pueden formular como se describe en la página 20 de la Publicación Internacional Número WO 98/19998 ó en la Publicación Internacional Número WO 00/34241. Las formulaciones preferidas para la administración de LAF237 se describen en la
5 Solicitud Provisional de los Estados Unidos de Norteamérica Número 60/604274.

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

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

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

25 Los compuestos inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV, por

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

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

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

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

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

Los compuestos inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV, en especial los compuestos de las Fórmulas I, IA, ó IB, útiles en esta invención, son higroscópicos, presentan problemas de estabilidad, y no son inherentemente compactibles. En consecuencia, existe una necesidad de proporcionar una composición de flujo libre y cohesiva que se pueda comprimir en tabletas fuertes con un perfil de disolución *in vitro* aceptable y una buena estabilidad de los

ingredientes activos. Las tabletas se pueden definir como las formas farmacéuticas de dosificación sólida que contienen sustancias de fármaco con o sin rellenos adecuados. Se producen mediante compresión o compactación de una formulación que contenga al
5 ingrediente activo y ciertos excipientes seleccionados para ayudar al procesamiento y para mejorar las propiedades del producto. Las tabletas pueden estar recubiertas o no recubiertas, y se hacen de materiales cristalinos en polvo. Pueden incluir diferentes diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, derrapantes, y en muchos
10 casos, colorantes. Los excipientes utilizados se clasifican de acuerdo con la función que realizan. Por ejemplo, se puede utilizar un derrapante para mejorar el flujo de la mezcla de polvo en la tolva y hacia el troquel de tabletas.

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

25 Las tabletas pueden ser llanas, recubiertas de película o

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

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

Los lubricantes normalmente se agregan para impedir que los materiales formadores de tabletas se adhieran a las perforadoras, para minimizar la fricción durante la compresión de las tabletas, y

para permitir la remoción de la tableta comprimida del troquel. Estos lubricantes comúnmente se incluyen en la mezcla de tabletas final en cantidades normalmente de aproximadamente el 1 por ciento en peso.

5 Otras características deseables de los excipientes incluyen las siguientes:

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

15 Existen tres procesos comercialmente importantes para hacer tabletas comprimidas: granulación húmeda, compresión directa, y granulación seca (formación de fango o compactación con rodillo). El método de preparación y el tipo de excipientes se seleccionan para dar a la formulación de tableta las características físicas deseadas

20 que permitan una rápida compresión de las tabletas. Después de la compresión, las tabletas deben tener un número de atributos adicionales, tales como apariencia, dureza, capacidad de desintegración, y un perfil de disolución aceptable. La elección de los rellenos y otros excipientes dependerá de las propiedades

25 químicas y físicas del fármaco, del comportamiento de la mezcla

durante el procesamiento, y de las propiedades de las tabletas finales. Se hacen estudios de pre-formulación para determinar la compatibilidad química y física del componente activo con los excipientes propuestos.

5 Las propiedades del fármaco, sus formas de dosificación, y la economía de la operación, determinarán la selección del mejor proceso para la formación de tabletas. En general, se utiliza tanto granulación húmeda como compresión directa en el desarrollo de una tableta.

10 El método de granulación seca se puede utilizar cuando uno de los constituyentes, ya sea el fármaco o el diluyente, tenga suficientes propiedades cohesivas para formarse en tabletas. El método consiste en mezclar, formar un fango con los ingredientes, tamizar en seco, lubricar, y comprimir.

15 El método de granulación húmeda se utiliza para convertir una mezcla de polvo en gránulos que tengan propiedades de flujo y cohesivas adecuadas para la formación de tabletas. El procedimiento consiste en mezclar los polvos en una mezcladora adecuada, seguido por la adición de la solución de granulación bajo esfuerzo
20 cortante a los polvos mezclados para obtener una granulación. Entonces se tamiza la masa húmeda a través de un tamiz adecuado, y se seca mediante secado en charola o mediante secado en lecho fluidizado. De una manera alternativa, la masa húmeda se puede secar y pasar a través de un molino. El proceso global incluye pesar,
25 mezclar el polvo seco, granular en húmedo, secar, moler, mezclar

con lubricación y compresión.

En general, los polvos no tienen suficientes propiedades adhesivas o cohesivas para formar gránulos fuertes y duros. Normalmente se requiere un aglutinante para enlazar las partículas de polvo entre sí, debido a las pobres propiedades cohesivas de la mayoría de los polvos. Los fármacos sensibles al calor y a la humedad normalmente no se pueden fabricar utilizando la granulación húmeda. El gran número de pasos de procesamiento y el tiempo de procesamiento son problemas, debido al alto nivel de los costos de fabricación. Se ha sabido que la granulación húmeda reduce la posibilidad de compresión de algunos excipientes farmacéuticos, tales como la celulosa microcristalina.

La compresión directa se considera como un proceso relativamente rápido en donde los materiales en polvo se comprimen directamente sin cambiar las propiedades físicas y químicas del fármaco. Los ingredientes activos, los excipientes de compresión directa, y otras sustancias auxiliares, tales como un derrapante y un lubricante, se mezclan en una mezcladora de doble cubierta o en un aparato de bajo esfuerzo cortante similar, antes de comprimirse en tabletas. Se creía que este tipo de mezcla era esencial con el objeto de preparar formas de dosificación "farmacéuticamente aceptables". Algunos científicos farmacéuticos creen que se debe controlar cuidadosamente la manera en la cual se agregue un lubricante a una formulación. De conformidad con lo anterior, los lubricantes normalmente se agregan a una granulación mediante mezcla suave.

También se cree que una mezcla prolongada de un lubricante con una granulación, puede afectar materialmente la dureza y el tiempo de desintegración para las tabletas resultantes. La mezcla excesiva de lubricantes con los ingredientes granulados puede provocar una repelencia al agua del gránulo, y reducir la dureza o fuerza de la tableta comprimida. Por estas razones, no se han empleado condiciones de mezcla de alto esfuerzo cortante para preparar las formas de dosificación de compresión directa.

Las ventajas de la compresión directa incluyen uniformidad de la mezcla, pocos pasos de fabricación involucrados, es decir, el proceso global involucra pesar los polvos, mezclar, y comprimir, y por consiguiente, menos costo; eliminación de calor y humedad, disociación primordial de partículas, y estabilidad física.

Los fabricantes farmacéuticos preferirían utilizar técnicas de compresión directa sobre los métodos de granulación húmeda o seca, debido al rápido tiempo de procesamiento y a las ventajas del costo. Sin embargo, la compresión directa normalmente está limitada a las situaciones en donde el fármaco o el ingrediente activo tiene las características físicas requeridas para formar tabletas farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, con frecuencia se deben combinar uno o más excipientes con el ingrediente activo antes de que se pueda emplear el método de compresión directa, debido a que muchos ingredientes no tienen las propiedades necesarias. Debido a que cada excipiente agregado a la formulación aumenta el tamaño de la tableta del producto final, los fabricantes

con frecuencia están limitados a utilizar el método de compresión directa en las formulaciones que contengan una dosis baja del ingrediente activo por tableta comprimida.

Una forma de dosificación sólida que contiene un fármaco de dosis alta, es decir, el fármaco mismo comprende una porción sustancial del peso total de la tableta comprimida, solamente se podría comprimir directamente si el fármaco mismo tuviera las características físicas suficientes, por ejemplo cohesividad, para que se compriman directamente los ingredientes, y si el fármaco se formula apropiadamente.

Para tener un ejemplo, el inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, por ejemplo aquéllos de la Fórmula (I), se considera como un fármaco de dosis alta. La mayoría de las formulaciones de tabletas incluyen un intervalo del 70 al 85 por ciento en peso del inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV por tableta. Este fármaco de dosis alta, combinado con sus características físicas más bien pobres para la compresión directa, no ha permitido la compresión directa como un método para preparar la tableta final. En adición, los ingredientes activos tienen una pobre estabilidad en la presencia de agua, otro factor que milita contra el uso del método de granulación húmeda.

Otra limitación de la compresión directa como un método en la fabricación de tabletas, es el tamaño potencial de las tabletas comprimidas. Si la cantidad de ingrediente activo es alta, un formulador farmacéutico puede elegir granular en húmedo el ingrediente activo con otros excipientes para obtener una tableta de

un tamaño aceptable con la cantidad deseada de ingrediente activo. La cantidad de relleno, aglutinante, u otros excipientes necesarios en la granulación húmeda, es menor que aquélla requerida para la compresión directa, debido a que el proceso de granulación húmeda contribuye a las propiedades físicas deseadas de la tableta.

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

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

normalmente la misma cantidad de fármaco. Finalmente, se elimina la segregación de los fármacos a partir de los excipientes.

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

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

Es un objeto de la invención proporcionar una formulación que comprenda un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV y metformina en la forma de un polvo cohesivo de flujo libre para la formación de

tabletas, que se pueda granular o comprimir fácilmente en una tableta.

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

10 La vildagliptina es sensible a la humedad y, por consiguiente, está sujeta a las cuestiones de estabilidad del producto, es decir, a la degradación del ingrediente activo. Con el objeto de superar este problema, la solicitante ha desarrollado una formulación (con excipientes seleccionados) y un proceso de compresión directa (para
15 evitar la granulación húmeda), con el fin de obtener tabletas con buenas propiedades, por ejemplo dureza, fragilidad, y con una mejor estabilidad del ingrediente activo, pero solamente con el 24 por ciento de carga de fármaco.

La metformina normalmente se produce mediante un proceso
20 de granulación húmeda con una alta carga de fármaco, y se sabe que es muy difícil de procesar. También se sabe que la compactación con rodillo es inaceptable debido a las pobres propiedades de compactación, y a que no se recomienda el proceso de compresión directa para las formulaciones con una carga de fármaco tan alta. La
25 pobre posibilidad de compresión y la fragilidad de la tableta son

cuestiones conocidas, y por consiguiente, fueron otro énfasis principal durante el desarrollo. Otros desafíos identificados son como siguen:

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

Por consiguiente, existe una necesidad insatisfecha de proporcionar a los pacientes diabéticos una tableta comprimida que comprenda entre 25 y 100 miligramos de vildagliptina y hasta 1,000 miligramos de metformina con un tamaño de tableta aceptable, buenas propiedades de la tableta, por ejemplo dureza, fragilidad, y estabilidad de los ingredientes activos.

