

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 936 832**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2014 E 14184462 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2022 EP 2853257**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas de linagliptina**

30 Prioridad:

12.09.2013 TR 201310724

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

22.03.2023

73 Titular/es:

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

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

72 Inventor/es:

**TÜRKYILMAZ, ALI;
TURP, ALI HASAN y
SAYDAM, MEHTAP**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

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

ES 2 936 832 T3

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

DESCRIPCIÓN

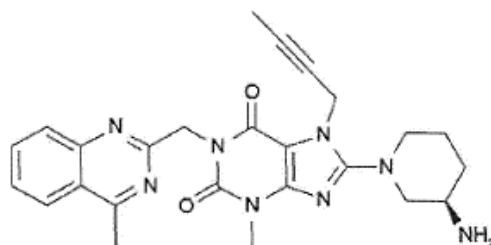
Formulaciones farmacéuticas de linagliptina

5 Campo de invención

Una formulación farmacéutica para una cantidad terapéuticamente eficaz de linagliptina que comprende croscarmelosa de sodio y al menos otro excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Antecedentes de la invención

La linagliptina se usa para la diabetes de tipo 2 o no insulino dependiente. Es un inhibidor selectivo de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) basado en xantina, administrado por vía oral, que se usa como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico. Los inhibidores de la DPP-4 actúan bloqueando la acción de la DPP-4, una enzima que destruye la hormona incretina. Hay dos tipos de hormonas incretinas que se encuentran en el cuerpo, llamadas péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). Estas hormonas son producidas naturalmente por el cuerpo en respuesta a la ingesta de alimentos. Su función es ayudar al cuerpo a producir más insulina solo cuando se necesita y reducir la cantidad de glucosa que produce el hígado cuando no se necesita. La linagliptina funciona uniéndose a DPP-4 y evitando que descomponga GLP-1 y GIP. Esto aumenta los niveles de estas hormonas en el cuerpo y, aumenta así, su efecto en el control del azúcar en la sangre.



Fórmula I

25 Su nombre químico es 8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-7-but-2-in-1-il)-3-metil-1-[(4-metilquinazolin-2-il)metil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona y su estructura química se muestra en la fórmula I.

Hay una licencia de formulación de comprimidos recubiertos de linagliptina en los EE. UU. y la UE con el nombre comercial TRADJENTA® de Boehringer Ingelheim International. TRADJENTA® incluye manitol, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, copovidona, estearato de magnesio en el núcleo del comprimido e hipromelosa, dióxido de titanio, talco, macrogol 6000 y óxido de hierro rojo en el recubrimiento de la película.

35 Se usa una vez al día y se puede usar ya sea solo o en combinación con insulina u otros agentes glucémicos. La dosis de linagliptina actualmente disponible en el mercado es de 5 mg y, debido al bajo contenido de sustancia activa en la formulación final, la sustancia activa se muele para garantizar una uniformidad de contenido adecuada. Contrariamente a la dosis comercialmente disponible de linagliptina, en esta presente invención, para obtener la uniformidad de contenido deseada, se usó croscarmelosa de sodio como desintegrante.

40 El documento EP 2 023 902 B1 proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden inhibidores de DPP-4 que incluyen linagliptina. Se indica que los inhibidores de la DPP-4 con grupo amino primario presentan incompatibilidades, problemas de degradación o problemas de extracción con excipientes tal como celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, croscarmelosa de sodio, ácido tartárico, ácido cítrico, glucosa, fructosa, sacarosa, lactosa, maltodextrinas. La linagliptina también tiene un grupo amino primario en su estructura química. En formas de dosificación sólidas, puede reaccionar con muchos excipientes o impurezas de excipientes, aunque la linagliptina en sí es muy estable. De este modo, la patente mencionada anteriormente proporciona formulaciones de linagliptina que no comprenden los excipientes anteriores que incluyen croscarmelosa de sodio.

