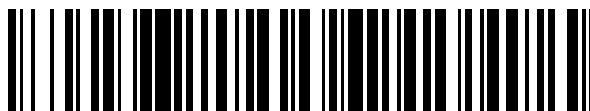


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 563**

51 Int. Cl.:

**A61J 1/00** (2006.01)  
**A61K 9/28** (2006.01)  
**B65D 65/38** (2006.01)  
**B65D 75/36** (2006.01)  
**A61K 31/155** (2006.01)  
**A61K 31/522** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.08.2013** **PCT/EP2013/066777**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2014** **WO14026939**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2013** **E 13748295 (6)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017** **EP 2882424**

54 Título: **Composición farmacéutica estable que contiene 8-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-7-(2-butin-1-il)-3,7-dihidro-3-metil-1-[(4-metil-2-quinazolinil) metil]-1H-purin-2,6-diona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma**

30 Prioridad:

**13.08.2012 EP 12180257**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.03.2018**

73 Titular/es:

**SANDOZ AG (100.0%)**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**SCHWARZ, FRANZ X.;**  
**ANKER, GEORG;**  
**BACHER, JOHANN y**  
**HOTTER, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 659 563 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica estable que contiene 8-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-7-(2-butin-1-il)-3,7-dihidro-3-metil-1-[(4-metil-2-quinazolinil) metil]-1H-purin-2,6-diona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

## Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica estable que comprende 8-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-7-(2-butin-1-il)-3,7-dihidro-3-metil-1-[(4-metil-2-quinazolinil) metil]-1H-purin-2,6-diona (linagliptina) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol, copovidona y estearato de magnesio, en la que el manitol está presente en una cantidad del 90 al 95 % en peso, basado en la composición farmacéutica, y en la que la composición farmacéutica se prepara por compresión directa; a un recipiente que comprende la composición farmacéutica estable; así como también al uso de la composición farmacéutica en el tratamiento de trastornos metabólicos.

## Antecedentes de la invención

- 15 La linagliptina (8-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-7-(2-butin-1-il)-3,7-dihidro-3-metil-1-[(4-metil)-2-quinazolinil) metil]-1H-purin-2,6-diona) actúa como inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) y se usa para el tratamiento oral una vez al día de la diabetes tipo 2.

El documento WO 2004/018468 describe linagliptina, sus sales, procesos para la preparación de linagliptina y sus sales, y el uso de linagliptina y sus sales para el tratamiento de enfermedades, tales como, por ejemplo, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, adipositis, artritis y osteoporosis causada por calcitonina.

- 20 El documento WO 2007/128721 describe formas cristalinas A, B, C, D y E de linagliptina y procesos para preparar las formas cristalinas. El documento WO 2007/128721 también describe que la linagliptina preparada de acuerdo con el documento WO 2004/018468 se obtiene en forma de una mezcla de la forma cristalina A y la forma cristalina B.

- 25 El documento WO 2007/128724 describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto inhibidor de la DPP IV con un grupo amino o una sal de la misma, un primer diluyente, un segundo diluyente, un aglutinante, un desintegrante y un lubricante. Según el documento WO 2007/128724 se ha observado que los inhibidores de la DPP IV con un grupo amino primario o secundario muestran incompatibilidades, problemas de degradación o problemas de extracción con varios excipientes habituales tales como celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica, ácido tartárico, ácido cítrico, glucosa, fructosa, sacarosa, lactosa y maltodextrinas. Aunque los compuestos en sí mismos son muy estables, se considera que reaccionan con muchos excipientes utilizados en formas de dosificación sólidas y con impurezas de excipientes, especialmente en contacto íntimo proporcionado en comprimidos y con altas relaciones de excipiente/fármaco. Se supone que el grupo amino reacciona con azúcares reductores y con otros grupos carbonilo reactivos y con grupos funcionales de ácido carboxílico formados, por ejemplo, en la superficie de la celulosa microcristalina por oxidación. Estos problemas se han observado principalmente en intervalos de dosificación bajos y se han resuelto de acuerdo con el documento WO 2007/128724 mediante la composición farmacéutica descrita que comprende un compuesto inhibidor de la DPP IV con un grupo amino o una sal del mismo, un primer diluyente, un segundo diluyente, un aglutinante, un desintegrante y un lubricante.

## Sumario de la invención

- 40 Ahora se ha encontrado que las composiciones farmacéuticas descritas en el documento WO 2007/128724 se caracterizan por una baja estabilidad en un entorno húmedo. En particular, las composiciones de acuerdo con el documento WO 2007/128724 muestran una disolución reducida después del almacenamiento en condiciones húmedas. Esta disolución reducida reduce significativamente la biodisponibilidad del ingrediente activo. En consecuencia, deben controlarse cuidadosamente las condiciones bajo las cuales estas composiciones tienen almacenarse y manejarse. Además, las composiciones deben envasarse en recipientes herméticos a la humedad.
- 45 Estos requisitos representan un problema en particular en países donde el clima es húmedo. Además, estos requisitos hacen que la producción, la manipulación, el almacenamiento y el envasado de las formulaciones sean caros y económicamente poco atractivos en varios países.

## Breve descripción de los dibujos

- 50 Figura 1: Perfiles de disolución de la composición farmacéutica de acuerdo con el documento WO 2007/128724 (Ejemplo de referencia 1) almacenados en condiciones protegidas y bajo condiciones de alta humedad, y perfiles de disolución de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención (Ejemplo 1) bajo condiciones protegidas, condiciones ambientales y en

condiciones de alta humedad

Figura 2: Difractograma de rayos X en polvo (XRPD) de linagliptina amorfa preparada de acuerdo con el Ejemplo 8

5      Figura 3: espectro infrarrojo de transformada de Fourier (FTIR) de linagliptina amorfa preparada de acuerdo con el Ejemplo 8

#### Descripción detallada de la invención

10      La presente invención proporciona una composición farmacéutica tal como se define en las reivindicaciones que es estable y muestra un perfil de disolución favorable después del almacenamiento en condiciones húmedas. La composición farmacéutica de la presente invención así puede fabricarse sin controlar la humedad en las instalaciones de producción, puede manipularse sin precauciones especiales, puede envasarse en materiales de embalaje económicos y se puede utilizar sin limitaciones en un gran número de países independientemente de las condiciones climáticas.

15      En particular, la composición farmacéutica de la presente invención puede fabricarse, manipularse y almacenarse en un país que tenga áreas con un clima Af o Am de acuerdo con la clasificación climática de Köppen-Geiger sin ningún perjuicio para la eficacia farmacéutica de la composición farmacéutica.

20      La composición farmacéutica de la presente invención comprende linagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol, copovidona y estearato de magnesio, en la que el manitol está presente en una cantidad del 90 al 95 % en peso, basado en la composición farmacéutica, y en la que la composición farmacéutica se prepara por compresión directa.

20      Preferentemente, la composición farmacéutica de la presente invención comprende además crosopovidona.

La copovidona es un copolímero de vinilpirrolidona con otros derivados vinílicos. Una copovidona preferida es el copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo. Una copovidona particularmente preferida es el copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo en una proporción de 60/40 % en peso. Los ejemplos incluyen Kollidon VA 64, KoVidone VA64, Luviskol VA 64 y Plasdone S 630. Un ejemplo preferido es Kollidon VA64.