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

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

La presente invención proporciona una formulación que comprende un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV y metformina en la

forma de un polvo para la formación de tabletas, que se puede comprimir directamente en una tableta que tiene el tamaño adecuado, dureza, estabilidad, un rápido tiempo de desintegración, y un patrón de disolución aceptable.

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

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

 Los ejemplos de los aglutinantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, almidones; celulosas y sus derivados,
20 por ejemplo celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa; sacarosa, dextrosa; jarabe de maíz; polisacáridos; y gelatina. El aglutinante, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 40 por ciento en peso de la
25 composición, de preferencia del 1 por ciento al 30 por ciento, o del 1

por ciento al 25 por ciento, o del 1 por ciento al 20 por ciento.

Opcionalmente, se pueden agregar uno, dos, tres, o más diluyentes a la formulación de la invención. Los ejemplos de los rellenos farmacéuticamente aceptables y de los diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, azúcar de confitería, azúcar comprimible, dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, sorbitol, sacarosa, y talco. El relleno y/o el diluyente, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 15 por ciento a aproximadamente el 40 por ciento en peso de la composición. Los diluyentes preferidos incluyen celulosa microcristalina, la cual se fabrica mediante la hidrólisis controlada de alfa-celulosa, obtenida como una pulpa a partir de materiales fibrosos de plantas, con soluciones de ácido mineral diluidas. En seguida de la hidrólisis, la hidrocélulosa se purifica mediante filtración, y la pasta acuosa se seca por pulverización para formar partículas porosas secas de una amplia distribución de tamaños. La celulosa microcristalina adecuada tendrá un tamaño de partículas promedio de aproximadamente 20 nanómetros a aproximadamente 200 nanómetros. La celulosa microcristalina está disponible con varios proveedores. La celulosa microcristalina adecuada incluye Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 103, Avicel PH 105, y Avicel PH 200, fabricadas por FMC Corporation. En la práctica de esta invención, se prefiere en particular Avicel PH 102, que tiene el área superficial y la estructura de poros más pequeñas. De preferencia, la celulosa microcristalina

está presente en una formulación de tableta en una cantidad de aproximadamente el 25 por ciento a aproximadamente el 70 por ciento en peso. Otro intervalo preferido de este material es de aproximadamente el 30 por ciento a aproximadamente el 35 por ciento en peso; todavía otro intervalo preferido es de aproximadamente el 30 por ciento a aproximadamente el 32 por ciento en peso. Otro diluyente es lactosa. De preferencia, la lactosa se muele para tener un tamaño de partícula promedio de entre aproximadamente 50 micras y aproximadamente 500 micras antes de la formulación. La lactosa está presente en la formulación de tabletas en una cantidad de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 40 por ciento en peso, y puede ser de aproximadamente el 18 por ciento a aproximadamente el 35 por ciento en peso, y más preferiblemente puede ser de aproximadamente el 20 por ciento a aproximadamente el 25 por ciento en peso.

Opcionalmente, se pueden agregar uno, dos, tres, ó más desintegrantes a la formulación de la invención. Los ejemplos de los desintegrantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, almidones; arcillas; celulosas; alginatos; gomas; polímeros reticulados, por ejemplo polivinil-pirrolidona reticulada, carboxi-metil-celulosa de calcio reticulada, y carboxi-metil-celulosa de sodio reticulada; polisacáridos de soya; y goma guar. Por ejemplo, el desintegrante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 2 por ciento a aproximadamente el 20 por

ciento, por ejemplo de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 10 por ciento, por ejemplo de aproximadamente el 7 por ciento en peso de la composición. Un desintegrante también es un componente opcional pero útil de la formulación de tabletas.

5 Los desintegrantes se incluyen para asegurar que la tableta tenga una velocidad de desintegración aceptable. Los desintegrantes típicos incluyen derivados de almidón y sales de carboxi-metil-celulosa. El desintegrante preferido para esta formulación es el glicolato de almidón de sodio. De preferencia, el desintegrante está
10 presente en la formulación de tabletas en una cantidad de aproximadamente el 0 por ciento a aproximadamente el 10 por ciento en peso, y puede ser de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 4 por ciento en peso, y más preferiblemente puede ser de aproximadamente el 1.5 por ciento a aproximadamente
15 el 2.5 por ciento en peso.

Opcionalmente, se pueden agregar uno, dos, tres, o más lubricantes. Los ejemplos de los lubricantes farmacéuticamente aceptables y de los derrapantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, almidones, talco, fosfato de calcio tribásico, estearato de magnesio,
20 estearato de aluminio, estearato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, polietilenglicol, celulosa en polvo y celulosa microcristalina. Por ejemplo, el lubricante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0.1 por ciento a
25 aproximadamente el 5 por ciento en peso de la composición;

mientras que el derrapante, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 10 por ciento en peso. Los lubricantes normalmente se agregan para impedir que los materiales de formación de tabletas se adhieran a las perforadoras, para minimizar la fricción durante la compresión de las tabletas, y para permitir la remoción de la tableta comprimida del troquel. Estos lubricantes se incluyen comúnmente en la mezcla de tabletas final en cantidades normalmente menores al 1 por ciento en peso. El componente lubricante puede ser hidrofóbico o hidrofílico. Los ejemplos de estos lubricantes incluyen ácido esteárico, talco, y estearato de magnesio. El estearato de magnesio reduce la fricción entre la pared del troquel y la mezcla de tabletas durante la compresión y expulsión de las tabletas. Ayuda a prevenir la adhesión de las tabletas a las perforadoras y a los troqueles. El estearato de magnesio también ayuda en el flujo del polvo en la tolva y hacia adentro del troquel. Tiene un intervalo de tamaños de partículas de 450 a 550 micras, y un intervalo de densidad de 1.00 a 1.80 gramos/mililitro. Es estable y no se polimeriza dentro de la mezcla de formación de tabletas. También se emplea en la formulación el lubricante preferido, estearato de magnesio. De preferencia, el lubricante está presente en la formulación de tabletas en una cantidad de aproximadamente el 0.25 por ciento a aproximadamente el 6 por ciento; también se prefiere un nivel de aproximadamente el 0.5 por ciento a aproximadamente el 4 por ciento en peso; y más preferiblemente de

aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 2 por ciento en peso. Otros posibles lubricantes incluyen talco, polietilenglicol, sílice, y aceites vegetales endurecidos. En una modalidad opcional de la invención, el lubricante no está presente en la formulación, pero se rocía sobre los troqueles o las perforadoras, en lugar de agregarse directamente a la formulación.

Opcionalmente se podrían emplear otros rellenos o vehículos sólidos convencionales, tales como almidón de maíz, fosfato de calcio, sulfato de calcio, estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, mono- y di-estearato de glicerilo, sorbitol, manitol, gelatina, gomas naturales o sintéticas, tales como carboxi-metil-celulosa, metil-celulosa, alginato, dextrano, goma de acacia, goma de karaya, goma de semilla de algarrobo, tragacanto y similares, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, agentes colorantes y saborizantes.

Los ejemplos adicionales de los excipientes útiles que se pueden agregar opcionalmente a la composición de la invención, se describen en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3ª Edición, Editado por A. H. Kibbe, Publicado por: American Pharmaceutical Association, Washington DC, ISBN: 0-917330-96-X, ó *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (4ª Edición), Editado por Raymond C. Rowe – Editor: Science and Practice, los cuales se incorporan a la presente como referencia.

Por consiguiente, en una primera modalidad, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica con alta carga

de fármaco, la cual comprende entre el 50 y el 98 por ciento, entre el 50 por ciento y el 96 por ciento, entre el 60 por ciento y el 98 por ciento, entre el 60 por ciento y el 96 por ciento, o entre el 70 y el 98 por ciento, entre el 70 por ciento y el 96 por ciento, entre el 80 y el 98 por ciento, o entre el 80 y el 96 por ciento en peso, sobre una base de peso seco de los ingredientes activos, en donde los ingredientes activos consisten en un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, de preferencia vildagliptina y metformina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

En una segunda modalidad, la invención se refiere a una tableta con alta carga de fármaco o a una tableta directamente comprimida, la cual comprende entre el 50 y el 98 por ciento, entre el 50 por ciento y el 96 por ciento, entre el 60 por ciento y el 98 por ciento, entre el 60 por ciento y el 96 por ciento, o entre el 70 y el 98 por ciento, entre el 70 y el 96 por ciento, de preferencia entre el 80 y el 98 por ciento, o entre el 80 y el 96 por ciento en peso, sobre una base de peso seco de los ingredientes activos, en donde los ingredientes activos consisten en un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, de preferencia vildagliptina y metformina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Una composición o tableta como se describe anteriormente en la presente, en donde la metformina está en la forma de gránulos.

Una composición o tableta como se describe anteriormente en la presente, en donde la metformina está en la forma de gránulos, y en donde los gránulos contienen cuando menos un excipiente

farmacéuticamente aceptable.

Una composición o tableta como se describe anteriormente en la presente, en donde la metformina está en la forma de gránulos, y en donde los gránulos contienen un aglutinante.

- 5 Una composición o tableta como se describe anteriormente en la presente, en donde la metformina está en la forma de gránulos, la cual comprende entre el 1 y el 25 por ciento de un aglutinante (del 1 al 25 por ciento del peso del gránulo sobre una base de peso seco).