50 El documento WO 2013/062902 A2 se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 y atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, métodos de preparación de tales composiciones farmacéuticas y métodos para tratar la diabetes tipo 2 con tales composiciones farmacéuticas. La linagliptina se menciona dentro de los inhibidores DPP-IV apropiados. Lo que se define como un problema técnico en el documento WO 2013/062902 A2 son problemas relacionados con la estabilidad; de acuerdo con lo anterior, los comprimidos de dos capas en los que el inhibidor de DPP-IV y la atorvastatina están presentes en diferentes capas. El comprimido de dos capas también puede comprender croscarmelosa de sodio en ambas capas, en el que la primera capa puede comprender 0.1-10 % de croscarmelosa de sodio y la segunda capa puede comprender 0.1-20 % de croscarmelosa de sodio como desintegrante. El inhibidor de DPP-IV está formulado para estar en la primera capa; mientras que la atorvastatina está presente en la segunda capa.

5 El documento WO2010092124 A1 se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden linagliptina como primer ingrediente farmacéutico activo. El documento WO2010092124 A1 también divulga una composición farmacéutica que comprende linagliptina y un inhibidor de SGLT2. El documento WO2010092124 A1 aborda los problemas de incompatibilidad que se encuentran en las formulaciones que comprenden inhibidores de la DPP-IV tal como la linagliptina y un número de excipientes habituales. Según el pasaje de la página 3, líneas 8-10 del documento WO2010092124 A1; el objetivo principal es minimizar la degradación de la linagliptina y permitir una buena vida útil. Además de esto, se definen la uniformidad del contenido, el tiempo de desintegración, la disolución y la biodisponibilidad. En base a la divulgación en la página 5, líneas 18-22 del documento WO2010092124 A1; la linagliptina con una distribución de tamaño de partícula de $X_{90} < 200$ mcm muestra un perfil de disolución mejorado, uniformidad de alto contenido y buena biodisponibilidad.

15 En esta invención, se ha usado croscarmelosa de sodio como desintegrante para lograr la uniformidad de contenido requerida en la forma de dosificación sólida de linagliptina. Para superar el problema de estabilidad que pudiera surgir de la croscarmelosa, se ha usado al menos un otro excipiente farmacéuticamente aceptable.

Descripción de la invención

20 Según la presente invención, la formulación farmacéutica de linagliptina comprende

- a. 3.5 - 60.0 % en peso de linagliptina
- b. 10.0 - 20.0 % en peso de croscarmelosa de sodio
- 25 c. 30.0 - 50.0 % en peso de fosfato de calcio dibásico
- d. 0.25 - 2.0 % en peso de estearil fumarato de sodio
- e. 0.1 - 25.0 % en peso de pululano
- 30 f. 0.1 - 3 % en peso de dióxido de silicio
- g. 0.2 - 10 % en peso de recubrimiento
- 35 en peso de la formulación total.

La linagliptina está presente en una cantidad de 3.5 a 60 % y más preferiblemente de 10 a 40 % en peso de la formulación total.

40 Se sabe que la obtención de una adecuada uniformidad de contenido es un tema importante para las formas de dosificación sólidas farmacéuticas durante el procedimiento, debido a que es difícil desintegrar los principios activos de manera homogénea, especialmente si tienen dosis bajas de agente activo. Además, la uniformidad inadecuada del contenido da como resultado efectos secundarios no deseados y una baja biodisponibilidad durante la terapia. En esta invención, para obtener la uniformidad de contenido deseada, se usó croscarmelosa de sodio como disgregante. Sin un procedimiento de molienda de linagliptina como en el estado de la técnica, se logró la uniformidad de contenido deseada usando croscarmelosa de sodio.

La cantidad de croscarmelosa de sodio está en el intervalo de 10 a 20 % en peso de la formulación total.

50 Según esta invención, la forma de dosificación final de la formulación farmacéutica de linagliptina tiene una uniformidad de contenido menos de 3.0 % RSD (desviación estándar relativa), preferiblemente tiene una uniformidad de contenido menos de 2.0 % RSD. En este documento, la prueba de uniformidad del contenido se determina calculando el valor RSD (desviación estándar relativa) de 10 comprimidos y el valor RSD se determina como se describe en la farmacopea USP31-NS26S2, capítulo 905.