25      La crosopovidona es una polivinilpirrolidona reticulada. Está formada por la denominada polimerización de palomitas de maíz de vinilpirrolidona. Los ejemplos de crosopovidona incluyen Kollidon CL, Kollidon CL-M, PolyKoVidone, Polyplasdone XL y Polyplasdone XL-10. Un ejemplo preferido es Polyplasdone XL.

30      La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente diluyentes adicionales tales como polvo de celulosa, fosfato cálcico dibásico anhidro, dihidrato de fosfato cálcico dibásico, eritritol, hidroxipropil celulosa, xilitol y/o almidón pregelatinizado. La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además aglutinantes adicionales tales como hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa sustituida y/o polivinilpirrolidona.

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente lubricantes adicionales, tales como talco, polietilenglicol, behenato cálcico, estearato cálcico y/o aceite de ricino hidrogenado.

35      La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además un deslizante, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal.

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además un colorante, por ejemplo, óxido férrico.

40      Preferentemente, la composición farmacéutica de la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende un núcleo que consiste en linagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol, copovidona y estearato de magnesio.

Más preferentemente, la composición farmacéutica de la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende un núcleo y un revestimiento, el núcleo que consiste en linagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol, copovidona y estearato de magnesio.

45      En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende un núcleo y un revestimiento, en la que el núcleo consiste en linagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol, copovidona y estearato de magnesio, y en la que el

revestimiento comprende hidroxipropil metilcelulosa, polietilenglicol, talco y dióxido de titanio.

- 5 En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende un núcleo y un revestimiento, en la que el núcleo consiste en linagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol, copovidona y estearato de magnesio, y en la que el revestimiento comprende hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio y un colorante.

En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende un núcleo y un revestimiento, en la que el núcleo consiste en linagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol, copovidona y estearato de magnesio, y en la que el revestimiento comprende hidroxipropil metilcelulosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio y óxido férrico.

- 10 En otra realización preferida, la composición farmacéutica de la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende un núcleo que consiste en linagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol, copovidona, crospovidona y estearato de magnesio.

- 15 Más preferentemente, la composición farmacéutica de la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende un núcleo y un revestimiento, el núcleo que consiste en linagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol, copovidona, crospovidona y estearato de magnesio.

En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende un núcleo y un revestimiento, en la que el núcleo consiste en linagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol, copovidona, crospovidona y estearato de magnesio, y en la que el revestimiento comprende hidroxipropil metilcelulosa, polietilenglicol, talco y dióxido de titanio.

- 20 En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende un núcleo y un revestimiento, en la que el núcleo consiste en linagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol, copovidona, crospovidona y estearato de magnesio, y en la que el revestimiento comprende hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio y un colorante.

- 25 En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende un núcleo y un revestimiento, en la que el núcleo consiste en linagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol, copovidona, crospovidona y estearato de magnesio, y en la que el revestimiento comprende hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio y óxido férrico.

En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende linagliptina en forma amorfa.

- 30 En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica A.

En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica B.

- 35 En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica C.

En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende una mezcla de linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica A y linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica B.

- 40 En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende linagliptina en forma amorfa, manitol, copovidona y estearato de magnesio.

En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende linagliptina en forma amorfa, manitol, copovidona, crospovidona y estearato de magnesio.

- 45 En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende un núcleo y un revestimiento, el núcleo que consiste en linagliptina en forma amorfa, manitol, copovidona y estearato de magnesio.

En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de la presente invención como se define en las

reivindicaciones comprende un núcleo y un revestimiento, el núcleo que consiste en linagliptina en forma amorfa, manitol, copovidona, crospovidona y estearato de magnesio.

5 En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica A, manitol, copovidona y estearato de magnesio.

En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica A, manitol, copovidona, crospovidona y estearato de magnesio.

10 En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende un núcleo y un revestimiento, el núcleo que consiste en linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica A, manitol, copovidona y estearato de magnesio.

En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende un núcleo y un revestimiento, el núcleo que consiste en linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica A, manitol, copovidona, crospovidona y estearato de magnesio.

15 En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende una mezcla de linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica A y linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica B, manitol, copovidona y estearato de magnesio.

20 En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende una mezcla de linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica A y linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica B, manitol, copovidona, crospovidona y estearato de magnesio.

En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende un núcleo y un revestimiento, el núcleo que consiste en una mezcla de linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica A y linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica B, manitol, copovidona y estearato de magnesio.

25 En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende un núcleo y un revestimiento, el núcleo que consiste en una mezcla de linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica A y linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica B, manitol, copovidona, crospovidona y estearato de magnesio.

30 La linagliptina se puede preparar de acuerdo con el proceso descrito en el documento WO 2004/018468. Las sales de linagliptina farmacéuticamente aceptables se pueden preparar de acuerdo con el documento WO 2004/018468 o el documento WO 2010/072776. Una sal de linagliptina farmacéuticamente aceptable particularmente preferida es la sal de benzoato que tiene la forma polimórfica II que se puede preparar como sigue: (a) disolución de benzoato de linagliptina (preparado de acuerdo con el documento WO 2010/072776) en acetonitrilo a una concentración que varía desde aproximadamente 10 g/l a 20 g/l con calentamiento, por ejemplo desde 50 °C a 82 °C; (b) opcionalmente filtrar la solución; (c) enfriar la solución a una velocidad de enfriamiento de  $\leq -1$  °C/minutos para inducir la cristalización a una temperatura que comienza por encima de 35 °C; (d) aislar los cristales obtenidos; y (e) opcionalmente secar los cristales.

40 Las formas polimórficas de linagliptina A, B y C se definen en el documento WO 2007/128721 y se pueden preparar mediante los procesos descritos en el documento WO 2007/128721 a partir de linagliptina obtenida de acuerdo con el proceso descrito en el documento WO 2004/018468 como material de partida.

La linagliptina preparada mediante el proceso descrito en el documento WO 2004/018468 se obtiene en forma de una mezcla de polimorfos A y B.

45 Una mezcla de la forma polimórfica de linagliptina cristalina A y la forma B de linagliptina cristalina también se puede obtener mezclando la forma polimórfica de linagliptina cristalina A preparada de acuerdo con el documento WO 2007/128721 con la forma polimórfica B de linagliptina cristalina preparada de acuerdo con el documento WO 2007/128721.

La linagliptina amorfa se puede preparar mediante un proceso que comprende las etapas de

a) disolver linagliptina en un disolvente adecuado, y

b) evaporar la solución obtenida en la etapa a) hasta sequedad.

Se puede aplicar cualquier forma cristalina de linagliptina como material de partida en la etapa a) del proceso descrito anteriormente, por ejemplo, linagliptina cristalina que tiene formas polimórficas A, B, C, D o E del documento WO 2007/128721 o mezclas de las mismas. Más preferentemente, se puede usar una mezcla de linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica A y la linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica B como se obtiene mediante el proceso descrito en el documento WO 2004/018468.

Los disolventes adecuados que se pueden aplicar en la etapa a) del proceso descrito anteriormente son, por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, acetato de metilo, acetato de etilo, acetona, isobutilmetilcetona, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano y/o acetonitrilo, siendo preferido el diclorometano.