- 10 Una tableta como se describe en la presente, obtenida mediante la compresión directa de los gránulos de metformina con vildagliptina, y opcionalmente cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

- 20 Una composición o tableta como se describe anteriormente en la presente, la cual comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional, el cual es un lubricante, de preferencia entre el 0.1 por ciento y el 5 por ciento, entre el 0.1 por ciento y el 2 por ciento, o entre el 0.1 por ciento y el 1.5 por ciento en peso de la
25 composición o tableta, o entre el 0.1 por ciento y el 1 por ciento en

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

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

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

Las proporciones descritas en la presente se han obtenido sobre una base de peso seco para los inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV, la metformina, y los excipientes, por ejemplo el aglutinante.

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

En una modalidad adicional, la presente invención se refiere a una tableta o a una composición farmacéutica, la cual comprende, como ingredientes activos:

i) entre el 0.5 y el 35 por ciento, o entre el 1.5 y el 35 por

ciento, de preferencia entre el 0.5 y el 20 por ciento, o entre el 1.5 y el 20 por ciento de un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, de preferencia vildagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

- 5 ii) entre el 65 y el 98.5 por ciento, de preferencia entre el 80 y el 98.5 por ciento de metformina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

 y en donde la metformina está en la forma de gránulos que comprenden entre el 1 y el 25 por ciento de un aglutinante (del 1 al
10 25 por ciento del peso del gránulo sobre una base de peso seco), ó

 la tableta con alta carga de fármaco o la composición farmacéutica con alta carga de fármaco descrita en la presente, la cual comprende, como ingredientes activos:

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

- ii) entre el 65 y el 98.5 por ciento, de preferencia entre el 80
20 y el 98.5 por ciento de metformina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

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

 Una tableta o composición farmacéutica como se describe en la

presente, en donde los gránulos comprenden entre el 1 y el 20 por ciento, de preferencia entre el 3 y el 13 por ciento, entre el 4.9 y el 12 por ciento, o entre el 7.5 y el 10.5 por ciento, o entre el 7.5 y el 17.5 por ciento, o entre el 12.5 y el 17.5 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable.

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

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

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

Opcionalmente se pueden agregar excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales adicionales, cuando menos uno, por ejemplo, 1, 2, 3, ó 4, a las formulaciones descritas en la presente, tales como los aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, rellenos sólidos, o vehiculos convencionales descritos en la presente. De preferencia, la formulación no contiene más del 25 por ciento o del 20 por ciento, o de preferencia del 17.5 ó

del 15 por ciento, o del 11 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un excipiente farmacéuticamente aceptable, incluyendo el aglutinante.

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

Una tableta o composición farmacéutica como se describe en la presente, la cual comprende entre el 50 y el 98 por ciento, entre el 70 y el 98 por ciento, o de preferencia entre el 80 y el 98 por ciento, o entre el 80 y el 96 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, de ingredientes activos, en donde los ingredientes activos de preferencia consisten en vildagliptina y metformina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

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

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

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

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

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

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

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

Una tableta o composición farmacéutica como se describe en la presente, en donde los gránulos de metformina se producen mediante granulación de fusión. Los procesos de granulación de fusión se describen en muchas publicaciones, tales como "*Hot-melt extrusion Technique*"; A Review; Iranian Journal of Pharmaceutical Research (2004) 3: 3-16; Rina Chokshi y colaboradores, o el artículo revisado de Jörg Breitenbach, "*Melt extrusion: from process to drug delivery technology*"; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 54 (2002) 107-117, ambos incorporados a la presente como referencia.

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

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

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

en donde cuando menos el 40 por ciento, de preferencia el 60 por ciento, más preferiblemente el 80 por ciento, y todavía de una manera muy preferible el 90 por ciento de la vildagliptina, tiene una distribución de tamaños de partículas de menos de 250 micras, o de preferencia de entre 10 y 250 micras, o en donde cuando menos el 25 por ciento, o cuando menos el 35 por ciento de la distribución de tamaños de partículas es de entre 50 y 150 micras.

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

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

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

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

25 Una composición farmacéutica como se describe en la presente, en donde la formulación representa una de las capas de una tableta en bicapas o tricapas. Una tableta en bicapas preferida

de conformidad con la invención, contendría una primera capa que comprende una formulación de la invención, y una formulación adicional de metformina o glitazona (por ejemplo, pioglitazona o rosiglitazona, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas), como una segunda capa.

Una formulación de acuerdo con la invención, la cual comprende un ingrediente activo adicional, el cual es una glitazona, por ejemplo pioglitazona o rosiglitazona, o un secretagogo de insulina, tal como las sulfonil-ureas, por ejemplo Glipizida, Gliburida, y Amarilo; ligandos insulínotropicos del receptor de sulfonil-urea, tales como meglitinidas, por ejemplo nateglinida y repaglinida. La glitazona o las sulfonil-ureas pueden estar comprendidas en los gránulos de metformina (metformina + aglutinante + glitazona, o metformina + aglutinante + sulfonil-ureas), o con la sustancia de fármaco LAF237.

Una tableta en bicapas o en tricapas, en donde las formulaciones de conformidad con la invención representan una capa, y está presente una glitazona, por ejemplo pioglitazona, rosiglitazona, o sulfonil-urea, en una segunda capa.

Opcionalmente se pueden agregar excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales adicionales (cuando menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, ó 4 excipientes) a las formulaciones descritas en la presente, tales como diluyentes, desintegrantes, rellenos sólidos, o vehículos convencionales descritos en la presente. De preferencia, la formulación no contiene más del 25 por

ciento, del 20 por ciento, del 17.5 o del 13 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un excipiente farmacéuticamente aceptable, incluyendo el aglutinante, es decir, el aglutinante presente en los gránulos de metformina.

- 5 De una manera más preferible, la composición farmacéutica comprende entre el 0.1 y el 5 por ciento, de preferencia entre el 0.5 y el 3 por ciento, o entre el 0.5 y el 1.5 por ciento de un lubricante farmacéuticamente aceptable, de preferencia estearato de magnesio.

Las composiciones anteriormente descritas pueden comprender
10 uno o dos diluyentes seleccionados a partir de celulosa microcristalina, tal como Avicel PH 102, y lactosa.

En la presente solicitud, la referencia a un desintegrante farmacéuticamente aceptable significa cuando menos un desintegrante, y también se cubre una mezcla de, por ejemplo, 2 ó 3
15 desintegrantes.

En la presente solicitud, la referencia a un lubricante farmacéuticamente aceptable significa cuando menos un lubricante, y también se cubre una mezcla de, por ejemplo, 2 ó 3 lubricantes.

El inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV preferido es LAF237; los
20 diluyentes preferidos son celulosa microcristalina o lactosa, o de preferencia una combinación de celulosa microcristalina y lactosa; el desintegrante preferido es glicolato de almidón de sodio; el aglutinante preferido es un aglutinante de tipo celulosa (celulosas y sus derivados), por ejemplo hidroxipropilcelulosa; y el lubricante
25 preferido es estearato de magnesio.

Las formulaciones anteriormente descritas se adaptan particularmente para la producción de tabletas farmacéuticas, por ejemplo tabletas comprimidas o tabletas directamente comprimidas, caplets, o cápsulas, y proporcionan las características físicas, perfiles de disolución y liberación del fármaco necesarios, como son requeridos por un experto con la experiencia física necesaria ordinaria en la materia. Por consiguiente, en una modalidad adicional, la presente invención se refiere al uso de cualquiera de las formulaciones anteriormente descritas, para la fabricación de tabletas farmacéuticas, caplets, o cápsulas, en particular para granulación, compresión directa, y granulación seca (formación de fango o compactación con rodillo).

Las formulaciones son también particularmente útiles para la producción de tabletas, en especial tabletas comprimidas o tabletas directamente comprimidas.

En particular, las tabletas obtenidas con las formulaciones anteriormente descritas, tienen muy bajos problemas de fragilidad, muy buena resistencia al rompimiento, mejor robustez de fabricación, proporciones óptimas del grosor de la tableta al peso de la tableta (tabletas directamente comprimidas), menos agua en la formulación, en especial en la tableta directamente comprimida, buen tiempo de desintegración de la dispersión DT de acuerdo con la Farmacopea Británica de 1988, y buena calidad de la dispersión.

La presente invención involucra mezcla, granulación, y compresión. La elección de los grados de excipientes también

tomaron en consideración el tamaño de partículas mantenido dentro de un intervalo que permite tener homogeneidad de la mezcla de polvo y uniformidad de contenido de los ingredientes activos. Previene la segregación de los polvos en la tolva durante la compresión. Las ventajas de utilizar la formulación de la invención, son que imparte posibilidad de compresión, cohesividad, y fluidez de la mezcla de polvo. En adición, la compresión proporciona un costo de producción unitario competitivo, vida de anaquel, elimina el calor y la humedad, permite la disociación de las partículas primarias, estabilidad física, y asegura la uniformidad de los tamaños de partículas.

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

En el desarrollo de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente, la solicitante ha descubierto que las tabletas comprimidas, en especial las tabletas directamente comprimidas, son particularmente convenientes si:

i) las partículas que comprenden al inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV tienen una distribución de tamaños de partículas de menos de 250 micras, de preferencia de entre 10 y 250 micras, y/o

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

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

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

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

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

cuando menos el 90 por ciento.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

De preferencia, las partículas de LAF237 comprenden más del

70 por ciento de LAF237, más preferiblemente más del 90 por ciento o del 95 por ciento, y de una manera todavía muy preferible, más del 98 por ciento de LAF237.

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

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

El tamaño de partículas del fármaco, por ejemplo el tamaño de partículas del LAF237, se controla mediante cristalización, secado y/o molienda/tamización (los ejemplos no limitantes se describen más adelante). El tamaño de partículas también se puede triturar utilizando compactación con rodillo y molienda/tamización. La producción del tamaño de partículas correcto es bien conocida, y se describe en la técnica, tal como en "*Pharmaceutical dosage forms: Volumen 2, 2ª Edición, Ed.: H. A. Lieberman, L. Lachman, J. B. Schwartz* (Capítulo 3: REDUCCIÓN DE TAMAÑOS)".