55 Según la presente invención, la carga apropiada es el fosfato de calcio dibásico.

60 En general, los inhibidores de DPP-4 no son compuestos muy estables. Especialmente, en formas de dosificación sólidas, los inhibidores de la DPP-4 que contienen grupos amino como la linagliptina pueden reaccionar con muchos excipientes o impurezas de los excipientes. En la técnica anterior, la croscarmelosa de sodio se ha indicado como una sustancia reactiva con inhibidores de DPP-4 que contienen grupos amino. En esta invención, se ha descubierto sorprendentemente que el uso de fosfato de calcio dibásico asegura la estabilidad de la linagliptina en una formulación de dosificación sólida. Adicionalmente, el fosfato de calcio dibásico proporciona buenas propiedades de fluidez y compactación a la formulación debido a su densidad aparente.

65

ES 2 936 832 T3

El ensayo de estabilidad se realiza por HPLC a una longitud de onda de 225 nm a 45 °C en presencia de solución reguladora de fosfato.

5 Según la presente invención, la cantidad de fosfato de calcio dibásico está en el intervalo de 30 a 50 % en peso de la formulación total.

Según la presente invención, el aglutinante apropiado es el pululano.

10 Según la presente invención, el lubricante apropiado es estearil fumarato de sodio.

15 En una realización de la invención, la formulación de dosificación sólida de linagliptina no comprende estearato de magnesio en contraste con la técnica anterior. El estearato de magnesio es un lubricante derivado del metal. Tiene propiedades antiadhesivas y de mejora del flujo al garantizar la uniformidad de los comprimidos. Además de esta ventaja, sus propiedades hidrofóbicas tienen desventajas en el procedimiento, tales como la mezcla prolongada. Debido a este aumento en el tiempo, el lubricante forma una película hidrofóbica alrededor del agente activo y retarda la disolución al retardar la humectación del agente activo y también disminuye la compatibilidad de la mezcla de polvo.

20 En esta invención, el estearil fumarato de sodio se selecciona como lubricante apropiado en la preparación de comprimidos. Debido a sus propiedades hidrofílicas, la formulación no tiene las desventajas del estearato de magnesio con respecto a la compatibilidad, desintegración y disolución de los comprimidos.

25 En una realización de la invención, la formulación farmacéutica comprende estearil fumarato de sodio y dicha formulación no comprende estearato de magnesio.

La cantidad de estearil fumarato de sodio está presente en el intervalo de 0.25 a 2.0 % en peso de la formulación total.

30 La ventaja adicional de la formulación con croscarmelosa y fosfato de calcio dibásico es mejorar aún más la desintegración y disolución de la linagliptina usando estearil fumarato de sodio sin usar estearato de magnesio que causa un perfil de disolución indeseable. Según la presente invención, la formulación en la que del 75 al 90 % de la cantidad total de linagliptina en peso con respecto al peso total de dicha formulación se disuelve en 45 minutos, preferiblemente 30 minutos, más preferiblemente en 15 minutos cuando se mide en 900 mL de HCl 0.1 N a 50 rpm denominado USP Aparato I (Cesta).

35 El deslizante apropiado es dióxido de silicio coloidal.

40 El recubrimiento también se puede usar preferiblemente para la protección contra la humedad. Puede seleccionarse del grupo que comprende copolímeros de alcohol polivinílico-poli(etilenglicol) (Kollicoat IR), alcohol polivinílico o copolímeros o mezclas de los mismos (Opadry AMB), dispersiones de etilcelulosa (Surelease), Kerry-HPC, poli(etilenglicol), polivinilprolidona, copolímero de polivinilprolidona-acetato de vinilo (PVP-VA), y todo tipo de Opadry™, así como pigmentos, colorantes, dióxido de titanio y óxido de hierro, talco y copolímeros polimetilmetacrilato (Eudragit).

En esta presente invención, para lograr la uniformidad y estabilidad del contenido deseado con un procedimiento mejorado, se han diseñado estas formulaciones, que comprenden lo siguiente:

- 45 a. 3.5 - 60.0 % en peso de linagliptina
- b. 10.0 - 20.0 % en peso de croscarmelosa de sodio
- 50 c. 30.0 - 50.0 % en peso de fosfato de calcio dibásico
- d. 0.25 - 2.0 % en peso de estearil fumarato de sodio
- e. 0.1 - 25.0 % en peso de pululano
- 55 f. 0.1 - 3 % en peso de dióxido de silicio
- g. 0.2 - 10 % en peso de recubrimiento

60 Ejemplo 1: granulación húmeda

ingredientes	Cantidad (%)
linagliptina	3.5 - 60.0
fosfato de calcio dibásico	10.0 - 75.0
croscarmelosa de sodio	6.0 - 25.0

(continuación)

ingredientes	Cantidad (%)
pululano	0.1 - 25.0
dióxido de silicio	0.1 - 0.2
estearil fumarato de sodio	0.1 - 5.0
recubrimiento	0.2 - 5.0

5 La producción de la formulación se lleva a cabo de la siguiente manera: se mezclan linagliptina, croscarmelosa de sodio y fosfato de calcio dibásico y se granulan con solución de pululano alcohólica/hidroalcohólica. Luego, los gránulos se secan y se tamizan. Se mezclan con dióxido de silicio y estearil fumarato de sodio respectivamente, y luego se prensan en comprimidos. Los comprimidos prensados se recubren preferiblemente con recubrimientos a base de PVA (polivinil alcohol) tal como Opadry AMB/ Kollicoat IR.

Ejemplo 2: Pellas – Cápsula

10

ingredientes	Cantidad (%)
linagliptina	3.5 - 60.0
fosfato de calcio dibásico	10.0 - 75.0
croscarmelosa de sodio	6 - 25.0
pululano	0.1 - 25.0
dióxido de silicio	0.1 - 0.2
estearil fumarato de sodio	0.1 - 5.0
recubrimiento	0.2 - 5.0

15 La producción de la formulación se lleva a cabo de la siguiente manera: se mezclan linagliptina, dióxido de silicio, croscarmelosa de sodio y fosfato de calcio dibásico y se granulan con solución de pululano alcohólica/hidroalcohólica. Los gránulos se pasan a través de la extrusora y los gránulos se obtienen por esferonización. Las pellas se mezclan con estearil fumarato de sodio y se llenan en cápsulas o se prensan en comprimidos. Los comprimidos prensados se recubren preferiblemente con recubrimientos a base de PVA (polivinil alcohol) tales como Opadry AMB/ Kollicoat IR.

Ejemplo 3: Pellas de azúcar - cápsula

20

ingredientes	Cantidad (%)
linagliptina	3.5 - 60.0
fosfato de calcio dibásico	10.0 - 75.0
croscarmelosa de sodio	6 - 25.0
pululano	0.1 - 25.0
dióxido de silicio	0.1 - 0.2
estearil fumarato de sodio	0.1 - 5.0
pellas de azúcar	5 - 90
recubrimiento	0.2 - 5.0

25 La producción de la formulación se lleva a cabo de la siguiente manera: Se prepara la solución alcohólica/hidroalcohólica de Linagliptina con pululano. Las pellas de azúcar se recubren con esta solución. Las pellas se mezclan con croscarmelosa de sodio, fosfato de calcio dibásico, dióxido de silicio y estearil fumarato de sodio, respectivamente. Luego, la mezcla se llena en cápsulas o se prensa en comprimidos. Los comprimidos prensados se recubren preferiblemente con recubrimientos a base de PVA (alcohol polivinílico) tales como Opadry AMB/ Kollicoat IR.

30 Con esta invención, se logra una formulación farmacéutica que comprende linagliptina que elimina los problemas relacionados con la desintegración, la estabilidad y el procedimiento y aporta ventajas adicionales.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica de linagliptina que comprende
- 5 a. 3.5 - 60.0 % en peso de linagliptina
- b. 10.0 - 20.0 % en peso de croscarmelosa de sodio
- 10 c. 30.0 - 50.0 % en peso de fosfato de calcio dibásico
- d. 0.25 - 2.0 % en peso de estearil fumarato de sodio
- e. 0.1 - 25.0 % en peso de pululano
- 15 f. 0.1 - 3 % en peso de dióxido de silicio
- g. 0.2 - 10 % en peso de recubrimiento
- en peso de la formulación total.
- 20
2. La formulación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la linagliptina está presente en una cantidad de 10 a 40 % en peso de la formulación total.