En la etapa a) del proceso descrito anteriormente, se prepara preferentemente una mezcla de linagliptina y un disolvente adecuado a una concentración que asegura que todo el material de partida de linagliptina se disuelva por completo. La etapa de disolución a) puede realizarse a una temperatura que varía de aproximadamente 25 a 80 °C, más preferentemente de aproximadamente 25 a 60 °C y lo más preferentemente de aproximadamente 25 a 50 °C. Opcionalmente, puede aplicarse una etapa de filtración adicional o un tratamiento con carbón vegetal o un tratamiento con carbón vegetal seguido de una etapa de filtración.

Después, en la etapa b), la solución obtenida se evapora a sequedad, preferentemente a presión reducida de  $\leq 900$  mbar (90 kPa) (como  $> 500$  mbar (50 kPa) y  $\leq 900$  mbar (90 kPa)), más preferentemente  $\leq 800$  mbar (80 kPa) (como  $> 500$  mbar (50 kPa) y  $\leq 800$  mbar (80 kPa)) y más preferentemente  $\leq 600$  mbar (60 kPa) (como  $> 500$  mbar (50 kPa) y  $\leq 600$  mbar (60 kPa)). La temperatura durante la evaporación puede variar de aproximadamente 25 a 80 °C, más preferentemente de aproximadamente 25 a 60 °C y lo más preferentemente de aproximadamente 25 a 50 °C.

El material sólido obtenido puede secarse adicionalmente preferentemente a presión reducida tal como  $\leq 500$  mbar (50 kPa) (tal como  $\geq 10$  mbar (1 kPa) y  $\leq 500$  mbar (50 kPa)), más preferentemente  $\leq 100$  mbar (10 kPa) (como  $\geq 10$  mbar (1 kPa) y  $\leq 100$  mbar (10 kPa)) y lo más preferentemente  $\leq 50$  mbar (5 kPa) (como  $\geq 10$  mbar (1 kPa) y  $\leq 50$  mbar (5 kPa)) a una temperatura que varía preferentemente de aproximadamente 20 a 80 °C, más preferentemente de aproximadamente 20 a 60 °C y lo más preferentemente de aproximadamente 20 a 40 °C, preferentemente durante más de 6 a 48 horas, más preferentemente durante más de 12 a 36 horas, más preferentemente durante más de 18 a 24 horas.

Un proceso particularmente preferido para preparar linagliptina amorfa comprende:

a) disolver linagliptina en diclorometano a una temperatura en el intervalo de 25 a 80 °C,

b) evaporar la solución obtenida en la etapa a) hasta sequedad a una temperatura en el intervalo de 25 a 80 °C bajo una presión reducida de  $\leq 900$  mbar (90 kPa) (preferentemente  $> 500$  mbar (50 kPa) y  $\leq 900$  mbar (90 kPa)), y

c) opcionalmente, secar el producto obtenido en la etapa b) a una temperatura en el intervalo de 25 a 80 °C bajo una presión reducida de  $\leq 500$  mbar (50 kPa) (preferentemente  $\geq 10$  mbar (1 kPa) y  $\leq 500$  mbar (50 kPa)) durante 6 a 48 horas.

El XRPD de la linagliptina amorfa muestra un halo amorfo. Un difractograma representativo se muestra en la Figura 2.

La linagliptina amorfa puede caracterizarse opcionalmente por un espectro de FTIR que comprende picos característicos a  $2923 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $1650 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $1568 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $1344 \pm 2$  cm<sup>-1</sup> y  $759 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>. Más preferentemente, la linagliptina amorfa se caracteriza por un espectro de FTIR que comprende picos característicos a  $2923 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $2851 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $1698 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $1650 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $1615 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $1568 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $1508 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $1434 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $1398 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $1344 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $1282 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $1128 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $947 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>,  $759 \pm 2$  cm<sup>-1</sup> y  $613 \pm 2$  cm<sup>-1</sup>. Un espectro de FTIR representativo se muestra en la Figura 3.

La linagliptina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden estar presentes en la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención en una cantidad de 0,1 a 100 mg (en base a la base libre en el caso de una sal farmacéuticamente aceptable). Preferentemente, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg de linagliptina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma (en base a la base libre en el caso de una sal farmacéuticamente aceptable).

El manitol está presente en la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención en una cantidad del 90 al 95 % en peso, basado en la composición farmacéutica. La copovidona está presente preferentemente en la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención en una cantidad del 1 al 5 % en peso, basado en la

- composición farmacéutica. La crospovidona está presente preferentemente en la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención en una cantidad del 1 al 5 % en peso, basado en la composición farmacéutica. El estearato de magnesio está presente preferentemente en la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención en una cantidad del 0,3 al 5 % en peso, basado en la composición farmacéutica, más preferentemente en una cantidad del 0,3 al 3 % en peso, basado en el producto farmacéutico composición.
- En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende linagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol, copovidona, crospovidona y estearato de magnesio, en la que el manitol está presente en una cantidad del 90 al 95 % en peso, basado en la composición farmacéutica.
- En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende linagliptina en forma amorfa, manitol, copovidona y estearato de magnesio, en la que el manitol está presente en una cantidad del 90 al 95 % por peso, basado en la composición farmacéutica.
- En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende linagliptina en forma amorfa, manitol, copovidona, crospovidona y estearato de magnesio, en la que el manitol está presente en una cantidad del 90 al 95 % en peso, basado en la composición farmacéutica.
- En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende linagliptina, manitol, copovidona y estearato de magnesio, en la que la linagliptina está presente como una mezcla de linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica A y linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica B, y en la que el manitol está presente en una cantidad del 90 al 95 % en peso, basado en la composición farmacéutica.
- En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende linagliptina, manitol, copovidona, crospovidona y estearato de magnesio, en la que la linagliptina está presente como una mezcla de linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica A y linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica B, y en la que el manitol está presente en una cantidad del 90 al 95 % en peso, basado en la composición farmacéutica.
- En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica A, manitol, copovidona y estearato de magnesio, en la que el manitol está presente en una cantidad del 90 al 95 % en peso, basado en la composición farmacéutica.
- En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica A, manitol, copovidona, crospovidona y estearato de magnesio, en la que el manitol está presente en una cantidad del 90 al 95 % en peso, basado en la composición farmacéutica.
- En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica B, manitol, copovidona y estearato de magnesio, en la que el manitol está presente en una cantidad del 90 al 95 % en peso, basado en la composición farmacéutica.
- En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica B, manitol, copovidona, crospovidona y estearato de magnesio, en la que el manitol está presente en una cantidad del 90 al 95 % en peso, basado en la composición farmacéutica.
- En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica C, manitol, copovidona y estearato de magnesio, en la que el manitol está presente en una cantidad del 90 al 95 % en peso, basado en la composición farmacéutica.
- En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica C, manitol, copovidona, crospovidona y estearato de magnesio, en la que el manitol está presente en una cantidad del 90 al 95 % en peso, basado en la composición farmacéutica.
- La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se define en las reivindicaciones es preferentemente un comprimido, un comprimido o un comprimido recubierto. Más preferentemente, la composición

farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se define en las reivindicaciones es un comprimido recubierto.

El revestimiento puede comprender, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco y dióxido de titanio. Opcionalmente, el revestimiento puede comprender un colorante, tal como óxido férrico.