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

Se han estudiado múltiples tamaños de partículas, y se ha descubierto que el intervalo de tamaños específico descrito en la

presente proporciona buenos resultados inesperados para la compactación.

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

En una medición de tamaños de partículas de tamiz con chorro de aire, se inyecta aire hacia arriba, a través de un tamiz, desde una

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

El contenido de agua de la tableta se puede medir utilizando el método de pérdida al secarse, o el método de Karl-Fischer, que son métodos bien conocidos por la persona experta en este campo (por ejemplo, se puede medir el contenido de agua mediante pérdida al secarse por termogrametría). Estos métodos son bien conocidos y se describen en la técnica, tal como en cualquier libro de texto de química analítica (J. A. Dean, *Analytical Chemistry Handbook*, Sección 19, McGraw-Hill, Nueva York, 1995), o en la Publicación USP-NF de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) (2004), que describe las normas en vigor de la US Food and Drug Administration (FDA) (2004 – USP - Capítulo 921).

Esta invención proporciona en particular una tableta comprimida o una tableta directamente comprimida, la cual se puede

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

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

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

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

tabletas de acuerdo con la invención que se pretendan para tragarse de preferencia se recubren con película para ayudar a tragar.

En una modalidad adicional, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica o a una tableta comprimida como se describe en la presente, en donde:

i) entre 0 y 45 minutos, se libera del 90 al 99.5 por ciento de LAF237, y

ii) entre 10 y 45 minutos, se libera del 70 al 99 por ciento de metformina.

Se utiliza el método de Paletas (Paddle) para medir la velocidad de disolución del fármaco (porcentaje de liberación), con 1,000 mililitros de HCl 0.01N. Estos métodos son bien conocidos y se describen en la técnica, tal como en cualquier libro de texto de química analítica, o en la Publicación USP-NF de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) (2004 - Capítulo 711), que describe las normas en vigor de la US Food and Drug Administration (FDA).

La invención también proporciona un proceso para preparar una formulación farmacéutica, el cual comprende un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, de preferencia LAF237, o sales farmacéuticas del mismo, y metformina o sales farmacéuticas de la misma, el cual comprende:

i) granular metformina y un aglutinante;

ii) secar los gránulos que contienen metformina y el aglutinante;

iii) mezclar la sustancia de fármaco del inhibidor de

dipeptidil-peptidasa IV, de preferencia LAF237, con los gránulos que contienen metformina y el aglutinante,

iv) opcionalmente se mezcla un lubricante, por ejemplo estearato de magnesio, con la mezcla obtenida en el paso iii).

5 La invención también proporciona un proceso para la preparación de una tableta farmacéutica que comprende un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, de preferencia LAF237, o sales farmacéuticas del mismo, y metformina o sales farmacéuticas de la misma, el cual comprende:

10 i) granular metformina y un aglutinante;

ii) secar los gránulos que contienen metformina y el aglutinante;

15 iii) mezclar la sustancia de fármaco del inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, de preferencia LAF237, con los gránulos que contienen metformina y el aglutinante,

iv) opcionalmente se mezcla un lubricante, por ejemplo estearato de magnesio, con la mezcla obtenida en el paso iii),

v) comprimir la mezcla resultante para formar tabletas en una forma de dosificación unitaria.

20 La mezcla resultante está en la forma de un polvo para la formación de tabletas, que se puede comprimir en una tableta.

El nivel de humedad final de la granulación después del secado (LOD) también puede ser crítico en la obtención de propiedades de compactación y flujo adecuados de la granulación húmeda de metformina (si la pérdida al secarse (LOD) es demasiado baja, las

25

propiedades de compactación y la fragilidad de la tableta son pobres, mientras que si la pérdida al secarse es demasiado alta, la granulación causará un recogimiento significativo y/o empezará a formar agregados y a restringir el flujo de polvo). La pérdida al secarse objetiva propuesta es de aproximadamente el 2 por ciento (un intervalo del 0.5 al 3.5 por ciento, de preferencia un intervalo del 1.5 al 2.4 por ciento).

Por consiguiente, en una modalidad preferida durante el paso ii), los gránulos se secan hasta una pérdida al secarse (LOD) del 0.5 al 3.5 por ciento, de preferencia del 1.5 al 2.4 por ciento. (LOD: Pérdida al Secarse (método definido en la USP)).

De una manera preferible, la granulación del paso i) es una granulación húmeda o una granulación de fusión.

Se han observado buenos resultados inesperados si la metformina y el aglutinante se granulan mediante la granulación de fusión (paso i)). Las formulaciones o tabletas finales obtenidas exhiben las ventajas descritas en la presente, por ejemplo una mejor dureza, baja fragilidad, buena posibilidad de compactación, disolución, y estabilidad.

Por consiguiente, en un aspecto preferido, se mezclan la metformina y el aglutinante, y la mezcla se pasa a través de una extrusora para la granulación húmeda.

De una manera preferible, la extrusora se establece entre 140°C y 220°C, o entre 155°C y 205°C, o entre 170°C y 190°C en la zona de mezcla.

De preferencia, el paso de compresión v) es una compresión directa de la mezcla resultante de los pasos iii) o iv).

En las modalidades adicionales, los procesos anteriormente descritos pueden comprender:

- 5 - Un paso i) con el objeto de que al final del paso ii) la metformina esté en la forma de gránulos que comprendan entre el 1 y el 25 por ciento, o entre el 1 y el 20 por ciento, de preferencia entre el 1 y el 20 por ciento, más preferiblemente entre el 3 y el 13 por ciento, entre el 4.9 y el 12 por ciento, o entre el 7.5 y el 10.5 por
10 ciento, o entre el 7.5 y el 17.5 por ciento, o entre el 12.5 y el 17.5 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable.
- Un paso i) en donde se agregue a la mezcla que se vaya a componer, cuando menos un excipiente farmacéuticamente
15 aceptable adicional, tal como un diluyente o un desintegrante. De preferencia, los excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales no representan más del 25 por ciento, de preferencia menos del 17.5 por ciento o del 15 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, del peso de los gránulos.
- 20 - Un paso iii) en donde se agregue a la mezcla que se vaya a componer, cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional, tal como un diluyente o un desintegrante.
- Se aplica un paso de recubrimiento adicional al núcleo comprimido resultante (tableta).
- 25 - Los núcleos comprimidos opcionalmente se secan hasta

una pérdida al secarse (LOD) de <1 por ciento, de preferencia <0.5 por ciento, antes del recubrimiento de la tableta.

El inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV preferido es LAF237; los
5 diluyentes preferidos son celulosa microcristalina o lactosa, o de preferencia una combinación de celulosa microcristalina y lactosa; el desintegrante preferido es glicolato de almidón de sodio; y el lubricante preferido es estearato de magnesio.

Antes del paso (1), de preferencia se aplica un paso de
10 tamización a la formulación para deshacer básicamente los grumos, es decir, para deshacerse de cualesquiera aglomerados/tortas. Antes del paso (3), de preferencia se aplica un paso de tamización al LAF237, antes de añadirse a los gránulos de metformina.

En otra modalidad, la presente invención cubre una cápsula
15 que comprende las composiciones farmacéuticas anteriormente descritas.

El producto final se prepara en la forma de tabletas, cápsulas, o similares, mediante el empleo de maquinaria de formación de tabletas convencional o similar.

20 Una tableta obtenida mediante uno de los procesos descritos en la presente, que tiene una dureza comprendida entre 14 kp y 30 kp, a una fuerza de compresión de 15 kN, y/o una fragilidad de entre el 0.5 por ciento y el 0.18 por ciento, a una fuerza de compresión de 15 a 20 kN.

25 De una manera más preferible, el inhibidor de dipeptidil-

peptidasa IV para las formulaciones, tabletas comprimidas, o procesos descritos en la presente, se selecciona a partir de diclorhidrato de 1-{2-[(5-ciano-piridin-2-il)-amino]-etil-amino}-acetil-2(S)-ciano-pirrolidina, (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)-amino]-acetil-2-ciano-pirrolidina, L-treo-isoleucil-tiazolidina, MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(amino-metil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-iso-quinolin-carboxamida y 2-{[3-(amino-metil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-oxi}-acetamida, y opcionalmente en cualquier caso, las sales farmacéuticas de los mismos.

De una manera más preferible, el inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV es 1-[3-hidroxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidin-2(S)-carbonitrilo (LAF237 o vildagliptina), o una sal farmacéutica del mismo.

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

Las glitazonas que se pueden combinar con la formulación de la invención en la forma de una combinación triple, son bien conocidas en la materia, y se describen en muchas publicaciones.

Las glitazonas en desarrollo son AZ242 (AstraZeneca) fase 2;

KRP-297 (Kyorin, concedido en licencia a Merck) fase 1-2; MCC-555 (Mitsubishi Chemicals, concedido en licencia a J&J) fase 2; JTT-501 (Japan Tobacco, concedido en licencia a Pharmacia) fase 2.