- 5 Se describe una composición farmacéutica preparada mediante un proceso que comprende una etapa de granulación en húmedo. Los ejemplos de granulación en húmedo incluyen granulación húmeda en un granulador oscilante, granulación húmeda de alto cizallamiento y granulación en lecho fluidizado. Se prefiere la granulación húmeda de alto cizallamiento.

- 10 Dicho proceso incluye las siguientes etapas: la copovidona se disuelve en agua o en un disolvente orgánico (por ejemplo, etanol y/o alcohol isopropílico) o en una mezcla de agua y un disolvente orgánico (por ejemplo, mezcla de agua/etanol o agua/alcohol isopropílico). El manitol se mezcla con linagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la solución de copovidona se añade a la mezcla, que luego se granula, opcionalmente se tamiza y se seca. El estearato de magnesio, y opcionalmente la crospovidona, se añaden al granulado seco y los componentes se mezclan. La mezcla finalmente se comprime en comprimidos.

- 15 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se prepara por compresión directa.

- Un proceso preferible para preparar la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se define en las reivindicaciones por compresión directa incluye las siguientes etapas: se mezclan en seco linagliptina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol y copovidona, por ejemplo en un mezclador de tambor giratorio. La mezcla se muele opcionalmente, por ejemplo, en un molino de púas. Se añade opcionalmente manitol a la mezcla molida. Luego, la mezcla se compacta, por ejemplo, usando un rodillo compactador. La mezcla compactada se tamiza. Se añade estearato de magnesio y opcionalmente crospovidona. Después de una etapa de mezcla adicional, por ejemplo en un mezclador de tambor giratorio, la mezcla se comprime en comprimidos, por ejemplo, usando una prensa de comprimidos giratoria Kilian.
- 20

- 25 Se describe adicionalmente una composición farmacéutica preparada mediante un proceso que comprende una etapa de llenar un polvo que comprende linagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol, copovidona, estearato de magnesio y, opcionalmente, crospovidona, en un comprimido. También se describe una composición farmacéutica preparada mediante un proceso que comprende una etapa de llenado de gránulos que comprenden linagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol, copovidona, estearato de magnesio y, opcionalmente, crospovidona, en un comprimido.

- 30 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende opcionalmente un revestimiento. El revestimiento se puede preparar

(i) suspendiendo los componentes del revestimiento en agua, un disolvente orgánico (por ejemplo, etanol) o una mezcla de agua y un disolvente orgánico (por ejemplo, una mezcla de agua/etanol),

- 35 (ii) recubriendo la composición farmacéutica con la suspensión así obtenida usando un dispositivo de revestimiento adecuado, por ejemplo un dispositivo de revestimiento de lecho fluido o un dispositivo de revestimiento de cubeta, y

(iii) secando de la composición farmacéutica recubierta.

- 40 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende linagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol, copovidona y estearato de magnesio como se define en las reivindicaciones y se prepara por compresión directa.

En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende un núcleo y un revestimiento, en la que el núcleo se prepara por compresión directa y comprende linagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol, copovidona y estearato de magnesio.

- 45 En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende un núcleo y un revestimiento, en la que el núcleo se prepara por compresión directa y comprende linagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol, copovidona y estearato de magnesio, y en la que el revestimiento comprende hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco y dióxido de titanio.

- 50 En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se



define en las reivindicaciones comprende linagliptina en forma amorfa, manitol, copovidona y estearato de magnesio y se prepara mediante compresión directa.

- 5 En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende un núcleo y un revestimiento, en la que el núcleo se prepara por compresión directa y comprende linagliptina en forma amorfa, manitol, copovidona y estearato de magnesio.

En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende un núcleo y un revestimiento, en la que el núcleo se prepara por compresión directa y comprende linagliptina en forma amorfa, manitol, copovidona y estearato de magnesio, y en la que el revestimiento comprende hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco y dióxido de titanio.

- 10 En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende una mezcla de linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica A y linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica B, manitol, copovidona y estearato de magnesio y se prepara por compresión directa.

- 15 En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende un núcleo y un revestimiento, en la que el núcleo se prepara mediante compresión directa y comprende una mezcla de linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica A y linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica B, manitol, copovidona y estearato de magnesio.

- 20 En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende un núcleo y un revestimiento, en la que el núcleo se prepara por compresión directa y comprende una mezcla de linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica A y linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica B, manitol, copovidona y estearato de magnesio, y en la que el revestimiento comprende hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco y dióxido de titanio.

- 25 En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica A, manitol, copovidona y estearato de magnesio y se prepara por compresión directa.

En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende un núcleo y un revestimiento, en la que el núcleo se prepara por compresión directa y comprende linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica A, manitol, copovidona, y estearato de magnesio.

- 30 En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se define en las reivindicaciones comprende un núcleo y un revestimiento, en la que el núcleo se prepara por compresión directa y comprende linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica A, manitol, copovidona, y estearato de magnesio, y en la que el revestimiento comprende hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco y dióxido de titanio.

- 35 Otra realización de la presente invención se refiere a un recipiente que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, en la que el recipiente se prepara a partir de un material que tiene una permeabilidad para el vapor de agua medida de acuerdo con la norma DIN 53122 de  $1,0 \text{ g} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{d}^{-1}$  a  $5000 \text{ g} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{d}^{-1}$ . Un recipiente preferido es un envase blíster, en el que el blíster está hecho de cloruro de polivinilo, poliestireno, poliamida, acetato de vinilo de polietileno, celofán y/o acetato de celulosa.

- 40 La composición farmacéutica de la presente invención se puede usar para el tratamiento de trastornos metabólicos que incluyen prediabetes, intolerancia a la glucosa, glucosa patológica en ayunas, hiperglucemia, diabetes mellitus tipo II, diabetes mellitus tipo I, diabetes gestacional, trastornos asociados con la diabetes mellitus tipo II, diabetes mellitus tipo I o diabetes gestacional, como trastornos de curación de heridas, obesidad, pie diabético, úlcera asociada a diabetes, hiperlipidemia diabética, dislipidemia diabética. La composición farmacéutica de la presente invención además se puede usar para soportar el trasplante de aloinjerto, en particular el trasplante de islotes de Langerhans o células beta. La composición farmacéutica de la presente invención también se puede usar para el tratamiento de osteoporosis, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedades neurotraumáticas, dolor, migraña, acné, enfermedades proliferativas de la piel, tales como psoriasis, enfermedades hiperproliferativas, hipertrofia cardíaca, cirrosis y fibromatosis.

- 50 La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender un ingrediente activo adicional seleccionado entre ingredientes activos que reducen el nivel de azúcar en la sangre, ingredientes activos que reducen el nivel de lípidos en la sangre, ingredientes activos que elevan el nivel de HDL (lipoproteína de alta densidad) en la sangre, ingredientes activos que disminuyen la presión arterial, ingredientes activos que están

indicados en el tratamiento de la obesidad e ingredientes activos que están indicados en el tratamiento de la aterosclerosis.

Ejemplos de ingredientes activos adicionales que reducen el nivel de azúcar en la sangre incluyen biguanidas, tiazolidindionas, sulfonilureas, glinidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, análogos de GLP-1 o GLP-1, insulina y análogos de insulina.

Un ingrediente activo adicional preferido es el clorhidrato de metformina.

En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende linagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol, copovidona y estearato de magnesio.

- 10 En otra realización preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende linagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol, copovidona, crospovidona y estearato de magnesio.

### Ejemplos

- 15 El difractograma de rayos X en polvo (XRPD) se obtuvo con un difractómetro PANalytical X'Pert PRO equipado con un goniómetro acoplado theta/theta en geometría de transmisión, radiación Cu-K $\alpha$ 1,2 (longitud de onda 0,15419 nm) con un espejo de enfoque y un detector de estado sólido PIXcel. El patrón se registró a una tensión del tubo de 45 kV y una corriente del tubo de 40 mA, aplicando un tamaño de paso de 0,013° 2-theta con 80 s por paso (255 canales) en el intervalo angular de 2° a 40° 2-theta en condiciones ambientales.

- 20 El espectro infrarrojo de transformada de Fourier (FTIR) se registró en una celda ATR de reflexión única atenuada (reflexión total atenuada) Golden Gate™ MKII con un espectrómetro Bruker Tensor 27 FTIR con una resolución de 4 cm<sup>-1</sup> en condiciones ambientales. Para registrar un espectro, se aplicó una punta de espátula de una muestra a la superficie del diamante en forma de polvo. Luego, la muestra se presionó sobre el diamante con un yunque de zafiro y se registró el espectro. Se utilizó un espectro del diamante limpio como espectro de fondo. Una precisión típica de los valores de número de onda está en el intervalo de aproximadamente  $\pm 2$  cm<sup>-1</sup>. Por lo tanto, un pico infrarrojo que aparece a 1716 cm<sup>-1</sup> puede aparecer entre 1714 y 1718 cm<sup>-1</sup>.

La temperatura ambiente es una temperatura en el intervalo de 20 a 25 °C.

### Ejemplo 1

- 30 Se mezclan en seco 5,4 g de copovidona (Kollidon VA64, Luviskol), 5,0 g de linagliptina en forma amorfa y 50,0 g de manitol en un mezclador de tambor giratorio durante aproximadamente 10 minutos para producir una premezcla. La premezcla se muele durante aproximadamente 10 minutos con un molino de púas. Se añaden 116,9 g de manitol a la premezcla, y se mezclan durante aproximadamente 10 minutos en un mezclador de tambor giratorio. Esta mezcla se compacta en un compactador de rodillos (compactador Alexander). La mezcla compactada se pasa a través de un tamiz de 1,0 mm. Se añaden 0,69 g de estearato de magnesio y los componentes se mezclan durante aproximadamente 1 minuto en un mezclador de tambor giratorio. La mezcla finalmente se comprime en núcleos de comprimidos usando una prensa rotatoria Kilian.

- 40 Se suspenden 2,5 g de hidroxipropil metilcelulosa, 0,25 g de polietilenglicol, 0,875 g de talco, 1,25 g de dióxido de titanio y 0,125 g de óxido de hierro en 25 g de agua a temperatura ambiente para producir una suspensión de revestimiento. Los núcleos de los comprimidos se recubren con la suspensión de revestimiento en una máquina de revestimiento en bandeja con un aumento de peso de 5 mg/comprimido para producir comprimidos recubiertos con película.

Cada comprimido contiene 5 mg de linagliptina.

### Ejemplo 2 (no de acuerdo con la invención)

- 45 Se disolvieron 1,38 g de copovidona (Kollidon VA64, Luviskol) en 7,81 g de agua. Se tamizan 1,28 g de linagliptina en forma amorfa a través de un tamiz de 1 mm en un mezclador (mezclador Diosna). Se tamizan 42,93 g de manitol a través de un tamiz de 1 mm en el mezclador que contiene la linagliptina. Los compuestos se mezclan en seco durante aproximadamente 10 minutos. La solución de copovidona se añade a la mezcla durante aproximadamente 15 minutos. La mezcla se granula con un mezclador de alto cizallamiento durante 3 a 10 minutos y luego se pasa a través de un tamiz de 2 mm. El granulado tamizado se seca en un horno a 55 °C hasta peso constante (pérdida por secado: 0,5 a 4 % en peso). El granulado seco se pasa a través de un tamiz de 1 mm. Se añaden 0,92 g de crospovidona (Poliplasdone XL) y 0,69 g de estearato de magnesio y los componentes se mezclan durante

aproximadamente 1 minuto en un mezclador de tambor giratorio. La mezcla finalmente se comprime en núcleos de comprimidos.

- 5 Se suspenden 2,5 g de hidroxipropil metilcelulosa, 0,25 g de polietilenglicol, 0,875 g de talco, 1,25 g de dióxido de titanio y 0,125 g de óxido de hierro en 25 g de agua a temperatura ambiente para producir una suspensión de revestimiento. Los núcleos de los comprimidos se recubren con la suspensión de revestimiento en una máquina de revestimiento en bandeja con un aumento de peso de 5 mg/comprimido para producir comprimidos recubiertos con película.

Cada comprimido contiene 5 mg de linagliptina.

### **Ejemplo 3 (no de acuerdo con la invención)**

- 10 Se disolvieron 5,4 g de copovidona (Kollidon VA64, Luviskol) en 40 g de agua. Se tamizan 5,0 g de linagliptina en forma amorfa a través de un tamiz de 1 mm en un mezclador (mezclador Diosna). Se tamizan 166,9 g de manitol a través de un tamiz de 1 mm en el mezclador que contiene la linagliptina. Los compuestos se mezclan en seco durante aproximadamente 10 minutos para producir una premezcla. La solución de copovidona se añade a la mezcla durante 15 minutos. La mezcla se granula con un mezclador de alto cizallamiento durante 3 a 10 minutos y  
15 luego se pasa a través de un tamiz de 2 mm. El granulado tamizado se seca en un horno a 55 °C hasta peso constante (pérdida por secado: 0,5 a 4 % en peso). El granulado seco se pasa a través de un tamiz de 1,0 mm. Se añaden 0,69 g de estearato de magnesio y los componentes se mezclan durante aproximadamente 1 minuto en un mezclador de tambor giratorio. La mezcla finalmente se comprime en núcleos de comprimidos.

- 20 Se suspenden 2,5 g de hidroxipropil metilcelulosa, 0,25 g de polietilenglicol, 0,875 g de talco, 1,25 g de dióxido de titanio y 0,125 g de óxido de hierro en 25 g de agua a temperatura ambiente para producir una suspensión de revestimiento. Los núcleos de los comprimidos se recubren con la suspensión de revestimiento en una máquina de revestimiento en bandeja con un aumento de peso de 5 mg/comprimido para producir comprimidos recubiertos con película.

Cada comprimido contiene 5 mg de linagliptina.