Las glitazonas 5-{{[4-(2-5-etil-2-piridil)-etoxi]-fenil}-metil}-
5 tiazolidina-2-diona (pioglitazona, Patente Europea Número EP 0 193
256 A1), 5-{{[4-(3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzo-
piran-2-il)-metoxi]-fenil}-metil}-tiazolidina-2,4-diona (troglitazona,
Patente Europea Número EP 0 139 421), (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-
metil)-2H-1-benzopiran-6-il)-metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona,
10 Patente Europea Número EP 0 207 605 B1), 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-
ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluoro-metil-bencil)-benzamida (KRP297,
Patente Japonesa Número 10087641-A), 5-[6-(2-fluoro-benciloxi)-
naftalen-2-il-metil]-tiazolidina-2,4-diona (MCC555, Patente Europea
Número EP 0 604 983 B1), 5-{{[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-
15 propil)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (darglitazona, Patente
Europea Número EP 0 332 332), 5-(2-naftil-sulfonil)-tiazolidina-2,4-
diona (AY-31637, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica
Número US 4,997,948), 5-{{[4-(1-metil-ciclohexil)-metoxi]-fenil}-metil}-
tiazolidina-2,4-diona (ciglitazona, Patente de los Estados Unidos de
20 Norteamérica Número US 4,287,200), se dan a conocer en cada caso
de una manera genérica y específica en los documentos citados
entre paréntesis adelante de cada sustancia, en cada caso en
particular en las reivindicaciones de los compuestos y en los
productos finales de los ejemplos de procesamiento, se incorporan
25 mediante la presente el asunto objeto de los productos finales, las

preparaciones farmacéuticas, y las reivindicaciones, en la presente solicitud por referencia a estas publicaciones. La preparación de DRF2189 y de la 5-{{[4-(2-(2,3-dihidro-indol-1-il)-etoxi)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona, se describe en B. B. Lohray y colaboradores, *J. Med. Chem.* 1998, 41, 1619-1630; Ejemplos 2d y 3g en las páginas 1627 y 1628. La preparación de la 5-[3-(4-cloro-fenil)]-2-propinil]-5-fenil-sulfonil)-tiazolidina-2,4-diona y de los otros compuestos en donde A es fenil-etinilo mencionados en la presente, se puede llevar a cabo de acuerdo con los métodos descritos en J. Wrobel y colaboradores, *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 1084-1091.

En particular, MCC555 se puede formular como se da a conocer en la página 49, líneas 30 a 45, de la Patente Europea Número EP 0 604 983 B1; la englitazona como se da a conocer de la página 6, línea 52, a la página 7, línea 6, o de una manera análoga a los Ejemplos 27 ó 28 en la página 24 de la Patente Europea Número EP 0 207 605 B1; y la darglitazona y la 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi]]-bencil}-tiazolidina-2,4-diona (BM-13.1246), se pueden formular como se da a conocer en la página 8, línea 42 a línea 54 de la Patente Europea Número EP 0 332 332 B1. AY-31637 se puede administrar como se da a conocer en la columna 4, líneas 32 a 51 de la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4,997,948, y la rosiglitazona como se da a conocer en la página 9, líneas 32 a 40 de la Patente Europea Número EP 0 306 228 A1, la última de preferencia como su sal de maleato. La rosiglitazona se puede administrar en la forma como se comercia,

por ejemplo, bajo la marca comercial registrada AVANDIA^{MR}. La troglitazona se puede administrar en la forma como se comercia, por ejemplo bajo las marcas comerciales registradas ReZulin^{MR}, PRELAY^{MR}, ROMOZIN^{MR} (en el Reino Unido), o NOSCAL^{MR} (en 5 Japón). La pioglitazona se puede administrar como se da a conocer en el Ejemplo 2 de la Patente Europea Número EP 0 193 256 A1, de preferencia en la forma de la sal de monoclórhidrato. Correspondiendo con las necesidades del paciente individual, es posible administrar pioglitazona en la forma como se comercia, por 10 ejemplo bajo la marca comercial registrada ACTOS^{MR}. Por ejemplo, la ciglitazona se puede formular como se da a conocer en el Ejemplo 13 de la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4,287,200.

Para la administración de una glitazona a un paciente diabético 15 adulto (peso corporal: 50 kilogramos), por ejemplo, la dosis por día normalmente es de 0.01 a 1,000 miligramos, de preferencia de 0.1 a 500 miligramos. Esta dosis se puede administrar de una a varias veces al día. En especial, cuando se emplea clórhidrato de pioglitazona como el sensibilizante a la insulina, la dosis de 20 clórhidrato de pioglitazona al día es usualmente de 7.5 a 60 miligramos, de preferencia de 15 a 45 miligramos. Cuando se emplea troglitazona como el sensibilizante a la insulina, la dosis de troglitazona al día normalmente es de 100 a 1,000 miligramos, de preferencia de 200 a 600 miligramos. Cuando se emplea 25 rosiglitazona (o su maleato) como el sensibilizante a la insulina, la

dosis de rosiglitazona al día normalmente es de 1 a 12 miligramos, de preferencia de 2 a 12 miligramos.

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

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

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

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

Por consiguiente, en una modalidad adicional, la presente invención se refiere a una tableta o formulación de la invención, en donde los ingredientes activos consisten en:

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

La presente invención también se refiere a una forma de

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

i) de 50 a 2,000 miligramos de metformina, de preferencia de 250 a 1,000 miligramos de metformina,

ii) de 25 a 100 miligramos de in inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, de preferencia vildagliptina, preferiblemente de 25 a 50 miligramos de vildagliptina.

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

i) 25 miligramos de vildagliptina y 250 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,

ii) 25 miligramos de vildagliptina y 500 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,

iii) 25 miligramos de vildagliptina y 850 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,

iv) 25 miligramos de vildagliptina y 1,000 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,

v) 50 miligramos de vildagliptina y 500 miligramos de



metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,

vi) 50 miligramos de vildagliptina y 850 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,

vii) 50 miligramos de vildagliptina y 1,000 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas.

La presente invención también se refiere a una formulación o tableta de la invención, en donde:

a) los ingredientes activos consisten en:

i) 25 miligramos de vildagliptina y 250 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,

ii) 25 miligramos de vildagliptina y 500 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,

iii) 25 miligramos de vildagliptina y 850 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,

iv) 25 miligramos de vildagliptina y 1,000 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,

v) 50 miligramos de vildagliptina y 500 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las

mismas,

vi) 50 miligramos de vildagliptina y 850 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,

5 vii) 50 miligramos de vildagliptina y 1,000 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas, y

 b) la metformina está en la forma de gránulos que comprenden entre el 1 y el 25 por ciento de un aglutinante (del 1 al
10 25 por ciento del peso del gránulo, sobre una base de peso seco), entre el 1 y el 20 por ciento de un aglutinante, o entre el 7.5 y el 17.5 por ciento de un aglutinante,

 c) la composición o tableta comprende entre el 50 y el 98 por ciento, entre el 50 por ciento y el 96 por ciento, entre el 60 por
15 ciento y el 98 por ciento, entre el 60 por ciento y el 96 por ciento, o entre el 70 y el 98 por ciento, entre el 70 por ciento y el 96 por ciento, entre el 80 y el 98 por ciento, o entre el 80 y el 96 por ciento en peso, sobre una base de peso seco de los ingredientes activos,

 d) la composición opcionalmente comprende cuando menos
20 un excipiente adicional, tal como entre el 0.1 por ciento y el 2 por ciento de estearato de magnesio.

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

i) entre 50 y 2,000 miligramos de metformina, de preferencia entre 250 y 1,000 miligramos de metformina,

ii) entre 25 y 100 miligramos de un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, de preferencia vildagliptina, preferiblemente entre 25 y 50 miligramos de vildagliptina, y

iii) entre 2 y 50 miligramos de una glitazona, de preferencia entre 2 y 8 miligramos de rosiglitazona, o de 15 a 45 miligramos de pioglitazona.

Por consiguiente, en una modalidad adicional, la presente invención se refiere a una tableta de la invención, en donde:

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

Por lo tanto, en una modalidad adicional, la presente invención se refiere a una tableta de la invención, en donde:

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

- cuando menos el 70 por ciento de la vildagliptina se disuelve dentro de 30 minutos,

- cuando menos el 80 por ciento del HCl de metformina se disuelve dentro de 45 minutos,

mediante el empleo del método de Paletas (Paddle).

En una modalidad adicional, la presente invención se refiere a una tableta o formulación de la invención, en donde la metformina está en la forma de su sal de HCl.

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

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

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

En cada caso, en particular en las reivindicaciones de compuestos, los productos finales de los ejemplos de procesamiento, el asunto objeto de los productos finales, los métodos analíticos y de medición (por ejemplo, los documentos USP), los métodos para obtener el tamaño de partículas correcto, las preparaciones farmacéuticas, los excipientes, y las reivindicaciones, se incorporan a la presente solicitud por referencia a las publicaciones o solicitudes de patente mencionadas en la presente.

Esta invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1: Proceso de Fabricación

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

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

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

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

5

Mezcla final (mezcla final, incluyendo, por ejemplo, lubricante opcional)	Tiempo (número de rotaciones)	3 minutos (60 rotaciones)
Compresión	Velocidad de compresión	40 rpm
	Fuerza de compresión	10 - 23 kN

10

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

15

Equipo	Tamaño/Modelo	Operación de Unidad
Oscilador	Frewitt	Tamización/ descompactación
Mezcladora de alto esfuerzo cortante	Collette Gral de 25 litros	Granulación
Secadora por convección	Lecho fluido GPCG5	Secado
Molino convencional de martillo	Fitzmill	Tamización

20

25

5	Mezcladora de bandeja o recipiente	recipiente de 10 y 25 litros	Mezcla
	Prensa de tabletas	Manesty Beta	Formación de tabletas
	Bandeja de recubrimiento perforada	Compulab	Recubrimiento

10 **Tamaños de lotes probados.**

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

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

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

Debido a que el nivel de humedad de la granulación seca podría tener un impacto significativo sobre las propiedades de la

formación de tabletas, todas las granulaciones de preferencia se preparan utilizando una mezcladora KG5, y se secan en un horno hasta una LOD (pérdida al secarse) de aproximadamente el 2 por ciento (intervalo preferido del 1.5 al 2.4 por ciento).

5 **Proceso de fabricación: Alternativo.**

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

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

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

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

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

Paso 6: Compresión de la composición resultante.

Paso 7: Recubrimiento de película.