### **Ejemplo 4 (no de acuerdo con la invención)**

- Se disuelven 5,4 g de copovidona (Kollidon VA64, Luviskol) en 40 g de agua. Se tamizan 5,0 g de linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica A a través de un tamiz de 1 mm en un mezclador (mezclador Diosna). Se tamizan 166,9 g de manitol a través de un tamiz de 1 mm en el mezclador que contiene la linagliptina. Los compuestos se mezclan en seco durante aproximadamente 10 minutos para producir una premezcla. La solución de copovidona se añade a la mezcla durante 15 minutos. La mezcla se granula con un mezclador de alto cizallamiento durante 3 a 10 minutos y luego se pasa a través de un tamiz de 2 mm. El granulado tamizado se seca en un horno a 55 °C hasta peso constante (pérdida por secado: 0,5 a 4 % en peso). El granulado seco se pasa a través de un tamiz de 1,0 mm. Se añaden 0,69 g de estearato de magnesio y los componentes se mezclan durante aproximadamente 1 minuto en un mezclador de tambor giratorio. La mezcla finalmente se comprime en núcleos de comprimidos.  
35

- Se suspenden 2,5 g de hidroxipropil metilcelulosa, 0,25 g de polietilenglicol, 0,875 g de talco, 1,25 g de dióxido de titanio y 0,125 g de óxido de hierro en 25 g de agua a temperatura ambiente para producir una suspensión de revestimiento. Los núcleos de los comprimidos se recubren con la suspensión de revestimiento en un aparato de revestimiento en bandeja con un aumento de peso del 3 % en peso para producir comprimidos recubiertos con película.  
40

Cada comprimido contiene 5 mg de linagliptina.

### **Ejemplo 5**

- Se mezclan 5,4 g de copovidona (Kollidon VA64, Luviskol), 2,5 g de linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica A, 2,5 g de linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica B y 50,0 g de manitol en un mezclador de tambor giratorio durante aproximadamente 10 minutos para producir una premezcla. La premezcla se muele durante aproximadamente 10 minutos con un molino de púas. Se añaden 116,9 g de manitol a la premezcla, y se mezclan durante aproximadamente 10 minutos en un mezclador de tambor giratorio. Esta mezcla se compacta en un compactador de rodillos (compactador Alexander). La mezcla compactada se pasa a través de un tamiz de 1,0 mm. Se añaden 0,69 g de estearato de magnesio y los componentes se mezclan durante aproximadamente 1 minuto en un mezclador de tambor giratorio. La mezcla finalmente se comprime en núcleos de comprimidos usando una prensa rotatoria Kilian.  
45  
50

Se suspenden 2,5 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 0,25 g de polietilenglicol, 0,875 g de talco, 1,25 g de dióxido de titanio y 0,125 g de óxido de hierro en 25 g de agua a temperatura ambiente para producir una suspensión de revestimiento. Los núcleos de los comprimidos se recubren con la suspensión de revestimiento en una máquina de revestimiento en bandeja con un aumento de peso de 5 mg/comprimido para producir comprimidos recubiertos con película.

Cada comprimido contiene 5 mg de linagliptina.

#### Ejemplo 6

Se mezclan en seco 5,4 g de copovidona (Kollidon VA64, Luviskol), 5,0 g de linagliptina en forma amorfa y 50,0 g de manitol en un mezclador de tambor giratorio durante aproximadamente 10 minutos para producir una premezcla. La premezcla se muele durante aproximadamente 10 minutos con un molino de púas. Se añaden 116,9 g de manitol a la premezcla, y se mezclan durante aproximadamente 10 minutos en un mezclador de tambor giratorio. Esta mezcla se compacta en un compactador de rodillos (compactador Alexander). La mezcla compactada se pasa a través de un tamiz de 1,0 mm. Se añaden 0,69 g de estearato de magnesio y 3,6 g de crospovidona y los componentes se mezclan durante aproximadamente 1 minuto en un mezclador de tambor giratorio. La mezcla finalmente se comprime en núcleos de comprimidos usando una prensa rotatoria Kilian.

Se suspenden 2,5 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 0,25 g de polietilenglicol, 0,875 g de talco, 1,25 g de dióxido de titanio y 0,125 g de óxido de hierro en 25 g de agua a temperatura ambiente para producir una suspensión de revestimiento. Los núcleos de los comprimidos se recubren con la suspensión de revestimiento en una máquina de revestimiento en bandeja con un aumento de peso de 5 mg/comprimido para producir comprimidos recubiertos con película.

Cada comprimido contiene 5 mg de linagliptina.

#### Ejemplo 7

Se mezclan en seco 5,4 g de copovidona (Kollidon VA64, Luviskol), 5,0 g de linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica C y 50,0 g de manitol en un mezclador de tambor giratorio durante aproximadamente 10 minutos para producir una premezcla. La premezcla se muele durante aproximadamente 10 minutos con un molino de púas. Se añaden 116,9 g de manitol a la premezcla, y se mezclan durante aproximadamente 10 minutos en un mezclador de tambor giratorio. Esta mezcla se compacta en un compactador de rodillos (compactador Alexander). La mezcla compactada se pasa a través de un tamiz de 1,0 mm. Se añaden 0,69 g de estearato de magnesio y los componentes se mezclan durante aproximadamente 1 minuto en un mezclador de tambor giratorio. La mezcla finalmente se comprime en núcleos de comprimidos usando una prensa rotatoria Kilian.

Se suspenden 2,5 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 0,25 g de polietilenglicol, 0,875 g de talco, 1,25 g de dióxido de titanio y 0,125 g de óxido de hierro en 25 g de agua a temperatura ambiente para producir una suspensión de revestimiento. Los núcleos de los comprimidos se recubren con la suspensión de revestimiento en un dispositivo de revestimiento de lecho fluido con un aumento de peso de 5 mg/comprimido para producir comprimidos recubiertos con película.

Cada comprimido contiene 5 mg de linagliptina.

#### Ejemplo 8

Se disuelven 98,8 mg de polimorfo A de linagliptina en 5 ml de diclorometano a temperatura ambiente. La solución transparente se evapora a sequedad a 40 °C y  $\leq 800$  mbar (80 kPa). El sólido obtenido se seca a temperatura ambiente bajo vacío ( $\leq 40$  mbar (4 kPa)) durante aproximadamente 21 horas para obtener linagliptina amorfa cuantitativamente.

El XRPD del material obtenido muestra un halo amorfo como se puede ver en la Figura 2.

La linagliptina amorfa preparada según el Ejemplo 8 muestra los siguientes picos de FTIR:

| Número de onda [ $\text{cm}^{-1}$ ] |      |
|-------------------------------------|------|
| 2923                                | 1398 |
| 2851                                | 1344 |

| Número de onda [cm <sup>-1</sup> ] |      |
|------------------------------------|------|
| 1698                               | 1282 |
| 1650                               | 1128 |
| 1615                               | 947  |
| 1568                               | 759  |
| 1508                               | 613  |
| 1434                               |      |

### Ejemplo de referencia 1

5 Se disuelven 5,4 g de copovidona en agua purificada a temperatura ambiente para producir un líquido de granulación. Se mezclan 5,0 g de linagliptina, 130,9 g de manitol, 18,0 g de almidón pregelatinizado y 18,0 g de almidón de maíz en un mezclador para producir una premezcla. La premezcla se humedece con el líquido de granulación y a continuación se granula usando un mezclador de alto cizallamiento. El granulado se seca a aproximadamente 60 °C en un secador de lecho fluido hasta que se obtiene una pérdida en el valor de secado del 2 al 4 % en peso. El granulado seco se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm. Se pasan 2,7 g de estearato de magnesio a través de un tamiz de 1,0 mm y se añade al granulado. Posteriormente, la mezcla final se comprime en núcleos de comprimidos.

10 Se suspenden 2,5 g de hidroxipropil metilcelulosa, 0,25 g de polietilenglicol, 0,875 g de talco, 1,25 g de dióxido de titanio y 0,125 g de óxido de hierro en agua purificada en un mezclador a temperatura ambiente para producir una suspensión de revestimiento. Los núcleos de los comprimidos se recubren con la suspensión de revestimiento hasta un aumento de peso del 3 % en peso para producir comprimidos recubiertos con película.

15 Se probó la estabilidad de almacenamiento de las composiciones.

Los comprimidos se almacenaron bajo las siguientes condiciones:

1. Condiciones protegidas: Los comprimidos se almacenaron en blísteres de dosis unitaria herméticos a la humedad hechos de aluminio/cloruro de polivinilo/copolímero de acetato de polivinilo-acrilato a temperatura ambiente.
- 20 2. Condiciones ambientales: los comprimidos se almacenaron en un recipiente de vidrio cerrado al 50 % de humedad relativa durante 3 días a temperatura ambiente.
3. Condiciones de alta humedad: los comprimidos se almacenaron en un recipiente de vidrio cerrado al 95 % de humedad relativa durante 3 días a temperatura ambiente.

25 La disolución de los comprimidos se determinó en un aparato de paletas que contenía 6 recipientes idénticos y aparatos de agitación para permitir el análisis simultáneo de seis comprimidos (SOTAX AT 7). Las mediciones se realizaron a  $37 \pm 0,5$  °C con una velocidad de paleta de  $50 \pm 3$  rpm en 900 ml de HCl 0,1 N como medio de disolución (pH 1,2). Cada 3 minutos, se tomó una muestra de cada uno de los vasos. La muestra se tomó de la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de las paletas giratorias, a no menos de 1 cm de la pared del vaso. La muestra se inyectó en un analizador UV (Agilent 8453, Agilent Technologies) para determinar la cantidad del ingrediente activo disuelto linagliptina. La cantidad de linagliptina detectada en porcentaje [%] basada en la cantidad original de linagliptina presente en el comprimido utilizada para la prueba de disolución medida cada 3 minutos se da en la tabla a continuación. Se consideró el cambio de volumen después de tomar una muestra:

|              | Porcentaje de disolución [%] |                         |                             |                         |                             |
|--------------|------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------|
|              | Ejemplo 1                    |                         |                             | Ejemplo de referencia 1 |                             |
| Tiempo [min] | Condiciones protegidas       | Condiciones ambientales | Condiciones de alta humedad | Condiciones protegidas  | Condiciones de alta humedad |
| 0            | 0                            | 0                       | 0                           | 0                       | 0                           |
| 3            | 7,0                          | 12,6                    | 39,8                        | 4,4                     | 7,2                         |
| 6            | 20,7                         | 33,7                    | 96,3                        | 33,6                    | 14,6                        |
| 9            | 31,5                         | 52,4                    | 98,5                        | 61,1                    | 20,5                        |
| 12           | 40,8                         | 67,6                    | 98,3                        | 81,9                    | 25,0                        |
| 15           | 50,6                         | 79,4                    | 98,4                        | 95,0                    | 28,8                        |
| 18           | 59,0                         | 88,0                    | 98,5                        | 98,9                    | 32,5                        |
| 21           | 66,7                         | 93,4                    | 98,1                        | 98,9                    | 35,7                        |
| 24           | 74,4                         | 95,5                    | 98,4                        | 98,9                    | 38,3                        |
| 27           | 79,5                         | 95,7                    | 98,3                        | 99,1                    | 41,0                        |
| 30           | 84,6                         | 95,6                    | 98,3                        | 99,2                    | 43,7                        |

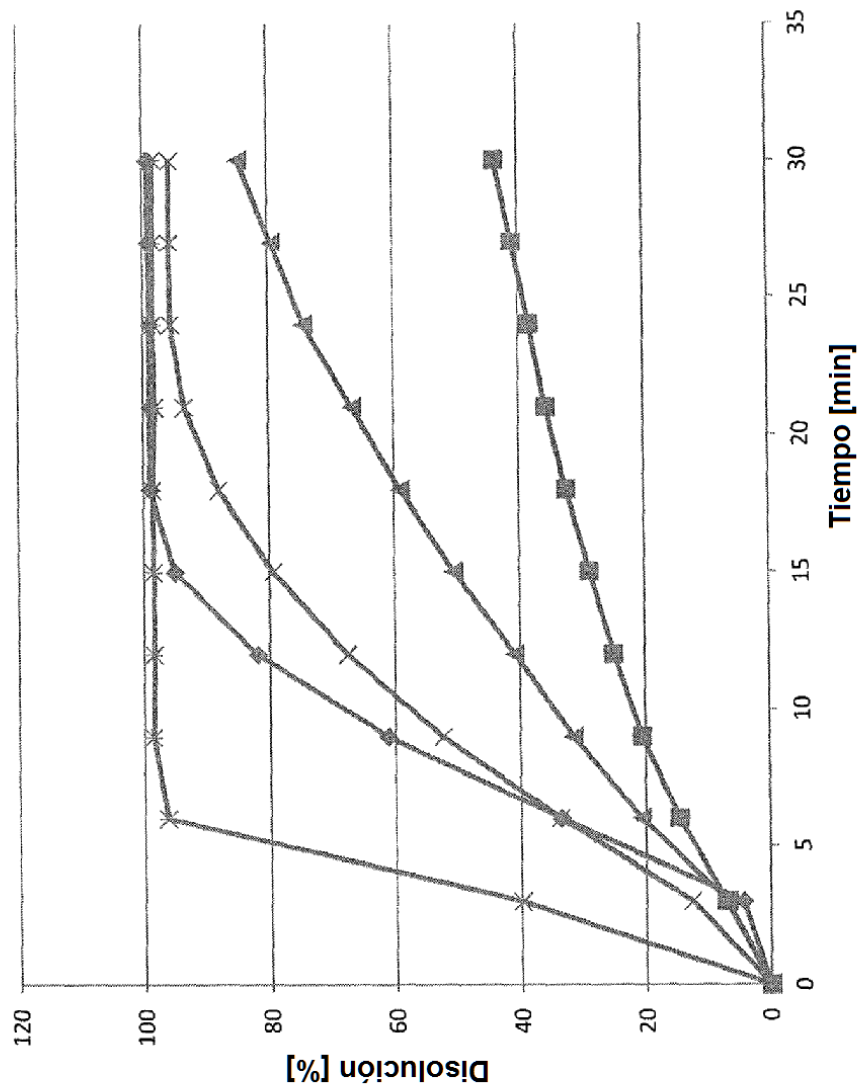
Las curvas de disolución se muestran en la Figura 1. Se puede ver que la composición farmacéutica de acuerdo con el documento WO 2007/128724 (Ejemplo de referencia 1) muestra una disolución rápida si se almacena en condiciones herméticas a la humedad. Sin embargo, después de almacenar durante 3 días al 95 % de humedad relativa, la formulación se disuelve bastante lentamente y después de 30 minutos se disolvió menos del 50 % de la formulación. Eso significa que menos de la mitad del ingrediente activo está disponible para la absorción después de 30 minutos. Por lo tanto, la biodisponibilidad del ingrediente activo está muy por debajo del nivel aceptable.

Adicionalmente puede verse a partir de la Figura 1 que la composición farmacéutica de la presente invención según el Ejemplo 1 muestra sorprendentemente un comportamiento de disolución completamente diferente en comparación con la composición farmacéutica de acuerdo con el documento WO 2007/128724 (Ejemplo de referencia 1). Bajo condiciones protegidas, la disolución es lenta y alcanza aproximadamente el 85 % después de 30 minutos. Después del almacenamiento en condiciones ambientales, la composición farmacéutica de acuerdo con el Ejemplo 1 muestra un comportamiento de disolución comparable a la composición farmacéutica de acuerdo con el documento WO 2007/128724 (Ejemplo de referencia 1) cuando se almacena en ausencia de humedad. Esto significa que la composición farmacéutica de la presente invención se puede almacenar en condiciones ambientales sin ningún tipo de embalaje costoso a prueba de humedad, mientras que la composición farmacéutica de acuerdo con el documento WO 2007/128724 tiene que protegerse de la humedad. Además, después del almacenamiento a una humedad relativa del 95 % durante 3 días, no se reduce la disolución de la composición farmacéutica según el Ejemplo 1, por el contrario, mejora inesperadamente. En otras palabras, la composición farmacéutica de la presente invención muestra una biodisponibilidad incluso mejor cuando se almacena en condiciones de alta humedad en comparación con la misma composición farmacéutica cuando se almacena bajo condiciones secas. Más importante aún, la composición farmacéutica de la presente invención no muestra la disolución reducida que es característica para la composición farmacéutica de acuerdo con el documento WO 2007/128724 (Ejemplo de referencia 1). Por lo tanto, la composición farmacéutica de la presente invención se caracteriza por una alta biodisponibilidad y es eficaz en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente incluso si se ha producido, manipulado y/o almacenado en condiciones de alta humedad.

## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende linagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como ingrediente activo, manitol, copovidona y estearato de magnesio, en la que el manitol está presente en una cantidad del 90 al 95 % en peso, basado en la composición farmacéutica, y la composición farmacéutica se prepara por compresión directa.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente crospovidona.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2 que comprende adicionalmente un segundo ingrediente activo, preferentemente el segundo ingrediente activo es clorhidrato de metformina.
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 que comprende un núcleo que consiste en linagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol, copovidona y estearato de magnesio.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 2 que comprende un núcleo que consiste en linagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol, copovidona, crospovidona y estearato de magnesio.
6. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende adicionalmente un revestimiento.
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el revestimiento comprende hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio y, opcionalmente, un colorante.
8. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la linagliptina está presente en forma de linagliptina amorfa, linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica A, linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica B y/o linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica C.
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, en la que la linagliptina está presente como una mezcla de linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica A y linagliptina cristalina que tiene la forma polimórfica B.
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 8 que comprende linagliptina amorfa que se caracteriza preferentemente por un espectro de FTIR que comprende picos característicos a  $2923 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1650 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1568 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1344 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$  y  $759 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .
11. Recipiente que comprende una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el recipiente se prepara a partir de un material que tiene una permeabilidad para el vapor de agua medida de acuerdo con la norma DIN 53122 de  $1,0 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$  a  $5000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ .
12. Recipiente según la reivindicación 11, que es un envase blíster, en el que el blíster está fabricado de cloruro de polivinilo, poliestireno, poliamida, acetato de vinilo de polietileno, celofán y/o acetato de celulosa.
13. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento de trastornos metabólicos.

Figura 1





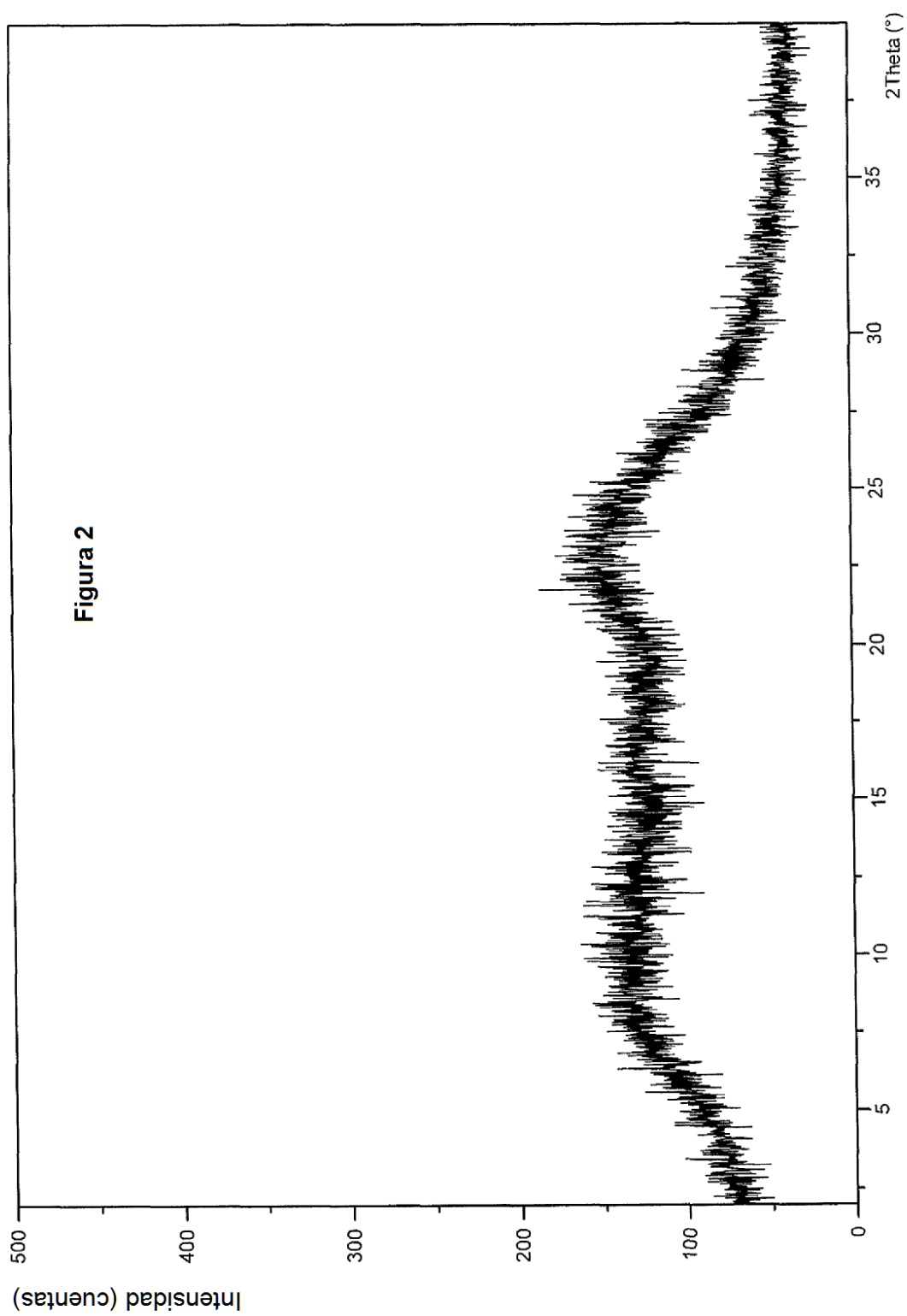


Figura 3