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

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

15

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

25

Localizado en el extremo de la extrusora de doble tornillo está

un troquel con un agujero de aproximadamente 3 milímetros. La extrusora de doble tornillo se configura con cinco zonas o secciones de barril individuales, que se pueden ajustar independientemente a diferentes parámetros. Empezando a partir de la tolva hacia el troquel, se calientan las zonas respectivamente a las siguientes temperaturas: 40°C, 110°C, 130°C, 170°C, y 185°C. Las temperaturas de las zonas de calentamiento no exceden de la temperatura de fusión del clorhidrato de metformina, que es de aproximadamente 232°C. La velocidad del tornillo se establece en 150 revoluciones por minuto, pero puede ser tan alta como de 400 revoluciones por minuto, y la velocidad de alimentación volumétrica se ajusta para suministrar entre aproximadamente 30 y 45 gramos de material por minuto. La velocidad de producción se puede ajustar desde 4 gramos/minuto hasta 80 gramos/minuto.

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

Para la fase externa, se tamiza el estearato de magnesio a través de una malla de 1,000 micras, y primero se pasa la sustancia de fármaco de vildagliptina a través de una malla de 500 micras. Luego se mezcla la vildagliptina con los gránulos obtenidos utilizando una mezcladora de bandeja adecuada por aproximadamente 150 ó 300 rotaciones. El estearato de magnesio se

incorpora con la mezcla resultante por 50 ó 70 rotaciones. La mezcla final resultante se comprime en tabletas utilizando una prensa de tabletas giratoria convencional (Manesty Beta Press) empleando una fuerza de compresión en el intervalo de entre 6 kN y 25 kN. Las tabletas resultantes son monolíticas y tienen una dureza en el intervalo de 5 kP a 35 kP. Las tabletas que tenían una dureza en el intervalo de 15 kP a 35 kP dieron como resultado una fragilidad aceptable de menos del 1.0 por ciento en peso/peso después de 500 caídas. Más aún, estas tabletas tienen un tiempo de desintegración menor o igual a veinte minutos con los discos a 37°C en HCl 0.1 N.

Ejemplo 2:

A. Resumen de las pruebas de compatibilidad extendidas.

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

B. Protocolo de estabilidad.

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

RH = humedad relativa.

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

Condiciones de Almacenamiento

5	Intervalo	25°C/60%RH	30°C/65%RH	40°C/75%RH	40°C/75%RH, Abierto
	3W				X
	6W			X	X
10	3M	X		X	
	6M	X			

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

Condiciones de Almacenamiento

15	Intervalo	25°C/60%RH	30°C/65%RH	40°C/75%RH	40°C/75%RH, Abierto
	3W				X
20	6W			X	X
	3M	X	[X]	X	
	6M	X	[X]		
	12M	X	[X]		

25 [] = prueba opcional.

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

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

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

(Metformina granulada en agua con el 6.6 por ciento de hidroxipropil-celulosa) + LAF237 (granulación con solvente) (formulación reivindicada), da como resultado una degradación total de LAF237 del 0.9 por ciento en las condiciones de almacenamiento cerradas de
15 40°C/75% RH + 6 semanas.

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

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

presente la hidroxipropilcelulosa.

C. Condiciones de prueba para la velocidad de disolución.

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

	Aparato USP:	I (Canastas)
	Velocidad de Rotación:	100 rpm
10	Medio de Disolución:	HCl 0.01 N, desgasificado
	Volumen:	900 ml

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

3. Composiciones:

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

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

	Componente	Cantidad por tableta (mg)	Peso por peso (%)
5	LAF237	50.0	15.3
	Metformina HCl	250.0	76.3
	Hidroxipropilcelulosa (Klucel® EXF)	24.7*	7.6
10	Estearato de magnesio	2.9	0.9
	Peso total del núcleo	328.0	100.0
	Recubrimiento de película Premezcla Opadry*	13.1	4.0
15	Agua purificada, USP	c.s. ^a	
	Peso total de la tableta recubierta de película	341.0	
20	LAF237	50.0	15.24
	Metformina HCl	250.0	76.22
25	Hidroxipropilcelulosa (Klucel® EXF)	24.75*	7.6

	Estearato de magnesio	3.25	0.99
	Peso total del núcleo	328.0	100.0
5	Recubrimiento de película Premezcla Opadry**	12.0	3.53
	Agua purificada, USP	c.s. ^a	
10	Peso total de la tableta recubierta de película	340.0	

^a Se remueve durante el procesamiento.

* 9 por ciento (peso/peso) calculado basándose en la cantidad total de HCl de metformina e hidroxipropilcelulosa.

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

20	Componente	250/50 mg cant. por tableta(mg)	250/50 mg peso por peso (%)	500/50 mg cant. por tableta(mg)	500/50 mg peso por peso (%)
	LAF237	50.0	8.3	50.0	8.2
	Metformina HCl	250.0	82.7	500.0	82.7
25	Hidroxipropilcelulosa	24.7*	8.2	49.5*	8.2

	(Kucel®EXF)				
	Estearato de magnesio	2.7	0.9	5.4	0.9
5	Peso total del núcleo	302.0	100.0	605.0	100.0
	Recubrimiento de película, premezcla Opadry**	12.1	4.0	24.2	4.0
10	Agua purificada, USP	c.s. ^a		c.s. ^a	
	Peso total de la tableta recubierta de película	315.0		629.0	
15					
	LAF237	50.0	15.24	50.0	8.25
	Metformina HCl	250.0	76.22	500.0	82.51
20	Hidroxipropilcelulosa (Klucel®EXF)	24.75*	7.55	49.5*	8.17
	Estearato de magnesio	3.25	0.99	6.5	1.07
	Peso total del núcleo	328.0	100.0	606.0	100.0
25					

5	Recubrimiento de película, premezcla Opadry**	12	3.52	18	2.89
	Agua purificada, USP	c.s. ^a		c.s. ^a	
	Peso total de la tableta recubierta de película	340.0		624.0	

10 ^a Se remueve durante el procesamiento.

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

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

20	Componente	Cantidad por tableta (mg)	Peso por peso (%)
	LAF237	50.0	5.0
	Metformina HCl	850.0	85.6
	Hidroxipropilcelulosa (Klucel® EXF)	84.1*	8.5
	Estearato de magnesio	8.9	0.9
	Peso total del núcleo	993.0	100.0

25

5	Recubrimiento de película, premezcla Opadry**	39.7	4.0
	Agua purificada, USP	c.s. ^a	
	Peso total de la tableta recubierta de película	1033.0	
10	LAF237	50.0	5.03
	Metformina HCl	850.0	85.51
	Hidroxipropilcelulosa (Klucel® EXF)	84.15*	8.47
	Estearato de magnesio	8.85	0.99
15	Peso total del núcleo	994.0	100.0
	Recubrimiento de película, premezcla Opadry**	26	
	Agua purificada, USP	c.s. ^a	
20	Peso total de la tableta recubierta de película	1020.0	

^a Se remueve durante el procesamiento.

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

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

5		Componente	500/25 mg cant. por tableta(mg)	500/25mg peso por peso (%)	1000/50 mg cant. por tableta(mg)	1000/50mg peso por peso (%)
		LAF237	25.0	4.3	50.0	4.3
10		Metformina HCl	500.0	86.3	1000.0	86.3
		Hidroxipropilcelulosa (Kucel®EXF)	49.5*	8.5	98.9*	8.5
		Estearato de magnesio	5.2	0.9	10.4	0.9
15		Peso total del núcleo	580.0	100.0	1159.0	100.0
		Recubrimiento de película, premezcla Opadry**	23.2	4.0	46.4	4.0
20		Agua purificada, USP	c.s. ^a		c.s. ^a	
		Peso total de la tableta recubierta de película	603.0		1206.0	
25						

	LAF237	25.0	4.31	50.0	4.31
	Metformina HCl	500.0	86.21	1000.0	86.21
5	Hidroxipropilcelulosa (Klucel®EXF)	49.5*	8.53	99*	8.53
	Estearato de magnesio	5.5	0.95	11	0.95
10	Peso total del núcleo	580.0	100.0	1160.0	100.0
	Recubrimiento de película, premezcla Opadry**	18		28	2.36
15	Agua purificada,USP	c.s. ^a		c.s. ^a	
	Peso total de la tableta recubierta de película	598		1188	

20 ^a Se remueve durante el procesamiento.

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

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

5	Componente	Cantidad por tableta (mg)	Peso por peso (%)
	LAF237	25.0	2.6
	Metformina HCl	850.0	87.8
10	Hidroxipropilcelulosa (Klucel® EXF)	84.1*	8.7
	Estearato de magnesio	8.7	0.9
	Peso total del núcleo	968.0	100.0
15	Recubrimiento de película, premezcla Opadry**	38.7	4.0
	Agua purificada, USP	c.s. ^a	
	Peso total de la tableta recubierta de película	1006.0	

20 ^a Se remueve durante el procesamiento.

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

25

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

5	Componente	Cantidad por tableta (mg)	Peso por peso (%)
	LAF237	25.0	2.2
	Metformina HCl	1000.0	88.2
10	Hidroxipropilcelulosa (Klucel® EXF)	98.9*	8.7
	Estearato de magnesio	10.2	0.9
	Peso total del núcleo	1134.0	100.0
15	Recubrimiento de película, premezcla Opadry**	45.4	4.0
	Agua purificada, USP	c.s. ^a	
	Peso total de la tableta recubierta de película	1179.0	

20 ^a Se remueve durante el procesamiento.

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

Ejemplo 4

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

Métodos de Evaluación de Tabletetas.

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

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

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

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

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

Métodos de Evaluación de Gránulos.

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

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

Ejemplo 5:

Mejor Robustez de Fabricación.

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

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

aumento sustancialmente útil en la resistencia de la tableta.

Se lleva a cabo un estudio de compactibilidad (D. Becker, comunicación personal) en una prensa de una sola estación Korsch instrumentada, con sensores de fuerza y desplazamiento sobre
5 ambas perforadoras superior e inferior.

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

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

Ejemplo 6: Fragilidad.

20 Se lleva a cabo una evaluación utilizando una Manesty Betapress en 6 posiciones diferentes: posiciones de índice de tracción de 66 a 90 revoluciones por minuto (63,000-86,000 TPH) y fuerza de 7.5 a 15 kN. Las pruebas utilizan la herramienta de orilla biselada de cara plana (FFBE) de 9 milímetros de diámetro para las
25 tabletas de 250 miligramos, y de 10 milímetros de diámetro para las

tabletas de 310 miligramos (se utilizan otros diámetros dependiendo del peso de la tableta probada). Los resultados medidos son la fragilidad, el perfil de compresión, el perfil de índice de tracción, y la variación de peso. El diseño del estudio y los resultados de fragilidad obtenidos del estudio, se utilizan para determinar las variables (distribución de tamaños de partículas en la formulación, peso de la tableta, grosor y peso de la tableta, contenido de agua en la tableta, etc.) que impactan al resultado de la dureza. Nuestras formulaciones reivindicadas e intervalos seleccionados se adaptan particularmente para proporcionar la fragilidad requerida.

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

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

Se puede producir el material en el intervalo de tamaños de partículas deseado a partir de cualquier forma de vildagliptina, por ejemplo vildagliptina amorfa, mediante tensión mecánica. Esta tensión puede ser mediada por impacto, esfuerzo cortante, o compresión. En la mayor parte del equipo de molienda

comercialmente disponible, se presenta una combinación de estos principios. Para la vildagliptina, se utiliza de preferencia un molino de impacto mecánico o de inyección. El molino de impacto mecánico más preferible se puede equipar con diferentes clases de batidoras, 5 mallas, revestidoras, o con placas de picos. Para nuestro proceso, de preferencia se utiliza un molino de impacto con una batidora de placa y una malla ranurada de $5 * 2.5$ centímetros. La velocidad de impacto debe ser variable entre 20 y 100 metros/segundo (como la velocidad periférica) para adaptarse a cualquier variación de lote a 10 lote. En nuestro caso, se emplea una velocidad periférica de la batidora de aproximadamente 40 a 50 metros/segundo.

15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, la cual comprende entre el 50 y el 98 por ciento, entre el 60 por ciento y el 98 por ciento, entre el 70 y el 98 por ciento, o entre el 80 y el 98 por ciento en peso, sobre una base de peso seco de los ingredientes activos, en donde los ingredientes activos consisten en vildagliptina y metformina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

2. Una tableta, o una tableta directamente comprimida, la cual comprende entre el 50 y el 98 por ciento, entre el 60 por ciento y el 98 por ciento, entre el 70 y el 98 por ciento, o entre el 80 y el 98 por ciento en peso, sobre una base de peso seco de los ingredientes activos, en donde los ingredientes activos consisten en vildagliptina y metformina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

3. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, la cual comprende entre el 50 y el 96 por ciento, entre el 60 por ciento y el 96 por ciento, entre el 70 y el 96 por ciento, o entre el 80 y el 96 por ciento en peso, sobre una base de peso seco de los ingredientes activos, en donde los ingredientes activos consisten en vildagliptina y metformina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

4. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, la cual comprende cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la metformina está en la forma de gránulos.

6. Una composición o tableta de acuerdo con la
5 reivindicación 5, en donde la metformina está en la forma de gránulos, y en donde los gránulos contienen cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

7. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, en donde la metformina está en la forma
10 de gránulos, y en donde los gránulos contienen un aglutinante.

8. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde la metformina está en la forma de gránulos que comprenden entre el 1 y el 25 por ciento de un aglutinante.

9. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, la cual comprende:

i) entre el 1 y el 25 por ciento, entre el 1 y el 20 por ciento, entre el 1 y el 12 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable,

20 ii) entre el 2.9 y el 11 por ciento, o entre el 6.5 y el 9.5 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable, o

25 iii) entre el 7.5 y el 17.5 por ciento, o entre el 12.5 y el 17.5 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable.

10. Una tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, obtenida mediante la compresión directa de los gránulos de metformina con vildagliptina y opcionalmente cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 11. Una composición farmacéutica o una tableta, la cual comprende, como ingredientes activos:

i) entre el 1.5 y el 35 por ciento de un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

10 ii) entre el 65 y el 98.5 por ciento de metformina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

y en donde la metformina está en la forma de gránulos que comprenden entre el 1 y el 25 por ciento de un aglutinante.

12. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, la cual comprende, como ingredientes activos:

i) entre el 1.5 y el 20 por ciento de vildagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

20 ii) entre el 80 y el 98.5 por ciento de metformina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

y en donde la metformina está en la forma de gránulos que comprenden entre el 1 y el 25 por ciento de un aglutinante.

25 13. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7, 8, 11, ó 12, en donde los gránulos comprenden:

i) entre el 1 y el 20 por ciento, o entre el 3 y el 13 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable,

5 ii) entre el 4.9 y el 12 por ciento, o entre el 7.5 y el 10.5 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable, o

iii) entre el 7.5 y el 17.5 por ciento, o entre el 12.5 y el 17.5 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable.

10 14. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, en donde el aglutinante se selecciona a partir de almidones; celulosas y sus derivados; sacarosa; dextrosa; jarabe de maíz; polisacáridos; y gelatina.

15 15. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, en donde el aglutinante es una celulosa o un derivado de la misma, que se selecciona a partir de celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa.

20 16. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde se puede agregar cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable convencional a la composición.

25 17. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 ó 16, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona a partir de aglutinantes,

diluyentes, desintegrantes, lubricantes, rellenos sólidos, derrapantes, y vehículos.

18. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde la composición no contiene
5 más del 25 por ciento o del 20 por ciento, de preferencia del 17.5, del 15 por ciento, o del 11 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un excipiente farmacéuticamente aceptable, incluyendo el aglutinante.

19. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de
10 las reivindicaciones 1 a 18, la cual comprende:

i) entre el 1 y el 12 por ciento, o entre el 2.9 y el 11 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente entre el 0.1 y el 10 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un excipiente
15 farmacéuticamente aceptable adicional, o

ii) entre el 7.5 y el 17.5 por ciento, o entre el 12.5 y el 17.5 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente entre el 0.1 y el 10 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un
20 excipiente farmacéuticamente aceptable adicional.

20. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 19, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable adicional es un lubricante.

21. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de
25 las reivindicaciones 4 a 19, la cual comprende entre el 0.1 por ciento

y el 5 por ciento, entre el 0.1 por ciento y el 2 por ciento, o entre el 0.5 por ciento y el 1.5 por ciento en peso de la composición, de un lubricante farmacéuticamente aceptable.

22. Una composición o tableta de acuerdo con las reivindicaciones 20 ó 21, en donde el lubricante es estearato de magnesio.

23. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 22, en donde los gránulos de metformina se producen mediante granulación húmeda o granulación de fusión, con el aglutinante.

24. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 23, en donde los gránulos de metformina se producen mediante granulación húmeda con agua o con un solvente seleccionado a partir de etanol, isopropanol, acetato de etilo, glicofurol, o propilenglicol.

25. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11, ó 13 a 24, en donde el inhibidor de dipeptidil-peptidasa se selecciona a partir de diclorhidrato de 1-{2-[(5-ciano-piridin-2-il)-amino]-etil-amino}-acetil-2(S)-ciano-pirrolidina, vildagliptina, L-treo-isoleucil-tiazolidina, MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(amino-metil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolin-carboxamida, y 2-[[3-(amino-metil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-oxi}-acetamida, y opcionalmente en cualquier caso, las sales farmacéuticas de los mismos.

26. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de

las reivindicaciones 1 a 24, en donde el inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV es vildagliptina o una sal farmacéutica de la misma, y representa entre el 1.5 y el 35 por ciento de los ingredientes activos.

27. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde la vildagliptina está en la forma de partículas.

28. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en donde la vildagliptina está en la forma de partículas;

i) en donde cuando menos el 40 por ciento, de preferencia el 60 por ciento, más preferiblemente el 80 por ciento o el 90 por ciento de la vildagliptina tiene una distribución de tamaños de partículas de menos de 250 micras,

ii) en donde cuando menos el 40 por ciento, de preferencia el 60 por ciento, más preferiblemente el 80 por ciento o el 90 por ciento de la vildagliptina tiene una distribución de tamaños de partículas de entre 10 y 250 micras, o

iii) en donde cuando menos el 25 por ciento, o cuando menos el 35 por ciento de la distribución de tamaños de partículas es de entre 50 y 150 micras.

29. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, la cual está contenida en una cápsula o está en la forma de una tableta, de una tableta comprimida, o de una tableta directamente comprimida.

30. Una tableta de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 12 a 29, obtenida mediante la compresión directa de los gránulos de metformina con vildagliptina y opcionalmente cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

31. Una tableta de acuerdo con cualquiera de las
5 reivindicaciones 2, ó 10 a 20, la cual adicionalmente se recubre con película, tal como con un recubrimiento de película de premezcla Opadry.

32. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 31, en donde la formulación representa
10 una de las capas de una tableta en bicapas o en tricapas.

33. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, la cual comprende:

- i) entre 25 miligramos y 100 miligramos de vildagliptina, o una sal farmacéutica de la misma, o
- 15 ii) 25 miligramos, 50 miligramos, ó 100 miligramos de vildagliptina, o una sal farmacéutica de la misma.

34. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, la cual comprende:

- i) entre 50 y 2,000 miligramos, o entre 250 y 1,000
20 miligramos de metformina, o una sal farmacéutica de la misma, o
- ii) 250 miligramos, 500 miligramos, 850 miligramos, ó 1,000 miligramos de metformina, o una sal farmacéutica de la misma.

35. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, la cual comprende:

- 25 i) 25 miligramos de vildagliptina y 250 miligramos de

metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,

ii) 25 miligramos de vildagliptina y 500 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,

iii) 25 miligramos de vildagliptina y 850 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,

iv) 25 miligramos de vildagliptina y 1,000 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,

v) 50 miligramos de vildagliptina y 500 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,

vi) 50 miligramos de vildagliptina y 850 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,

vii) 50 miligramos de vildagliptina y 1,000 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas.

36. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, la cual comprende un ingrediente activo adicional que es una sulfonil-urea o una glitazona, tal como pioglitazona o rosiglitazona.

37. Un proceso para la preparación de una composición

farmacéutica que comprende un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV y metformina, o en cualquier caso una sal farmacéutica de los mismos, el cual comprende:

- i) granular la metformina y un aglutinante,
- 5 ii) secar los gránulos que contienen metformina y el aglutinante,
- iii) mezclar el inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, la sustancia de fármaco, con los gránulos que contienen metformina y el aglutinante,
- 10 iv) opcionalmente se mezcla un lubricante, por ejemplo estearato de magnesio, con la mezcla obtenida en el paso iii).

38. Un proceso para la preparación de una tableta farmacéutica que comprende un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV y metformina, o en cualquier caso una sal farmacéutica de los mismos, el cual comprende:

- i) granular la metformina y un aglutinante,
- ii) secar los gránulos que contienen metformina y el aglutinante,
- iii) mezclar el inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, la
- 20 sustancia de fármaco, con los gránulos que contienen metformina y el aglutinante,
- iv) opcionalmente se mezcla un lubricante, por ejemplo estearato de magnesio, con la mezcla obtenida en el paso iii),
- v) comprimir la mezcla resultante para formar tabletas
- 25 en una forma de dosificación unitaria.

39. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 ó 38, en donde, durante el paso ii), los gránulos se secan hasta una LOD (pérdida al secarse) del 0.5 al 3.5 por ciento, de preferencia del 1.5 al 2.4 por ciento.

5 40. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 39, en donde, al final del paso ii), la metformina o una sal farmacéutica de la misma, está en la forma de gránulos que comprenden entre el 1 y el 25 por ciento, o entre el 3 y el 13 por ciento, o entre el 4.9 y el 12 por ciento, o entre el 7.5 y el 10.5 por ciento, o entre el 7.5 y el 17.5 por ciento, o entre el 12.5 y el 17.5 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable.

15 41. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 40, en donde se agrega cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional a la mezcla, para incorporarse durante el paso i) o durante el paso iii).

42. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 41, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable adicional es un diluyente o un desintegrante.

20 43. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38 a 42, en donde se aplica un paso de recubrimiento adicional a la tableta resultante del paso v).

25 44. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 43, en donde la granulación del paso i) es una granulación de fusión o una granulación húmeda.

10

45. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 44, el cual comprende un paso de granulación i), en donde se mezclan la metformina y el aglutinante, y la mezcla se pasa a través de una extrusora para la granulación de fusión.

5 46. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 45, en donde la extrusora se establece entre 140°C y 220°C, o entre 155°C y 205°C, o entre 170°C y 190°C, en la zona de mezcla.

47. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 46, en donde el aglutinante es una celulosa o un derivado de la misma, que se selecciona a partir de celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa.

48. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 47, en donde el inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV es vildagliptina o una sal farmacéutica de la misma.

49. Una composición farmacéutica o una tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, o un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36 a 46, en donde la metformina está en la forma de HCl de metformina, y el inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV es vildagliptina o una sal farmacéutica de la misma.

50. Una tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

- la dureza de la tableta está comprendida entre 60 y 340N,

- la fragilidad de la tableta es menor al 0.8 por ciento,

y

- el grosor de la tableta está comprendido entre 4.5 y 8.3 milímetros.

5 51. Una tableta de acuerdo con la reivindicación 50, en donde:

- la dureza de la tableta está comprendida entre 60 y 340N,

- la fragilidad de la tableta es menor al 0.8 por ciento,

10 - el grosor de la tableta está comprendido entre 4.5 y 8.3 milímetros,

- se disuelve cuando menos el 70 por ciento de la vildagliptina dentro de 30 minutos, mediante el empleo del método de Paletas (Paddle), y

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

20

25

20

RESUMEN

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

10

15

20

25

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
12 April 2007 (12.04.2007)(10) International Publication Number
WO 2007/041053 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 31/355 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)

VASANTHAVADA, Madhav [IN/US]; 15 Minuteman
Court, Basking Ridge, NJ 07920 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2006/037198

(74) Agent: MILSTEAD, Mark, W.; NOVARTIS, Corporate
Intellectual Property, One Health Plaza, East Hanover, NJ
07936-1080 (US).

(22) International Filing Date:

25 September 2006 (25.09.2006)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AB, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/722,624 29 September 2005 (29.09.2005) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Applicant (for AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BE, BF,
BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN,
CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HN,
HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, MD,
MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MY, MZ, NA, NE, NG, NI,
NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO only): NOVARTIS
AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a
patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii))

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH
[AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): JOSHI, Yatindra
[US/US]; 38 Walker Drive, Princeton, NJ 08540 (US).
KOWALSKI, James [US/US]; 3727 Symes Drive, Belle
Mead, NJ 08502 (US). LAKSHMAN, Jay, Parthiban
[US/US]; 215 Vista Drive, Cedar Knolls, NJ 07927 (US).
ROYCE, Alan, Edward [US/US]; Rr 4 Box 9LE, Say-
lorsburg, PA 18353 (US). TONG, Wei-Qin [US/US];
1 Wellington Drive, Basking Ridge, NJ 07920 (US).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:
13 March 2008

(54) Title: FORMULATION COMPRISING METFORMIN AND VILDAGLIPTIN

(57) Abstract: This invention relates to a formulation comprising a dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) inhibitor preferably
vildagliptin and metformin, to tablets comprising such formulations and to processes for the preparation thereof.

WO 2007/041053 A3

2

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IV. A61K31/155 A61K31/40
A61K31/4439

A61P3/10

A61K9/20

A61K9/48

according to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

FIELDS SEARCHED

minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

51K A61P

documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

PO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	AHREN B ET AL: "Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year" DIABETES CARE, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, ALEXANDRIA, VA, US, vol. 28, no. 8, August 2005 (2005-08), pages 1936-1940, XP002412953 ISSN: 0149-5992 abstract ----- -/-	1-51

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

Special categories of cited documents:

- * document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * earlier document but published on or after the international filing date
- * document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- * document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- * document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 January 2008

Date of mailing of the international search report

15/01/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herrera, Suzanne

202

Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	AHREN B ET AL: "The DPP-4 inhibitor, LAF237, improves glycemic control in patients with type 2 diabetes (T2DM) inadequately treated with metformin" INTERNET CITATION, [Online] June 2004 (2004-06), XP002344251 Retrieved from the Internet: URL: http://test.attendeeinteractive.com/shows/ada0401/index.cfm?fuseaction=Locator.SearchAbstracts [retrieved on 2005-09-07] the whole document ----- AHREN BO ET AL: "Prolonged efficacy of LAF237 in patients with type 2 diabetes (T2DM) inadequately controlled with metformin" INTERNET CITATION, [Online] June 2004 (2004-06), XP002344250 Retrieved from the Internet: URL: http://test.attendeeinteractive.com/shows/ada0401/index.cfm?fuseaction=Locator.SearchAbstracts [retrieved on 2005-09-07] the whole document ----- PRATLEY R E ET AL: "LONG-TERM EFFICACY OF THE DPP-4 INHIBITOR, LAF237, IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES INADEQUATELY TREATED WITH METFORMIN" DIABETOLOGIA, BERLIN, DE, vol. 47, no. SUPPL 1, August 2004 (2004-08), pages A69-A70, XP009061614 ISSN: 0012-186X the whole document ----- WO 2006/078593 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; PFEFFER SABINE [DE]; SCHA) 27 July 2006 (2006-07-27) ----- claims 1,10,15-17,20,81 ----- WO 2006/135693 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; KOWALSKI JAMES [US]; LAKS) 21 December 2006 (2006-12-21) ----- page 39, lines 13-23 claims 8,24,72 ----- -/--	1-51 1-51 1-51 1-4, 11-22, 25-29, 31,32, 36,49-51 1-51 1-4, 11-22, 25-29, 31,32, 36,49-51

102

(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/047248 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BURKEY BRYAN [US]; HUGHES) 4 May 2006 (2006-05-04)	1-51
Y	claims 1-25; examples page 37, line 3	1-51
	----- WO 2004/110422 A (RANBAXY LAB LTD [IN]; CHAWLA MANISH [IN]; RAGHUVANSHI RAJEEV SINGH [IN]) 23 December 2004 (2004-12-23) claims -----	1-51

208

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2006078593	A	27-07-2006	AR	052878 A1	11-04-2007
			AU	2006206670 A1	27-07-2006
			CA	2593359 A1	27-07-2006
			EP	1841413 A2	10-10-2007
			KR	20070100291 A	10-10-2007
WO 2006135693	A	21-12-2006	AR	054382 A1	20-06-2007
WO 2006047248	A	04-05-2006	AU	2005299808 A1	04-05-2006
			CA	2581298 A1	04-05-2006
			CN	101035522 A	12-09-2007
			EP	1807066 A1	18-07-2007
			KR	20070068407 A	29-06-2007
WO 2004110422	A	23-12-2004	CN	1805738 A	19-07-2006
			EP	1646374 A1	19-04-2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-031048- -00000-0000

Fecha: 2008-03-28 17:29:24 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 208

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

[]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ▶ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ▶ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ▶ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ▶ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Representación gráfica del esquema trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Fdo B

na Responsable

Fecha 28-MAR-8

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 310

2020
Bogotá D.C.,

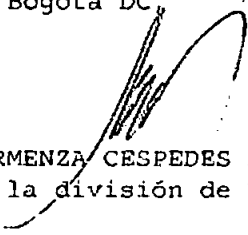
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	8 31048
	Solicitud internacional	PCT/US2006/037198
	Fecha inicio fase nacional	29/04/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	5845
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

08 ABR. 2009


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall