

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 050**

51 Int. Cl.:

A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2010 PCT/EP2010/051735**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.08.2010 WO10092124**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2010 E 10703474 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2395984**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende linagliptina y un inhibidor de SGLT2, y usos de la misma**

30 Prioridad:

13.02.2009 US 152306 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.03.2017

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim, DE**

72 Inventor/es:

EISENREICH, WOLFRAM

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones:

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

ES 2 606 050 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 que comprende linagliptina y un inhibidor de SGLT2, y usos de la misma

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a formas de dosificación farmacéuticas sólidas que comprenden linagliptina como primer ingrediente farmacéutico activo y 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno como segundo ingrediente farmacéutico activo como se especifica en la reivindicación 1.

Antecedentes de la invención

10 El compuesto linagliptina es un inhibidor de la DPP-IV. La enzima DPP-IV (dipeptidilpeptidasa IV), conocida también como CD26, es una serina proteasa conocida que dirige la escisión de un dipéptido del extremo N-terminal de una serie de proteínas que tienen en su extremo N-terminal un resto de prolina o de alanina. Debido a esta propiedad, los inhibidores de DPP-IV interfieren con el nivel plasmático de los péptidos bioactivos que incluyen el péptido GLP-1, y se considera que son fármacos prometedores para el tratamiento de la diabetes mellitus, en particular la diabetes mellitus tipo 2.

15 En un intento de preparar composiciones farmacéuticas de determinados inhibidores de la DPP-IV, tales como la linagliptina, 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 numerosos excipientes habituales tales como celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, croscamelosa sódica, ácido tartárico, ácido cítrico, glucosa, fructosa, sacarosa, lactosa o maltodextrinas. Aunque los propios compuestos son muy estables, reaccionan con muchos excipientes utilizados en las formas farmacéuticas sólidas y con las impurezas de los excipientes, especialmente en el estrecho contacto proporcionado en los comprimidos y en las proporciones elevadas excipiente/fármaco. El grupo amino parece reaccionar con los azúcares reductores y con otros grupos carbonilo reactivos y con los grupos funcionales de ácido carboxílico formados, por ejemplo, en la superficie de la celulosa microcristalina por oxidación. Estas dificultades imprevistas se observan principalmente en los intervalos de dosis bajas que se requieren, debido a la sorprendente potencia de los inhibidores seleccionados, tales como la linagliptina. Por lo tanto, se requieren composiciones farmacéuticas para resolver estos problemas técnicos asociados con la potencia inesperada de determinados compuestos inhibidores de la DPP-IV. Las composiciones farmacéuticas que comprenden linagliptina como único ingrediente farmacéutico activo se describen en el documento WO 2007/128724.

30 La diabetes de tipo 2 es una enfermedad con una incidencia cada vez mayor que, debido a la alta frecuencia de las complicaciones, conduce a una significativa reducción de la esperanza de vida. Debido a las complicaciones microvasculares asociadas con la diabetes, la diabetes de tipo 2 es, en la actualidad, la causa más frecuente de la pérdida de visión de aparición en la vida adulta, insuficiencia renal y amputaciones en el mundo industrializado. Además, la presencia de la diabetes de tipo 2 está asociada con un aumento de dos a cinco veces en el riesgo de enfermedad cardiovascular.

35 Después de sufrir la enfermedad durante mucho tiempo, la mayoría de los pacientes con diabetes de tipo 2 pueden eventualmente no responder a la terapia oral y se hacen dependientes de insulina, necesitando inyecciones diarias y múltiples medidas diarias de la glucosa.

40 Los fármacos antidiabéticos orales usados convencionalmente en la terapia (tal como, p. ej., terapia de primera o segunda línea, y/o monoterapia o terapia de combinación (inicial o añadida)) incluyen, sin estar restringidos a los mismos, metformina, sulfonilureas, tiazolidinodionas, glinidas e inhibidores de la α-glucosidasa.

La alta incidencia de fracaso terapéutico es una contribución principal a la alta tasa de complicaciones asociadas con la hiperglucemia o daños crónicos a largo plazo (incluyendo complicaciones micro y macrovasculares tales como, p. ej., nefropatía diabética, retinopatía o neuropatía, o complicaciones cardiovasculares) en pacientes con diabetes de tipo 2.

45 Por lo tanto, existe una necesidad médica no satisfecha, de métodos, medicamentos y composiciones farmacéuticas con una buena eficacia con respecto al control glucémico, con respecto a las propiedades modificadoras de la enfermedad y con respecto a la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, y que al mismo tiempo muestren mejor perfil de seguridad.

50 Los inhibidores de SGLT2 representan una nueva clase de agentes que se están desarrollando para el tratamiento o la mejora del control glucémico en los pacientes con diabetes de tipo 2. En la técnica anterior se describen derivados bencénicos sustituidos con glucopiranosilo como inhibidores de SGLT2, por ejemplo en los documentos WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2006/117359, WO 2006/117360, WO 2007/025943, WO 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2007/128749, WO 2008/049923, WO 2008/055870, WO 2008/055940. Los derivados bencénicos sustituidos con glucopiranosilo se proponen como inductores de la excreción de azúcar en la orina y como medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

Objetivo de la presente invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una combinación de un inhibidor de la DPPIV y un inhibidor de SGLT2.

5 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende linagliptina en combinación con un inhibidor de SGLT2 que no presenta ningún signo o sólo signos marginales de degradación de la linagliptina y por tanto proporciona una buena o muy buena estabilidad o vida útil.

Otro objetivo de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende linagliptina en combinación con un inhibidor de SGLT2 que tiene una alta uniformidad de contenido y/o que permite una producción efectiva con respecto a tiempo y coste de las formas farmacéuticas.

10 Otro objetivo de la invención es proporcionar una forma de dosificación farmacéutica que comprende linagliptina en combinación con un inhibidor de SGLT2 que tiene una buena vida útil, que tiene un tiempo de disgregación corto, que tiene buenas propiedades de disolución y/o que proporciona una buena biodisponibilidad de la linagliptina en un paciente.

15 Otro objetivo de la invención es proporcionar una composición farmacéutica y una forma de dosificación farmacéutica, que comprende cada una linagliptina en combinación con un inhibidor de SGLT2, y un método para prevenir, reducir la progresión de un trastorno metabólico, retrasar o tratar un trastorno metabólico, en particular la diabetes mellitus tipo 2.

20 Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y una forma de dosificación farmacéutica, que comprende cada una linagliptina en combinación con un inhibidor de SGLT2, y un método para mejorar el control glucémico en un paciente que lo necesite, en particular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

25 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y una forma de dosificación farmacéutica, que comprende cada una linagliptina en combinación con un inhibidor de SGLT2, y un método para mejorar el control glucémico en un paciente con insuficiente control glucémico a pesar de la monoterapia con un fármaco antidiabético, por ejemplo metformina o un inhibidor de SGLT2 o un inhibidor de DPPIV.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y una forma de dosificación farmacéutica, que comprende cada una linagliptina en combinación con un inhibidor de SGLT2, y un método para prevenir, reducir o retrasar la progresión de la alteración de la tolerancia a la insulina (IGT), alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), resistencia a la insulina y/o el síndrome metabólico para la diabetes mellitus tipo 2.

30 Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y una forma de dosificación farmacéutica, que comprende cada una linagliptina en combinación con un inhibidor de SGLT2, y un método para prevenir, reducir su progresión, retardar o tratar una enfermedad o trastorno del grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus.

35 Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y una forma de dosificación farmacéutica, que comprende cada una linagliptina en combinación con un inhibidor de SGLT2, y un método para reducir el peso o prevenir un aumento de peso en un paciente que lo necesite.

40 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una nueva composición farmacéutica y una forma de dosificación farmacéutica, que comprende cada una, linagliptina en combinación con un inhibidor de SGLT2, con una alta eficacia para el tratamiento de trastornos metabólicos, en particular de la diabetes mellitus, alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), y/o hiperglucemia, que tiene buenas o muy buenas propiedades farmacológicas y/o farmacocinéticas y/o fisicoquímicas.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica según la invención que es altamente efectivo en coste y/o tiempo.

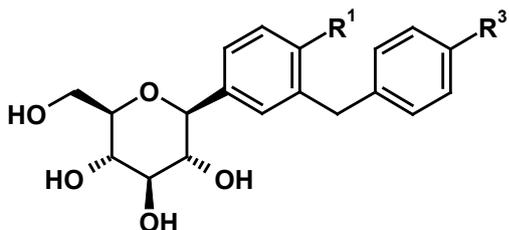
45 Para los expertos en la técnica serán evidentes otros objetivos de la presente invención por la descripción anterior y posterior y por los ejemplos.

Sumario de la invención

50 En un primer aspecto la presente invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende linagliptina como primer ingrediente farmacéutico activo en una cantidad de 5 mg y 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno como segundo ingrediente farmacéutico activo en una cantidad de 10 mg o 25 mg y uno o más excipientes, en donde el término "linagliptina" como se emplea aquí se refiere a linagliptina y sus sales farmacéuticamente aceptables, incluidos los hidratos y solvatos de las mismas, y las formas cristalinas de las mismas, y donde la definición "1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno" también comprende sus hidratos, sus solvatos y las formas polimórficas de los mismos.

Además, dentro del alcance de la presente invención se ha encontrado que una composición farmacéutica que comprende linagliptina como primer ingrediente farmacéutico activo en combinación con un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de fórmula (I) como se describe a continuación como inhibidor de SGLT2 no muestra signos o muestra sólo signos marginales de degradación de la linagliptina y, por tanto, permite una vida útil de buena a muy buena. Este resultado no se pudo predecir a la vista de la naturaleza química de la linagliptina y de los grupos funcionales del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo, en particular el anillo de glucopiranosilo y los grupos hidroxí en el mismo.

Por tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende linagliptina como un ingrediente farmacéutico activo, un derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I)



I

en la que R¹ indica cloro o metilo; y R³ indica etilo, etinilo, etoxi, (*R*)-tetrahidrofuran-3-iloxi o (*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi, o uno de sus profármacos, como un ingrediente farmacéutico activo, uno o más diluyentes, uno o más aglutinantes y uno o más disgregantes, en el que el compuesto de fórmula (I) es 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno.

Dentro del alcance de la presente invención se ha encontrado que una composición farmacéutica que comprende el derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo como un ingrediente farmacéutico activo con una distribución de tamaño de partícula de 1 μm < X90 < 200 μm presenta un ventajoso perfil de disolución y/o una buena biodisponibilidad y permite una alta uniformidad de contenido y una producción efectiva con respecto a tiempo y coste de las formas farmacéuticas.

Por tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende linagliptina como primer ingrediente farmacéutico activo y un derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I) como se describe en la reivindicación 1 como segundo ingrediente farmacéutico activo y uno o más excipientes, en la que el segundo ingrediente activo tiene una distribución de tamaño de partícula de 1 μm < X90 < 200 μm, preferiblemente determinada por volumen mediante el método de difracción láser.

Las composiciones farmacéuticas según la invención permiten una alta uniformidad de contenido y una producción efectiva con respecto a tiempo y coste de las formas farmacéuticas, tales como comprimidos y cápsulas. Además estas formas farmacéuticas, en particular los comprimidos, tales como los comprimidos de una capa o los comprimidos de dos capas, según la invención no presentan signos o sólo signos marginales de degradación de la linagliptina y esto hace posible una larga vida útil.

Por tanto en otro aspecto, la presente invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica que comprende una composición farmacéutica según la invención. Las formas farmacéuticas según la invención son formas farmacéuticas sólidas, más preferiblemente formas farmacéuticas sólidas para administración oral.

En otro aspecto la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica según la invención que comprende uno o más procedimientos de granulación en los que se granulan los ingredientes farmacéuticos activos, uno o dos, junto con uno o más excipientes.

Además se puede encontrar que la composición farmacéutica que comprende linagliptina en combinación con un derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I) como se describe de aquí en adelante, se puede utilizar ventajosamente para prevenir, reducir la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico, en particular para mejorar el control glucémico en los pacientes, por ejemplo en pacientes con inadecuado control glucémico con la terapia actual con antidiabéticos orales. Esto abre nuevas posibilidades terapéuticas en el tratamiento y prevención de la diabetes mellitus de tipo 2, el sobrepeso, la obesidad, las complicaciones de la diabetes mellitus y las enfermedades cercanas.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona la forma de dosificación farmacéutica para uso en un método para prevenir, reducir la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado entre el grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico en un paciente que lo necesita, caracterizado porque se administra al paciente la forma de dosificación farmacéutica como se ha definido anteriormente y como se define más adelante en la presente memoria.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona la forma de dosificación farmacéutica para uso en un método para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c en un paciente que lo necesita, caracterizado porque se administra al paciente la forma de dosificación farmacéutica como se ha definido anteriormente y como se define más adelante en la presente memoria.

La forma de dosificación farmacéutica según la presente invención puede tener también valiosas propiedades modificadoras de la enfermedad con respecto a enfermedades o afecciones relacionadas con la alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), resistencia a la insulina y/o el síndrome metabólico.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona la forma de dosificación farmacéutica para uso en un método para prevenir, reducir, retrasar o invertir la progresión desde una alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), resistencia a la insulina y/o desde un síndrome metabólico hasta diabetes mellitus de tipo 2 en un paciente que lo necesita, caracterizado porque se administra al paciente la forma de dosificación farmacéutica como se ha definido anteriormente y como se define más adelante en la presente memoria.

Como por medio del uso de una forma de dosificación farmacéutica según esta invención, se consigue una mejora del control glucémico en pacientes que lo necesitan, también se pueden tratar aquellas afecciones y/o enfermedades relacionadas o causadas por un aumento del nivel de glucosa sanguínea.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona la forma de dosificación farmacéutica para uso en un método para prevenir, reducir la progresión, retrasar o tratar una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro- y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia tisular, pie diabético, arterioesclerosis, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, ictus, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco y restenosis vascular, en un paciente que lo necesite, caracterizado porque se administra al paciente la forma de dosificación farmacéutica como se ha definido anteriormente y se define más adelante. La expresión "isquemia tisular" comprende, en particular, macroangiopatía diabética, microangiopatía diabética, alteración de la cicatrización de heridas y úlcera diabética. En particular, se pueden tratar uno o más aspectos de la nefropatía diabética tales como hiperperusión, proteinuria y albuminuria, se puede reducir su progresión o se puede retrasar o prevenir su aparición. Los términos "enfermedades micro- y macrovasculares" y "complicaciones micro- y macrovasculares" se utilizan de forma intercambiable en esta solicitud.

Por la administración de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención y debido a la actividad del inhibidor de SGLT2, los niveles excesivos de glucosa en sangre no se convierten en formas de almacenaje insolubles, como la grasa, sino que se excretan a través de la orina del paciente. Por lo tanto, el resultado es que no hay ganancia de peso o incluso se consigue una reducción del peso corporal.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona la forma de dosificación farmacéutica para uso en un método para reducir el peso corporal o prevenir un aumento del peso corporal o facilitar una reducción del peso corporal en un paciente que lo necesite, caracterizado porque se administra al paciente la forma de dosificación farmacéutica como se ha definido anteriormente y se define más adelante.

El efecto farmacológico del derivado benzoico sustituido con glucopiranosilo como un inhibidor de SGLT2 en la composición farmacéutica según esta invención es independiente de la insulina. Por lo tanto, es posible una mejora del control glucémico sin una carga adicional sobre las células beta pancreáticas. Mediante la administración de la forma de dosificación farmacéutica según esta invención se puede retrasar o prevenir la degeneración de las células beta y el declive de la funcionalidad de las células beta tal como, por ejemplo, la apoptosis o necrosis de las células beta pancreáticas. Además, se puede mejorar o restablecer la funcionalidad de las células pancreáticas, y aumentar el número y el tamaño de células beta pancreáticas. Se puede demostrar que el estado de diferenciación e hiperplasia de las células beta pancreáticas alteradas por la hiperglucemia se puede normalizar por tratamiento con la forma de dosificación farmacéutica según esta invención.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona la forma de dosificación farmacéutica para uso en un método para prevenir, reducir, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o el declive de la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restablecer la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática en un paciente que lo necesite, caracterizado porque se administra al paciente la forma de dosificación farmacéutica como se ha definido anteriormente y se define más adelante.

Por medio de la administración de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, se puede reducir o inhibir una acumulación anormal de grasa en el hígado. Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona la forma de dosificación farmacéutica para uso en un método para prevenir, reducir, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa en el hígado en

un paciente que lo necesite, caracterizado porque se administra al paciente la forma de dosificación farmacéutica como se ha definido anteriormente y se define más adelante. Las enfermedades o afecciones que se atribuyen a una acumulación anormal de grasa en el hígado se seleccionan particularmente entre el grupo que consiste en hígado graso general, hígado graso no alcohólico (NAFL), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hígado graso inducido por hiperalimentación, hígado graso diabético, hígado graso inducido por alcohol o hígado graso tóxico.

Como resultado de esto, otro aspecto de la invención proporciona la forma de dosificación farmacéutica para uso en un método para mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina en un paciente que lo necesite, caracterizado porque se administra al paciente la forma de dosificación farmacéutica como se ha definido anteriormente y como se define más adelante.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de una composición farmacéutica según la invención para la fabricación de un medicamento para

- prevenir, reducir la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico; o

- mejorar el control glucémico y/o reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c; o

- prevenir, reducir, retrasar o invertir la progresión desde una alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), una alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), la resistencia a la insulina y/o desde el síndrome metabólico hasta la diabetes mellitus de tipo 2; o

- prevenir, reducir la progresión, retrasar o tratar una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en las complicaciones de la diabetes mellitus tales como las cataratas y enfermedades micro- y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia tisular, pie diabético, arterioesclerosis, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, ictus, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco y restenosis vascular; o

- reducir el peso corporal o prevenir un aumento del peso corporal o facilitar una reducción del peso corporal; o

- prevenir, reducir, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o el declive de la funcionalidad de las células beta pancreáticas, y/o mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restablecer la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática; o

- prevenir, reducir, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa en el hígado; o

- mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina;

en un paciente que lo necesite.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de una composición farmacéutica o de una forma de dosificación farmacéutica según la presente invención para la fabricación de un medicamento para un método terapéutico y preventivo como se describe anteriormente y más adelante.

Definiciones

El término "**ingrediente activo**" o "**ingrediente farmacéutico activo**" de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, significa linagliptina y opcionalmente un derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I) según la presente invención, en particular el compuesto (I.3).

La expresión "**índice de masa corporal**" o "**IMC**" de un paciente humano se define como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros, de forma que el IMC tiene unidades de kg/m^2 .

El término "**sobrepeso**" se define como el trastorno en el que el individuo tiene un IMC mayor que 25 kg/m^2 , y menor que 30 kg/m^2 . Los términos "sobrepeso" y "preobeso" se utilizan de forma intercambiable.

El término "**obesidad**" se define como el trastorno en el que el individuo tiene un IMC igual o mayor que 30 kg/m^2 . Según una definición de la OMS, el término obesidad se puede clasificar como sigue: el término "obesidad de clase I" es el trastorno en el que el IMC es igual o mayor que 30 kg/m^2 , pero menor que 35 kg/m^2 ; el término "obesidad de clase II" es el trastorno en el que el IMC es igual o mayor que 35 kg/m^2 , pero menor que 40 kg/m^2 ; el término "obesidad de clase III" es el trastorno en el que el IMC es igual o mayor que 40 kg/m^2 .

La expresión "**obesidad visceral**" se define como el trastorno en el que la relación de cintura a cadera es mayor o igual a 1,0 en los hombres y mayor o igual a 0,8 en las mujeres. Define el riesgo de resistencia a la insulina y de desarrollo de prediabetes.

5 La expresión "**obesidad abdominal**" se define, normalmente, como el trastorno en el que la circunferencia de la cintura es > 102 cm en los hombres, y es > 94 cm en las mujeres. Con respecto a la etnia japonesa o a pacientes japoneses, la obesidad abdominal se puede definir como una circunferencia de la cintura \geq 85 cm en los hombres y \geq 90 cm en las mujeres (véase, por ejemplo, el comité de investigación para el diagnóstico del síndrome metabólico en Japón).

10 El término "**euglucemia**" se define como el trastorno en el que un sujeto tiene una concentración de glucosa sanguínea en ayunas dentro del intervalo normal, mayor que 70 mg/dl (3,89 mmol/l) y menor que 100 mg/dl (5,6 mmol/l). La expresión "en ayunas" tiene el significado normal como término médico.

El término "**hiperglucemia**" se define como el trastorno en el que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre en ayunas por encima del intervalo normal, mayor que 100 mg/dl (5,6 mmol/l). La expresión "en ayunas" tiene el significado normal como término médico.

15 El término "**hipoglucemia**" se define como el trastorno en el que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre por debajo del intervalo normal, en particular por debajo de 70 mg/dl (3,89 mmol/l).

La expresión "**hiperglucemia posprandial**" se define como el trastorno en el que un sujeto tiene una concentración de glucosa sanguínea o de glucosa sérica posprandial a las 2 horas, mayor que 200 mg/dl (11,11 mmol/l).

20 La expresión "**alteración de la glucosa sanguínea en ayunas**" o "**IFG**" se define como el trastorno en el que un sujeto tiene una concentración de glucosa sanguínea en ayunas o una concentración de glucosa sérica en ayunas en el intervalo de 100 a 125 mg/dl (es decir, de 5,6 a 6,9 mmol/l), en particular mayor que 110 mg/dl y menor que 126 mg/dl (7,00 mmol/L). Un sujeto con "niveles normales de glucosa en ayunas" tiene una concentración de glucosa en ayunas menor que 100 mg/dl, es decir menor que 5,6 mmol/l.

25 La expresión "**alteración de la tolerancia a la glucosa**" o "**IGT**" se define como el trastorno en el que un sujeto tiene una concentración de glucosa sanguínea o glucosa sérica posprandial a las 2 horas, mayor que 140 mg/dl (7,78 mmol/l) y menor que 200 mg/dl (11,11 mmol/l). La alteración de la tolerancia a la glucosa, es decir, la concentración de glucosa en sangre o de glucosa en suero posprandial a las 2 horas, se puede medir como el nivel de azúcar en sangre en mg de glucosa por dl de plasma 2 horas después de ingerir 75 g de glucosa después de un ayuno. Un sujeto con "tolerancia normal a la glucosa" tiene una concentración de glucosa sanguínea o de glucosa sérica posprandial a las 2 horas, menor que 140 mg/dl (7,78 mmol/l).

30 El término "**hiperinsulinemia**" se define como el trastorno en el que un sujeto con resistencia a la insulina, con o sin euglucemia, tiene una concentración de insulina en suero o en plasma, en ayunas o posprandial, elevada por encima de lo normal, teniendo los individuos delgados sin resistencia a la insulina una relación entre cintura y cadera < 1,0 (en el caso de los hombres) o < 0,8 (en el caso de las mujeres).

35 Las expresiones "sensibilización a la insulina", "mejora de la resistencia a la insulina" o "disminución de la resistencia a la insulina" son sinónimas y se utilizan de forma intercambiable.

40 La expresión "**resistencia a la insulina**" se define como un estado en el que se requieren unos niveles de insulina en la circulación por encima de la respuesta normal a una carga de glucosa, para mantener el estado euglucémico (Ford E.S., *et al.*, *JAMA.*, (2002), **287**:356-359). Un método para determinar la resistencia a la insulina es el ensayo de pinzamiento euglucémico-hiperinsulinémico. La proporción de insulina a glucosa se determina dentro del alcance de una técnica combinada de perfusión de insulina-glucosa. Se determina que existe resistencia a la insulina si la absorción de la glucosa está por debajo del 25º percentil de la población de fondo investigada (definición de la OMS). Un poco menos trabajosos que el ensayo de pinzamiento son los denominados modelos mínimos en los que, durante un ensayo de tolerancia a la glucosa intravenosa, las concentraciones de insulina y glucosa en sangre se miden a intervalos de tiempo fijos y, a partir de éstos, se calcula la resistencia a la insulina. Con este método, no es posible distinguir entre resistencia a la insulina hepática y periférica.

45 Además, la resistencia a la insulina, la respuesta de un paciente con resistencia a la insulina a la terapia, la sensibilidad a la insulina y la hiperinsulinemia se pueden cuantificar evaluando la puntuación de la "evaluación del modelo de homeostasis de resistencia a la insulina (HOMA-IR)", un indicador fiable de la resistencia a la insulina (Katsuki A, *et al.* *Diabetes Care* 2001; 24: 362-365). También se hace referencia a métodos para la determinación del índice HOMA para la sensibilidad a la insulina (Matthews *et al.*, *Diabetologia*, 1985, 28: 412-419), de la proporción de proinsulina intacta a insulina (Forst *et al.*, *Diabetes*, 2003, 52(supl. 1): A459) y a un estudio de pinzamiento euglucémico. Además, los niveles plasmáticos de adiponectina se pueden controlar como sustituto potencial de la sensibilidad a la insulina. La estimación de la resistencia a la insulina mediante la puntuación del modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA)-IR se calcula con la fórmula (Galvin P., *et al.*, *Diabet. Med.*, 1992, 9:921-928):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{insulina en suero en ayunas } (\mu\text{U/ml})] \times [\text{glucosa en plasma en ayunas } (\text{mmol/l})/22,5]$$

Como norma, se utilizan otros parámetros en la práctica clínica diaria para evaluar la resistencia a la insulina. Preferiblemente, se utiliza la concentración de triglicéridos del paciente, por ejemplo, puesto que el aumento de los niveles de triglicéridos se correlaciona significativamente con la presencia de resistencia a la insulina.

5 Los pacientes con una predisposición para el desarrollo de IGT o IFG, o de diabetes de tipo 2 son los que tienen euglucemia con hiperinsulinemia y son, por definición, resistentes a la insulina. Un paciente típico con resistencia a la insulina normalmente tiene sobrepeso o es obeso. Si se puede detectar resistencia a la insulina, esto es una indicación particularmente fuerte de presencia de pre-diabetes. Por lo tanto, es posible que para mantener la homeostasis de la glucosa, una persona necesite 2-3 veces más insulina que una persona sana, sin que esto produzca síntomas clínicos.

10 Los métodos para investigar la **función de las células beta pancreáticas** son similares a los métodos anteriores con respecto a la sensibilidad a la insulina, hiperinsulinemia o resistencia a la insulina: Una mejora de la función de las células beta se puede medir, por ejemplo, determinando un índice HOMA para la función de las células beta (*Matthews et al., Diabetologia 1985, 28: 412-419*), la proporción de proinsulina intacta a insulina (*Forst et al., Diabetes, 2003, 52(supl.1): A459*), la secreción de insulina/péptido C después de un ensayo de tolerancia a la glucosa oral o un ensayo de tolerancia a la comida, o empleando un estudio de pinzamiento hiperglucémico y/o un modelo mínimo después de un ensayo de tolerancia a la glucosa intravenosa con toma de muestras frecuentes (*Stumvoll et al., Eur. J. Clin. Invest., 2001, 31: 380-381*).

15 El término "**prediabetes**" es el trastorno en el que un individuo está predispuesto al desarrollo de diabetes de tipo 2. La prediabetes extiende la definición de alteración de la tolerancia a la glucosa para incluir individuos con un nivel de glucosa en sangre en ayunas dentro del intervalo normal alto ≥ 100 mg/dl (*J. B. Meigs, et al., Diabetes, 2003, 52:1475-1484*) e hiperinsulinemia (concentración de insulina plasmática elevada) en ayunas. La base científica y médica para identificar la prediabetes como una seria amenaza para la salud se expone en un informe de opinión titulado "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes" emitido conjuntamente por American Diabetes Association and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (*Diabetes Care, 2002, 25:742-749*).

20 Los individuos con probabilidad de tener resistencia a la insulina son los que tienen dos o más de los siguientes atributos: 1) sobrepeso u obesidad, 2) hipertensión arterial, 3) hiperlipidemia, 4) uno o más parientes de primer grado con diagnóstico de IGT, IFG o diabetes de tipo 2. La resistencia a la insulina se puede confirmar en estos individuos calculando la puntuación HOMA-IR. Para el propósito de esta invención, la resistencia a la insulina se define como la condición clínica en la que un individuo tiene una puntuación HOMA-IR $> 4,0$, o una puntuación HOMA-IR por encima del límite superior normal, definido por el laboratorio que realice los ensayos de glucosa e insulina.

25 La expresión "**diabetes de tipo 2**" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre o de glucosa en suero en ayunas mayor que 125 mg/dl (6,94 mmol/l). La medida de los valores de la glucosa en sangre es un procedimiento convencional en los análisis médicos rutinarios. Si se realiza un ensayo de tolerancia a la glucosa, el nivel de azúcar en sangre de un diabético será superior a 200 mg de glucosa por dl (11,1 mmol/l) de plasma 2 horas después de haber tomado 75 g de glucosa con el estómago vacío. En un ensayo de tolerancia a la glucosa se administran 75 g de glucosa por vía oral al paciente que se está observando después de 10-12 horas de ayuno, y el nivel de azúcar en sangre se registra inmediatamente antes de ingerir la glucosa, y 1 y 2 horas después de ingerirla. En un sujeto sano, el nivel de azúcar en sangre antes de tomar la glucosa estará entre 60 y 110 mg por dl de plasma, será menor de 200 mg por dl 1 hora después de tomar la glucosa y será menor de 140 mg por dl después de 2 horas. Si después de 2 horas el valor está comprendido entre 140 y 200 mg, se considera una tolerancia anormal a la glucosa.

30 La expresión "**diabetes mellitus de tipo 2 en estadio avanzado**" incluye pacientes con un fallo secundario a fármacos, una indicación para la terapia con insulina y un progreso a complicaciones micro y macrovasculares, por ejemplo, nefropatía diabética o enfermedad cardíaca coronaria (ECC).

35 El término "**HbA1c**" se refiere al producto de una glicación no enzimática de la cadena B de la hemoglobina. Su determinación es bien conocida por los expertos en la técnica. En el control del tratamiento de la diabetes mellitus, el valor de HbA1c tiene una importancia excepcional. Puesto que su producción depende esencialmente del nivel de azúcar en sangre y de la vida de los eritrocitos, la HbA1c, en el sentido de una "memoria del azúcar sanguíneo", refleja los niveles medios de azúcar en sangre de las 4-6 semanas precedentes. Los pacientes diabéticos cuyo valor de HbA1c está coherentemente bien ajustado mediante un tratamiento intensivo de la diabetes (es decir, $< 6,5$ % de la hemoglobina total en la muestra), están significativamente mejor protegidos contra la microangiopatía diabética. Por ejemplo, la metformina por sí misma consigue una mejora media en el valor de HbA1c en el diabético, del orden de 1,0 – 1,5 %. Esta reducción del valor de HbA1C no es suficiente en todos los diabéticos para lograr el intervalo diana deseado de $< 6,5$ % y preferiblemente < 6 % de HbA1c.

40 El término "**control glucémico insuficiente**" o "**control glucémico inadecuado**" en el alcance de la presente invención significa un trastorno en el que los pacientes presentan valores HbA1c por encima del 6,5 %, en particular por encima del 7,0 %, incluso más preferiblemente por encima del 7,5 %, especialmente por encima del 8 %.

El “**síndrome metabólico**”, también denominado “síndrome X” (cuando se usa en el contexto de un trastorno metabólico), también llamado “síndrome dismetabólico” es un síndrome complejo con la característica fundamental de presentar resistencia a la insulina (Laaksonen D.E., *et al.*, Am. J. Epidemiol, 2002, **156**:1070-1077). De acuerdo con las líneas directrices de ATP III/NCEP (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), *JAMA: Journal of the American Medical Association* (2001), **285**:2486-2497), se realiza un diagnóstico de síndrome metabólico cuando están presentes tres o más de los siguientes factores de riesgo:

1. Obesidad abdominal, definida como una circunferencia de cintura > 102 cm en los hombres, y > 94 cm en las mujeres; o con respecto a la etnia japonesa o pacientes japoneses, se define como una circunferencia de cintura \geq 85 cm en los hombres, y \geq 90 cm en las mujeres;
2. Triglicéridos \geq 150 mg/dl
3. Colesterol HDL < 40 mg/dl en los hombres
4. Presión sanguínea \geq 130/85 mm Hg (SBP \geq 130 o DBP \geq 85)
5. Glucosa sanguínea en ayunas \geq 100 mg/dl

Las definiciones de NCEP han sido validadas (Laaksonen DE, *et al.* Am J Epidemiol. (2002), **156**:1070-1077). Los triglicéridos y el colesterol HDL en la sangre se pueden determinar también mediante métodos convencionales en el análisis médico y están descritos, por ejemplo, en Thomas L. (editor): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000.

De acuerdo con una definición usada comúnmente, se diagnostica **hipertensión** si la presión sanguínea sistólica (SBP) excede de un valor de 140 mm Hg y la presión sanguínea diastólica (DBP) excede de un valor de 90 mm Hg. Si un paciente sufre diabetes manifiesta, en la actualidad se recomienda reducir la presión sanguínea sistólica a un nivel por debajo de 130 mm Hg, y reducir la presión sanguínea diastólica hasta un nivel por debajo de 80 mm Hg.

Los términos "**tratamiento**" y "**tratar**" comprenden el tratamiento terapéutico de pacientes que ya han desarrollado dicho trastorno, en particular en forma manifiesta. El tratamiento terapéutico puede ser un tratamiento sintomático para aliviar los síntomas del trastorno específico o un tratamiento causal para invertir o invertir parcialmente las condiciones del trastorno o detener o reducir la progresión de la enfermedad. Por tanto las composiciones y formas farmacéuticas y métodos de la presente invención se pueden utilizar por ejemplo como tratamiento terapéutico durante un periodo de tiempo así como para terapia crónica.

Las expresiones "**tratar profilácticamente**", "tratar preventivamente" y "prevenir" se utilizan de forma intercambiable, y comprenden el tratamiento de los pacientes en riesgo de desarrollar una afección mencionada anteriormente, reduciendo, de este modo, dicho riesgo.

La expresión "**cantidad terapéuticamente eficaz**" como se usa aquí se refiere a una cantidad o dosis del ingrediente farmacéutico activo que produce la respuesta terapéutica deseada, por ejemplo una reducción en los niveles de glucosa en sangre, una reducción de HbA1c o reducción de peso, en un sujeto o paciente mamífero, pero preferiblemente no produce hipoglucemia en el sujeto o paciente. En el caso en que la composición farmacéutica o forma de dosificación farmacéutica comprende dos ingredientes farmacéuticos activos, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa aquí se refiere a una cantidad o dosis del respectivo ingrediente farmacéutico activo que en combinación con el otro ingrediente farmacéutico activo produce la respuesta terapéutica deseada, por ejemplo una reducción de los niveles de glucosa en sangre, una reducción de HbA1c o una reducción de peso, en un sujeto o paciente mamífero, pero preferiblemente no produce hipoglucemia en el sujeto o paciente.

El término "**comprimido**" comprende comprimidos sin recubrimiento y comprimidos con uno o más recubrimientos. Además el "término" comprimido comprende comprimidos que tienen una, dos, tres o incluso más capas y comprimidos recubiertos a presión, donde cada uno de los tipos de comprimidos mencionados antes puede estar sin recubrimiento o con uno o más recubrimientos. El término "comprimido" comprende también comprimidos mini, fundidos, masticables, efervescentes y que se disgregan oralmente.

Los términos "**farmacopea**" y "**farmacopeas**" se refiere a las farmacopeas estándar tales como la "USP 31–NF 26 con su segundo suplemento" (Convención de la Farmacopea de Estados Unidos) o la "Farmacopea Europea 6.3" (Dirección Europea para la Calidad del Medicamento y Cuidado de la Salud, 2000-2009).

50 Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra un difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina (I.3X) del compuesto (I.3).

La Figura 2 muestra el análisis térmico y la determinación del punto de fusión por DSC, de la forma cristalina (I.3X) del compuesto (I.3).

La Figura 3 muestra la oscilación de la glucosa como se cuantifica por la AUC de la glucosa reactiva calculada después de un enfrentamiento con glucosa en cuatro grupos diferentes de ratas ZDF que recibieron un control, linagliptina (Compuesto A), el compuesto (I.3) (Compuesto B) o una combinación de linagliptina y el compuesto (I.3) (Combinación A + B).

5 La Figura 4 muestra perfiles de disolución de comprimidos según el Ejemplo 4 y el Ejemplo 6, en los que API 1 es el compuesto (I.3) y API 2 es la linagliptina.

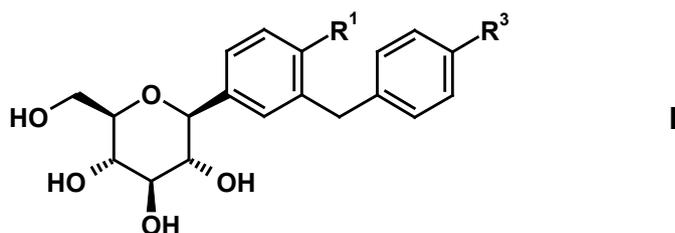
La Figura 5 muestra perfiles de disolución de comprimidos según el Ejemplo 8, en los que API 1 es el compuesto (I.3) y API 2 es linagliptina.

Descripción detallada

10 Los aspectos de acuerdo con la presente invención, en particular las composiciones farmacéuticas, las formas farmacéuticas, los métodos y usos, se refieren a la linagliptina y al derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo, como se ha definido anteriormente y como se define más adelante en la presente memoria.

El término "linagliptina" como se emplea aquí se refiere a linagliptina y sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus hidratos y solvatos, y sus formas cristalinas. Las formas cristalinas están descritas en el documento
 15 WO 2007/128721. Las formas cristalinas preferidas son los polimorfos A y B descritos allí. Los métodos para la fabricación de linagliptina se describen en las solicitudes de patentes WO 2004/018468 y WO 2006/048427 por ejemplo. La linagliptina se distingue de los inhibidores de DPP IV estructuralmente comparables, porque combina una potencia excepcional y un efecto a largo plazo con propiedades farmacológicas favorables, selectividad del receptor y un perfil favorable de efectos secundarios o logra inesperadas ventajas terapéuticas o mejoras cuando se
 20 usa en combinación con un derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo según esta invención.

El derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo se define por la fórmula (I)



en la que R¹ indica cloro; y R³ indica (S)-tetrahidrofuran-3-iloxi.

25 Los compuestos de la fórmula (I) y los métodos de sus síntesis están descritos por ejemplo en las siguientes solicitudes de patentes: WO 2005/092877, WO 2006/117360, WO 2006/117359, WO 2006/120208, WO 2006/064033, WO 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2008/049923.

(I.3)	
	<p>1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno,</p>

30 De acuerdo con esta invención, se debe entender que las definiciones de los derivados bencénicos sustituidos con glucopiranosilo de la fórmula (I) indicados anteriormente comprenden también sus hidratos, solvatos y formas polimórficas de los mismos, y sus profármacos. Con respecto al compuesto (I.3), una forma cristalina ventajosa está descrita en la solicitud de patente internacional WO 2006/117359 que se incorpora aquí en su totalidad. Con respecto al compuesto (I.5) preferido, una forma cristalina ventajosa está descrita en la solicitud de patente internacional WO 2008/049923 Las formas cristalinas son físico-químicamente estables y, por lo tanto, proporcionan buena estabilidad durante el almacenamiento de la composición farmacéutica.

35 Una forma cristalina (I.3X) preferida del compuesto (I.3) se puede caracterizar por un difractograma de rayos X en polvo que comprende picos a 18,84, 20,36 y 25,21 grados 2θ (±0,1 grados 2θ), donde dicho difractograma de rayos X en polvo (XRPD) se realiza utilizando radiación CuK_{α1}.

ES 2 606 050 T3

En particular dicho patrón de difracción de rayos X en polvo comprende picos a 14,69, 18,84, 19,16, 19,50, 20,36 y 25,21 grados 2Θ ($\pm 0,1$ grados 2Θ), donde dicho patrón de difracción de rayos X en polvo se realiza utilizando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

- 5 En particular dicho patrón de difracción de rayos X en polvo comprende picos a 14,69, 17,95, 18,43, 18,84, 19,16, 19,50, 20,36, 22,71, 23,44, 24,81, 25,21 y 25,65 grados 2Θ ($\pm 0,1$ grados 2Θ), donde dicho patrón de difracción de rayos X en polvo se realiza utilizando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

Más específicamente, la forma cristalina (I.3X) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo, realizado usando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$, que comprende picos a grados 2Θ ($\pm 0,1$ grados 2Θ) como se incluye en la Tabla 1.

- 10 **Tabla 1:** Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina (I.3X) (sólo se presentan picos hasta 30° en 2Θ):

2Θ [°]	valor d [Å]	Intensidad I/I ₀ [%]
4,46	19,80	8
9,83	8,99	4
11,68	7,57	4
13,35	6,63	14
14,69	6,03	42
15,73	5,63	16
16,20	5,47	8
17,95	4,94	30
18,31	4,84	22
18,43	4,81	23
18,84	4,71	100
19,16	4,63	42
19,50	4,55	31
20,36	4,36	74
20,55	4,32	13
21,18	4,19	11
21,46	4,14	13
22,09	4,02	19
22,22	4,00	4
22,71	3,91	28
23,44	3,79	27
23,72	3,75	3
24,09	3,69	3
24,33	3,66	7
24,81	3,59	24

25,21	3,53	46
25,65	3,47	23
26,40	3,37	2
26,85	3,32	8
27,26	3,27	17
27,89	3,20	2
28,24	3,16	3
29,01	3,08	4
29,41	3,03	18

Aún más específicamente, la forma cristalina (I.3X) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo, realizado usando radiación de $\text{CuK}\alpha_1$, que comprende picos a grados 2Θ ($\pm 0,1$ grados 2Θ) como se muestra en la Figura 1.

- 5 Además la forma cristalina (I.3X) se caracteriza por un punto de fusión de aproximadamente $149\text{ }^\circ\text{C} \pm 3\text{ }^\circ\text{C}$ (determinado por DSC; evaluado como temperatura de inicio; velocidad de calentamiento 10 K/min). La curva de DSC obtenida se muestra en la Figura 2.

10 Los patrones de difracción de rayos X en polvo se registran, dentro del alcance de la presente invención, usando un difractómetro STOE - STADI P en modo de transmisión equipado con un detector sensible a la localización (OED) y un ánodo de Cu como fuente de rayos X (radiación $\text{CuK}\alpha_1$, $\lambda = 1,54056\text{ \AA}$, 40 kV, 40 mA). En la Tabla 1 anterior, los valores " 2Θ [°]" indican el ángulo de difracción en grados y los valores " d [Å]" indican las distancias especificadas en Å entre los planos de la red. La intensidad demostrada en la Figura 1 se da en unidades de cps (cuentas por segundo).

15 Con el fin de tener en cuenta el error experimental, los anteriores valores 2Θ descritos se deben considerar exactos en $\pm 0,1$ grados 2Θ , en particular $\pm 0,05$ grados 2Θ . Es decir, cuando se evalúa si una muestra dada de cristales del compuesto (I.3) es la forma cristalina de acuerdo con la invención, un valor 2Θ que se observa experimentalmente para la muestra se debe considerar idéntico a un valor característico descrito anteriormente si está dentro del intervalo de $\pm 0,1$ grados 2Θ del valor característico, en particular si está dentro del intervalo de $\pm 0,05$ grados 2Θ del valor característico.

- 20 El punto de fusión se determina por DSC (Calorimetría diferencial de barrido) usando un DSC 821 (Mettler Toledo).

25 Con respecto a los ingredientes farmacéuticos activos se puede encontrar que las propiedades de disolución de la composición farmacéutica y de la forma de dosificación farmacéutica y por tanto la biodisponibilidad de los ingredientes activos se ven afectadas, entre otros, por el tamaño de partícula y la distribución del tamaño de partícula del respectivo ingrediente farmacéutico activo. En la composición farmacéutica y en la forma de dosificación farmacéutica según la invención los ingredientes farmacéuticos activos preferiblemente tienen una distribución de tamaño de partícula de tal modo que al menos el 90 % de las partículas del respectivo ingrediente farmacéutico activo, con respecto a la distribución por volumen, tiene un tamaño de partícula inferior a $200\text{ }\mu\text{m}$, esto es $X_{90} < 200\text{ }\mu\text{m}$.

30 En particular en la composición farmacéutica y en la forma de dosificación farmacéutica según la invención, la linagliptina, por ejemplo una de sus formas cristalinas, preferiblemente tiene una distribución de tamaño de partícula (por volumen) de tal modo que al menos el 90 % del respectivo ingrediente farmacéutico activo tiene un tamaño de partícula inferior a $200\text{ }\mu\text{m}$, esto es $X_{90} < 200\text{ }\mu\text{m}$, más preferiblemente $X_{90} \leq 150\text{ }\mu\text{m}$. Más preferiblemente la distribución del tamaño de partícula es tal, que $X_{90} \leq 100\text{ }\mu\text{m}$, incluso más preferiblemente $X_{90} \leq 75\text{ }\mu\text{m}$. En adición, la distribución del tamaño de partícula es preferiblemente tal, que $X_{90} > 0,1\text{ }\mu\text{m}$, más preferiblemente $X_{90} \geq 1\text{ }\mu\text{m}$, lo más preferiblemente $X_{90} \geq 5\text{ }\mu\text{m}$. Por tanto las distribuciones de tamaño de partícula son tales que $0,1\text{ }\mu\text{m} < X_{90} < 200\text{ }\mu\text{m}$, particularmente $0,1\text{ }\mu\text{m} < X_{90} \leq 150\text{ }\mu\text{m}$, más preferiblemente $1\text{ }\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150\text{ }\mu\text{m}$, aún más preferiblemente $5\text{ }\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100\text{ }\mu\text{m}$. Un ejemplo preferido de una distribución de tamaño de partícula de linagliptina es tal que $X_{90} \leq 50\text{ }\mu\text{m}$ o $10\text{ }\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 50\text{ }\mu\text{m}$.

40 Además en la composición farmacéutica y en la forma de dosificación farmacéutica según la invención, la linagliptina, por ejemplo una de sus formas cristalinas, preferiblemente tiene una distribución de tamaño de partícula (por volumen) tal que $X_{50} \leq 90\text{ }\mu\text{m}$, más preferiblemente $X_{50} \leq 75\text{ }\mu\text{m}$, aún más preferiblemente $X_{50} \leq 50\text{ }\mu\text{m}$, lo

más preferiblemente $X_{50} \leq 40 \mu\text{m}$. En adición la distribución del tamaño de partícula es preferiblemente tal que $X_{50} \geq 0,1 \mu\text{m}$, más preferiblemente $X_{50} \geq 0,5 \mu\text{m}$, aún más preferiblemente $X_{50} \geq 4 \mu\text{m}$. Por tanto las distribuciones de tamaño de partícula preferidas son tales que $0,1 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 90 \mu\text{m}$, particularmente $0,5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$, más preferiblemente $4 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$, aún más preferiblemente $4 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$. Un ejemplo preferido es $8 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 40 \mu\text{m}$.

5

Además en la composición farmacéutica y en la forma de dosificación farmacéutica según la invención, la linagliptina, por ejemplo una de sus formas cristalinas, preferiblemente tiene una distribución de tamaño de partícula (por volumen) tal que $X_{10} \geq 0,05 \mu\text{m}$, más preferiblemente $X_{10} \geq 0,1 \mu\text{m}$, aún más preferiblemente $X_{10} \geq 0,5 \mu\text{m}$.

10

En particular con respecto al derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I), en particular el compuesto (I.3), se ha encontrado sorprendentemente que los tamaños de partícula demasiado pequeños influyen en la fabricación, por ejemplo por pegarse o formar película. Por otro lado las partículas demasiado grandes afectan negativamente a las propiedades de disolución de la composición farmacéutica y forma de dosificación farmacéutica y por tanto a la biodisponibilidad. A continuación se describen los intervalos preferidos de la distribución del tamaño de partícula.

15

En la composición farmacéutica y en la forma de dosificación farmacéutica según la invención el derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I), en particular el compuesto (I.3), por ejemplo su forma cristalina (I.3.X), preferiblemente tiene una distribución de tamaño de partícula (por volumen) de tal modo que al menos el 90 % del respectivo ingrediente farmacéutico activo tiene un tamaño de partícula inferior a $200 \mu\text{m}$, esto es $X_{90} < 200 \mu\text{m}$, preferiblemente $X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$. Más preferiblemente la distribución del tamaño de partícula es tal que $X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, aún más preferiblemente $X_{90} \leq 90 \mu\text{m}$. En adición la distribución del tamaño de partícula es preferiblemente tal que $X_{90} \geq 1 \mu\text{m}$, más preferiblemente $X_{90} \geq 5 \mu\text{m}$, aún más preferiblemente $X_{90} \geq 10 \mu\text{m}$. Por tanto las distribuciones de tamaño de partícula preferidas son tales que $1 \mu\text{m} \leq X_{90} < 200 \mu\text{m}$, particularmente $1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$, más preferiblemente $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$, aún más preferiblemente $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, aún más preferiblemente $10 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$. Un ejemplo preferido $X_{90} \leq 75 \mu\text{m}$. Otro ejemplo preferido es $20 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$.

20

25

Además en la composición farmacéutica y en la forma de dosificación farmacéutica según la invención el derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I), en particular el compuesto (I.3), por ejemplo su forma cristalina (I.3.X), preferiblemente tiene una distribución de tamaño de partícula (por volumen) tal que $X_{50} \leq 90 \mu\text{m}$, más preferiblemente $X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$, aún más preferiblemente $X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$, lo más preferiblemente $X_{50} \leq 40 \mu\text{m}$. En adición la distribución del tamaño de partícula es preferiblemente tal que $X_{50} \geq 1 \mu\text{m}$, más preferiblemente $X_{50} \geq 5 \mu\text{m}$, aún más preferiblemente $X_{50} \geq 8 \mu\text{m}$. Por tanto las distribuciones de tamaño de partícula preferidas son tales que $1 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 90 \mu\text{m}$, particularmente $1 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$, más preferiblemente $5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$, aún más preferiblemente $5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$. Un ejemplo preferido es $8 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 40 \mu\text{m}$.

30

35

Además en la composición farmacéutica y en la forma de dosificación farmacéutica según la invención el derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I), en particular el compuesto (I.3), por ejemplo su forma cristalina (I.3.X), preferiblemente tiene una distribución de tamaño de partícula (por volumen) tal que $X_{10} \geq 0,1 \mu\text{m}$, más preferiblemente $X_{10} \geq 0,5 \mu\text{m}$, aún más preferiblemente $X_{10} \geq 1 \mu\text{m}$.

Por tanto la forma de dosificación farmacéutica según esta invención se puede caracterizar preferiblemente por las distribuciones de tamaño de partícula X_{90} , X_{50} y/o X_{10} especificadas anteriormente o por una de las siguientes realizaciones:

Realización	Linagliptina	Derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo, en particular el compuesto (I.3)
E.1	$X_{90} < 200 \mu\text{m}$	$X_{90} < 200 \mu\text{m}$
E.2	$0,1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$	$1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$
E.3	$0,1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$	$5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$
E.4	$0,1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$	$10 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$
E.5	$0,1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$	$X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ $1 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$

E.6	$0,1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$	$X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ $5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$
E.7	$0,1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$	$X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ $1 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0,1 \mu\text{m}$
E.8	$0,1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$	$X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ $5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0,5 \mu\text{m}$
E.9	$0,1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$	$X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ $5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0,5 \mu\text{m}$
E.10	$5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$	$X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ $5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0,5 \mu\text{m}$
E.11	$X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ $4 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$	$X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ $5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0,5 \mu\text{m}$
E.12	$X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ $4 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0,05 \mu\text{m}$	$X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ $5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0,5 \mu\text{m}$
E.13	$X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ $4 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0,1 \mu\text{m}$	$X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ $5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0,5 \mu\text{m}$

5 El valor X90 se refiere al valor del 90 % de la distribución por volumen medida utilizando un difractor láser. En otras palabras, para los fines de la presente invención, el valor X90 indica el tamaño de partícula por debajo del cual se encuentra el 90 % de la cantidad de partículas basada en la distribución por volumen. Análogamente el valor X50 se refiere al valor del 50 % (mediana) de la distribución por volumen medida utilizando un difractor láser. En otras palabras, para los fines de la presente invención, el valor X50 indica el tamaño de partícula por debajo del cual se encuentra el 50 % de la cantidad de partículas basada en la distribución por volumen. Análogamente el valor X10 se refiere al valor del 10 % de la distribución por volumen medida utilizando un difractor láser. En otras palabras, para los fines de la presente invención, el valor X10 indica el tamaño de partícula por debajo del cual se encuentra el 10 % de la cantidad de partículas basada la distribución por volumen.

15 Preferiblemente todos los valores X90, X50, X10 citados anteriormente y de aquí en adelante, se expresan por volumen y se determinan por el método de difracción láser, en particular dispersión de la luz por láser de ángulo estrecho, esto es difracción de Fraunhofer. Un ensayo preferido se describe en la sección experimental. El método de difracción láser es sensible al volumen de una partícula y proporciona un volumen medio de tamaño de partícula, que es equivalente al peso medio de tamaño de partícula si la densidad es constante. Los expertos saben que los resultados de la determinación de la distribución del tamaño de partícula por una técnica puede estar correlacionado con el de otra técnica, por ejemplo en una base empírica por experimentación rutinaria. Alternativamente la distribución del tamaño de partícula en la composición farmacéutica o en la forma de dosificación farmacéutica se puede determinar por microscopía, en particular microscopía electrónica o microscopía electrónica de barrido.

20 Con el fin de proporcionar material de partida adecuado que consiste en el ingrediente farmacéutico activo, tal como linagliptina o el derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo, en particular el compuesto (I.3) y su forma cristalina (I.3X), se muele, por ejemplo con molino de chorro o molino de aguja.

A continuación se describen en mayor detalle los excipientes y vehículos preferidos en las composiciones farmacéuticas según la invención. Preferiblemente los excipientes son farmacéuticamente aceptables.

25 Preferiblemente los excipientes se eligen de tal modo que sean compatibles con la linagliptina, esto es, de tal modo

- que no haya ninguna degradación o como mucho una degradación marginal de la linagliptina en la composición farmacéutica. La degradación puede ser comprobada en ensayos estándar, por ejemplo después de un almacenaje de 6 meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa. En este contexto el término "degradación marginal" significa una degradación química de la linagliptina inferior al 5 %, preferiblemente inferior al 3 %, aún más preferiblemente inferior al 2 % en peso, de linagliptina. El contenido y por tanto la degradación se puede determinar por métodos analíticos bien conocidos, por ejemplo utilizando métodos de HPLC o UV.
- 5 En la composición farmacéutica según la invención los excipientes preferiblemente comprenden uno o más diluyentes.
- 10 Además en la composición farmacéutica según la invención los excipientes preferiblemente comprenden uno o más diluyentes y uno o más aglutinantes.
- Además en la composición farmacéutica según la invención los excipientes preferiblemente comprenden uno o más diluyentes y uno o más aglutinantes y uno o más disgregantes y otros ingredientes opcionales.
- 15 Además en la composición farmacéutica según la invención los excipientes incluso más preferiblemente comprenden uno o más diluyentes y uno o más aglutinantes y uno o más disgregantes y uno o más desintegrantes y uno o más lubricantes y otros ingredientes opcionales.
- Alguno de los excipientes puede tener dos o más funciones al mismo tiempo, por ejemplo puede actuar como un diluyente y como un aglutinante o como un aglutinante y como disgregante o como un diluyente, como un aglutinante y como disgregante.
- 20 Los diluyentes (uno o más), otro término es agentes de carga, se añaden cuando la cantidad del ingrediente o ingredientes farmacéuticos activos es pequeña y de este modo poder alcanzar un peso mínimo de comprimido (por ejemplo 100 mg o más) y una uniformidad de contenido satisfactoria (por ejemplo con desviación estándar < 3 %) de acuerdo con las farmacopeas. Se observa que diluyentes comunes como por ejemplo lactosa, sacarosa, y celulosa microcristalina no son compatibles con la linagliptina.
- 25 Preferiblemente los diluyentes adecuados, uno o más, para una composición farmacéutica según la invención, se seleccionan del grupo que consiste en celulosa, en particular celulosa en polvo, fosfato de calcio dibásico, en particular anhídrido o fosfato de calcio dibásico dihidrato, eritritol, manitol, almidón, almidón pregelatinizado, y xilitol, incluyendo los derivados e hidratos de las sustancias mencionadas. El diluyente almidón pregelatinizado muestra propiedades aglutinantes adicionales. Entre los diluyentes listados antes, son particularmente preferidos el manitol y el almidón pregelatinizado.
- 30 En el caso en que la composición farmacéutica según la invención comprende un diluyente, entonces el diluyente es preferiblemente manitol o almidón pregelatinizado, lo más preferiblemente manitol.
- En el caso en que la composición farmacéutica según la invención comprende dos o más diluyentes, entonces el primer diluyente es preferiblemente manitol y el segundo diluyente se selecciona del grupo de diluyentes descritos antes, aún más preferiblemente almidón pregelatinizado que muestra propiedades aglutinantes adicionales.
- 35 Manitol, tal como se menciona antes en esta memoria y en lo que sigue es, preferiblemente de una calidad con un tamaño de partícula pequeño, adecuado para la granulación. Un ejemplo es Pearlitol™ 50C (Roquette).
- Almidón pregelatinizado, tal como se menciona antes en esta memoria y en lo que sigue puede ser cualquiera de las calidades comercialmente disponibles. Un ejemplo es Starch 1500™ (Colorcon).
- 40 La composición farmacéutica según la presente invención preferiblemente no comprende una sustancia seleccionada del grupo glucosa, fructosa, sacarosa, lactosa y maltodextrinas, en particular lactosa. Preferiblemente no comprende una sustancia del grupo mencionado antes, en particular lactosa, por encima de una cantidad de 2 % en peso de la composición total, aún más preferiblemente por encima de una cantidad de 0,5 % en peso de la composición total.
- 45 Los aglutinantes, uno o más, de la composición farmacéutica proporcionan adherencia a la composición farmacéutica, por ejemplo durante la granulación, y al comprimido. Ellos se suman a la fuerza cohesiva ya presente en el diluyente. Aglutinantes comunes son por ejemplo sacarosa y celulosa microcristalina que se ha observado que no son compatibles con la linagliptina.
- 50 Preferiblemente los aglutinantes adecuados, uno o más, para una composición farmacéutica según la invención, se seleccionan del grupo que consiste en copovidona, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) y una polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, e hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC), incluyendo los derivados e hidratos de las sustancias mencionadas. Un aglutinante aún más preferido es copovidona y/o almidón pregelatinizado.
- La copovidona como se ha mencionado antes y se menciona de aquí en adelante, es preferiblemente un copolimerizado de vinilpirrolidona con acetato de vinilo, preferiblemente con un peso molecular de aproximadamente

45000 a aproximadamente 70000. Un ejemplo es Kollidon™ VA 64 (BASF).

5 La hidroxipropil metilcelulosa (también llamada HPMC o hipromelosa) como se ha mencionado antes y se menciona de aquí en adelante, es preferiblemente hipromelosa 2910. La hidroxipropil metilcelulosa tiene preferiblemente una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 cps. Un ejemplo es Methocel™ E5 Prem LV (Dow Chemicals).

La hidroxipropil celulosa (llamada también HPC) como se ha mencionado antes y se menciona de aquí en adelante, tiene preferiblemente una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 300 a aproximadamente 600 mPa*s. La hidroxipropil celulosa tiene preferiblemente un peso molecular de aproximadamente 60000 a aproximadamente 100000, por ejemplo alrededor de 80000. Un ejemplo es Klucel™ EF (Aqualon).

10 La polivinilpirrolidona (llamada también PVP, polividona o povidona) como se ha mencionado antes y se menciona de aquí en adelante, tiene preferiblemente un peso molecular de aproximadamente 28000 a aproximadamente 54000. La polivinilpirrolidona tiene preferiblemente un intervalo de viscosidad de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 8,5 mPa*s. Un ejemplo es Kollidon™ 25 o Kollidon™ 30 (BASF).

15 La hidroxipropilcelulosa poco sustituida (llamada también L-HPC) como se ha mencionado antes y se menciona de aquí en adelante, tiene preferiblemente un contenido de hidroxipropoxi en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 16 % en peso.

Los aglutinantes mencionados antes, almidón pregelatinizado y L-HPC muestran propiedades adicionales de diluyente y disgregante y se pueden usar también como el segundo diluyente o como el disgregante.

20 Los agentes de disgregación, uno o más, sirven para ayudar en la fragmentación de la composición farmacéutica y de la forma de dosificación farmacéutica después de la administración. Un disgregante común es por ejemplo celulosa microcristalina que se ha observado que no es compatible con la linagliptina.

25 Preferiblemente los disgregantes adecuados, uno o más, para una composición farmacéutica según la presente invención, se seleccionan del grupo que consiste en crospovidona, hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC), y almidones, tales como los almidones naturales, en particular almidón de maíz, y almidón pregelatinizado, incluyendo los derivados e hidratos de las sustancias mencionadas. Entre los disgregantes mencionados el almidón de maíz es incluso más preferido.

30 Sorprendentemente, se ha encontrado que se prefieren al menos dos disgregantes, si la linagliptina y un derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I) se combinan en una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en particular en una forma de dosificación, por ejemplo un comprimido o una cápsula. Disgregantes preferidos son almidón de maíz y crospovidona.

Incluso más preferida es una combinación de al menos tres disgregantes, si la linagliptina y un inhibidor de un derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I) se combinan en una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en particular en una forma de dosificación, por ejemplo un comprimido o una cápsula. Disgregantes preferidos son almidón de maíz, almidón pregelatinizado y crospovidona.

35 La crospovidona como se ha mencionado antes y se menciona de aquí en adelante, es preferiblemente una polividona insoluble, esto es, una forma reticulada de PVP. Un ejemplo es Kollidon™ CL o Kollidon™ CL-SF (BASF).

El almidón de maíz, como se ha mencionado anteriormente y como se menciona más adelante en la presente memoria, es preferiblemente un almidón nativo. Un ejemplo es almidón De maíz (extra blanco) (Roquette).

40 Los disgregantes mencionados antes, almidón y almidón pregelatinizado muestran propiedades adicionales de diluyente, y por tanto se pueden usar también como el segundo diluyente por ejemplo.

Los lubricantes, uno o más, de la composición farmacéutica, reducen la fricción en la preparación del comprimido, esto es, durante la compresión y el ciclo de expulsión. En adición, ayudan a prevenir la adherencia del material del comprimido a las matrices y punzones.

45 Preferiblemente la composición farmacéutica según la presente invención comprende adicionalmente uno o más lubricantes. Preferiblemente los lubricantes adecuados, uno o más, para una composición farmacéutica según la invención se seleccionan del grupo que consiste en talco (por ejemplo de Luzenac), polietilenglicol, en particular polietilenglicol con un peso molecular en un intervalo de aproximadamente 4400 a aproximadamente 9000, aceite de ricino hidrogenado, ácidos grasos y sales de ácidos grasos, en particular las sales de calcio, magnesio, sodio o potasio de los mismos, por ejemplo behenato de calcio, estearato de calcio, estearil-fumarato de sodio o estearato de magnesio (por ejemplo (HyQual®, Mallinckrodt o Ligamed®, Peter Greven). Lubricantes más preferidos son estearato de magnesio y talco.

50 Sorprendentemente, se ha encontrado que se prefieren al menos dos lubricantes, si la linagliptina y un derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I) se combinan en una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en particular en una forma de dosificación, por ejemplo un comprimido o una cápsula. Lubricantes

preferidos son talco y estearato de magnesio. La combinación de los dos o más lubricantes permite bajas fuerzas de expulsión y evita la adherencia de la mezcla final en la fabricación de comprimidos, por ejemplo.

Los deslizantes, uno o más, son agentes que mejoran la fluidez del polvo en la composición farmacéutica.

5 La composición farmacéutica según la presente invención puede comprender adicionalmente uno o más deslizantes. Preferiblemente los deslizantes adecuados, uno o más, para una composición farmacéutica según la invención, se seleccionan del grupo que consiste en talco y dióxido de silicio coloidal (por ejemplo, Aerosil™ 200 Phama (Evonik)).

10 Es preferido que los excipientes, en particular los diluyentes (uno o más), tal como manitol, tengan un tamaño de partícula en el intervalo de 1 a 500 µm. Un tamaño de partícula de 25 a 160 µm es preferido en los procedimientos de granulación. Un tamaño de partícula de 180 a 500 µm es preferido en los procedimientos de compresión directa. El tamaño de partícula se analiza preferiblemente por tamizado. Preferiblemente al menos el 80 %, más preferiblemente al menos el 90 %, lo más preferiblemente al menos el 95 % en peso de las partículas están en el intervalo dado.

15 De acuerdo con la presente invención la composición farmacéutica comprende dos ingredientes farmacéuticos activos que son linagliptina y un derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente y se define más adelante, en particular linagliptina y el compuesto (I.3).

20 Sorprendentemente se puede observar que un derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I), en particular el compuesto (I.3), aunque tiene un resto glucopiranosilo con grupos hidroxilo libres, es compatible con la linagliptina, esto es, la linagliptina asociada con el derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo no muestra degradación o muestra solamente una degradación marginal.

25 Una composición farmacéutica preferida de acuerdo con la invención comprende linagliptina y el compuesto (I.3) como los dos ingredientes farmacéuticos activos. Preferiblemente la composición farmacéutica o la forma de dosificación farmacéutica comprenden linagliptina y el compuesto (I.3) donde al menos el 50 % en peso del compuesto (I.3) está en su forma cristalina (I.3X) como se ha definido anteriormente. Más preferiblemente en dicha composición farmacéutica o forma de dosificación farmacéutica, al menos el 80 % en peso, aún más preferiblemente al menos el 90 % en peso del compuesto (I.3) está en su forma cristalina (I.3X) como se ha definido anteriormente. Preferiblemente la composición farmacéutica o la forma de dosificación farmacéutica comprende linagliptina en una o más de las formas cristalinas, en particular los polimorfos A y B, como se describe en el documento WO 2007/128721.

30 Una composición farmacéutica preferida de acuerdo con la invención comprende uno o más diluyentes, uno o más aglutinantes y uno o más disgregantes. Una composición farmacéutica incluso más preferida de acuerdo con la invención de la presente invención comprende uno o más diluyentes, uno o más aglutinantes, uno o más disgregantes y uno o más lubricantes. Preferiblemente dicha composición comprende uno o dos diluyentes. Aún más preferiblemente dicha composición comprende uno o dos diluyentes y un aglutinante. Aún más preferiblemente dicha composición comprende uno o dos diluyentes, un aglutinante y un disgregante. Aún más preferiblemente dicha composición comprende uno o dos diluyentes, un aglutinante y al menos dos disgregantes. Aún más preferiblemente dicha composición comprende uno o dos diluyentes, uno o dos aglutinantes y al menos dos disgregantes. Aún más preferiblemente dicha composición comprende uno o dos diluyentes, uno o dos aglutinantes, al menos dos disgregantes y un lubricante. Aún más preferiblemente dicha composición comprende uno o dos diluyentes, uno o dos aglutinantes, al menos dos disgregantes y dos lubricantes. Aún más preferiblemente dicha composición comprende uno o dos diluyentes, uno o dos aglutinantes, tres disgregantes y dos lubricantes. Además, la composición puede comprender adicionalmente al menos un deslizante. Los diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes y deslizantes preferidos se han descrito antes y se describen de aquí en adelante.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende preferiblemente

50	0,5-25 %	ingrediente o ingredientes farmacéuticos activos,
	40-88 %	uno o más diluyentes,
	0,5-20 %	uno o más aglutinantes,
	0,5-20 %	uno o más disgregantes,

donde los porcentajes están en peso de la composición total.

Los siguientes intervalos son aún más preferidos:

1-20 %	ingrediente o ingredientes farmacéuticos activos,
--------	---

ES 2 606 050 T3

50-75 %	uno o más diluyentes,
1-15 %	uno o más aglutinantes,
1-15 %	uno o más disgregantes,

donde los porcentajes están en peso de la composición total.

- 5 Adicionalmente dicha composición farmacéutica puede comprender uno o más lubricantes en un intervalo de 0,1-15 % en peso de la composición total.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende preferiblemente

0,5-25 %	ingrediente o ingredientes farmacéuticos activos,
40-88 %	uno o más diluyentes,
10 0,5-20 %	uno o más aglutinantes,
0,5-20 %	uno o más disgregantes,
0,1-15%	uno o más lubricantes,

donde los porcentajes están en peso de la composición total.

- 15 En las composiciones farmacéuticas anteriores el diluyente preferido es manitol, el aglutinante preferido es copovidona y los disgregantes preferidos se seleccionan de almidón de maíz y crospovidona. Lubricantes preferidos se seleccionan de estearato de magnesio y talco. En el caso en que la composición farmacéutica comprende un segundo diluyente, el almidón pregelatinizado es preferido. El almidón pregelatinizado tiene propiedades aglutinantes y disgregantes adicionales.

- 20 Por tanto las composiciones farmacéuticas preferidas de acuerdo con la invención se caracterizan por la siguiente composición:

1-20 %	ingredientes farmacéuticos activos,
50-75 %	manitol,
2-4 %	copovidona,
8-12 %	almidón de maíz,

- 25 donde los porcentajes están en peso de la composición total.

Otras composiciones farmacéuticas preferidas de acuerdo con la invención se caracterizan por la siguiente composición:

1-20 %	ingredientes farmacéuticos activos,
50-75 %	manitol,
30 0-15 %	almidón pregelatinizado,
2-4 %	copovidona,
8-12 %	almidón de maíz,
0-2 %	crospovidona,

donde los porcentajes están en peso de la composición total.

- 35 Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas arriba descritas comprenden adicionalmente un lubricante. El lubricante es preferiblemente estearato de magnesio en una cantidad de 0,5-2 % en peso de la composición total.

- 40 Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas arriba descritas comprenden adicionalmente al menos dos lubricantes. El primer lubricante es preferiblemente estearato de magnesio en una cantidad de 0,5-2 % en peso de la composición total. El segundo lubricante es preferiblemente talco en una cantidad de 0,5-10% en peso de la composición total.

Por lo tanto, composiciones farmacéuticas preferidas de acuerdo con la invención se caracterizan por la siguiente composición:

	1-20 %	ingredientes farmacéuticos activos,
	50-75 %	manitol,
	0-15 %	almidón pregelatinizado,
	2-4 %	copovidona,
5	8-12 %	almidón de maíz,
	0-2 %	crospovidona,
	0,5-2%	estearato de magnesio,

donde los porcentajes están en peso de la composición total.

10 Otras composiciones farmacéuticas preferidas de acuerdo con la invención se caracterizan por la siguiente composición:

	1-20 %	ingredientes farmacéuticos activos,
	50-75 %	manitol,
	0-15 %	almidón pregelatinizado,
	2-4 %	copovidona,
15	8-12 %	almidón de maíz,
	0-2 %	crospovidona,
	0,5-2%	estearato de magnesio,
	0,5-10%	talco,

donde los porcentajes están en peso de la composición total.

20 La composición farmacéutica según la invención puede comprender adicionalmente uno o más agentes enmascaradores del sabor, por ejemplo edulcorantes o aromatizantes, y pigmentos.

La composición farmacéutica según la invención puede comprender adicionalmente uno o más recubrimientos. Se prefieren recubrimientos no funcionales.

25 Las composiciones farmacéuticas según la invención son composiciones farmacéuticas sólidas, en particular destinadas a la administración oral. Una forma de dosificación farmacéutica según la presente invención que comprende una composición farmacéutica según la presente invención es preferiblemente una forma de dosificación farmacéutica sólida, en particular para administración oral. Son ejemplos una cápsula, un comprimido, por ejemplo un comprimido recubierto con película, o un granulado.

30 Una forma de dosificación farmacéutica según la invención, por ejemplo una cápsula o un comprimido, comprende dos ingredientes farmacéuticos activos que son linagliptina y un derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente y se define más adelante, en particular linagliptina y el compuesto (I.3). El comprimido puede ser un comprimido de una capa en el que los dos ingredientes farmacéuticos activos están presentes en la capa única. Alternativamente el comprimido puede ser un comprimido de dos capas en el que uno de los dos ingredientes farmacéuticos activos está presente en una primera capa y el otro ingrediente farmacéutico activo está presente en una segunda capa. Alternativamente la formulación puede ser un comprimido recubierto con película en el que uno de los dos ingredientes farmacéuticos activos está presente en el núcleo del comprimido y el otro ingrediente farmacéutico activo está presente en la capa de recubrimiento de película. Alternativamente el comprimido puede ser un comprimido de tres capas en el que las dos capas que contienen sólo un ingrediente farmacéutico activo están separadas por una tercera capa que no contiene ningún ingrediente farmacéutico activo. Alternativamente el comprimido puede ser un comprimido recubierto a presión, esto es, un comprimido en el que un ingrediente farmacéutico activo está contenido en pequeños comprimidos, por ejemplo con un diámetro de 2-6 mm, y el otro ingrediente farmacéutico activo está contenido en una segunda granulación o mezcla y se comprime junto con un comprimido pequeño hasta un comprimido grande recubierto a presión. Todos los tipos de los comprimidos mencionados pueden ser no recubiertos o pueden tener uno o más recubrimientos, en particular recubrimientos con película. Se prefieren recubrimientos no funcionales.

45 Se apreciará que la cantidad de los ingredientes farmacéuticos activos, uno o más, según esta invención, a ser administrada al paciente y necesaria para uso en el tratamiento o profilaxis de acuerdo con la presente invención variará según la vía de administración, la naturaleza y la gravedad de la afección para la que se requiere el

tratamiento o profilaxis, la edad, el peso y estado del paciente, la medicación concomitante y dependerá finalmente del criterio del médico. En general, sin embargo, una cantidad preferida es aquella que por la administración de la forma de dosificación farmacéutica mejore el control glucémico en el paciente a ser tratado.

5 A continuación se describen los intervalos preferidos de la cantidad de linagliptina y de derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo a ser empleados en la forma de dosificación farmacéutica según esta invención. Estos intervalos se refieren a las cantidades a administrar al día con respecto a un paciente adulto, en particular a un ser humano, por ejemplo de aproximadamente 70 kg de peso corporal, y se puede adaptar en consecuencia con respecto a la administración 2, 3, 4 o más veces al día y con respecto a otras vías de administración y con respecto a la edad del paciente. Los intervalos de la dosificación y cantidades se calculan para cada ingrediente activo individual.

10 Una forma de dosificación farmacéutica preferida de acuerdo con la invención contiene linagliptina en una cantidad terapéuticamente eficaz y el derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo (en particular el compuesto (I.3)) en una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad de linagliptina es 5 mg. La cantidad del derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo (en particular el compuesto (I.3)) es 10 o 25 mg.

15 Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene por ejemplo una combinación de dosificaciones seleccionada de las realizaciones que se indican en la siguiente tabla:

Realización	Cantidad de linagliptina	Cantidad del derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo, en particular del compuesto (I.3)
E2.1	5 mg	10 mg
E2.2	5 mg	25 mg

20 Un comprimido según la invención puede estar recubierto con película. Típicamente una cubierta de película representa 2-5 % en peso de la composición total y comprende preferiblemente un agente formador de película, un plastificante, un deslizante y opcionalmente uno o más pigmentos. Un ejemplo de composición de recubrimiento puede comprender hidroxipropilmetil-celulosa (HPMC), polietilenglicol (PEG), talco, dióxido de titanio y opcionalmente óxido de hierro, incluyendo óxido de hierro rojo y/o amarillo. Una composición de recubrimiento ejemplar puede comprender hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polietilenglicol (PEG), talco, dióxido de titanio, manitol y, opcionalmente, óxido de hierro, incluido óxido de hierro rojo y/o amarillo.

25 La forma de dosificación farmacéutica según la invención preferiblemente tiene propiedades de disolución tales que después de 45 minutos para cada uno de los ingredientes farmacéuticos activos (uno o dos), se disuelve al menos el 75 %, aún más preferiblemente al menos el 90 % en peso de los respectivos ingredientes farmacéuticos activos. En una realización más preferida después de 30 minutos para cada uno de los ingredientes farmacéuticos activos (uno o dos), se disuelve al menos el 75 %, aún más preferiblemente al menos el 90 %, en peso, de los respectivos ingredientes farmacéuticos activos. En la realización más preferida después de 15 minutos para cada uno de los
30 ingredientes farmacéuticos activos (uno o dos), se disuelve al menos el 75 %, aún más preferiblemente al menos el 90 %, en peso, de los respectivos ingredientes farmacéuticos activos. Las propiedades de disolución se pueden determinar en un ensayo de disolución estándar, por ejemplo como se describe en las farmacopeas, tales como la USP31-NF26 S2, capítulo 711 (disolución). Un ensayo preferido se describe en la sección experimental.

35 La forma de dosificación farmacéutica según la invención preferiblemente tiene tales propiedades de disgregación que en 40 minutos, más preferiblemente en 30 minutos, aún más preferiblemente en 20 minutos, lo más preferiblemente en 15 minutos, se disgrega la forma de dosificación farmacéutica. Las propiedades de disgregación se pueden determinar por un ensayo de disgregación estándar, por ejemplo como se describe en las farmacopeas, tales como la USP31-NF26 S2, capítulo 701 (disgregación). Un ensayo preferido se describe en la sección experimental.

40 La forma de dosificación farmacéutica según la invención preferiblemente tiene una alta uniformidad de contenido, preferiblemente dentro de un intervalo de 85 a 115 %, más preferiblemente de 90 a 110 %, aún más preferiblemente de 95 a 105 % en peso con respecto a cada uno de los ingredientes farmacéuticos activos (uno o dos). La uniformidad de contenido se puede determinar en un ensayo estándar utilizando por ejemplo 30 formas farmacéuticas seleccionadas aleatoriamente, por ejemplo como se describe en las farmacopeas tales como la
45 USP31-NF26 S2, capítulo 905 (uniformidad de dosis).

Una forma de dosificación farmacéutica según esta invención, tal como un comprimido, una cápsula o un comprimido recubierto con película, se puede preparar por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

50 Los métodos preferidos de fabricación de comprimidos son la compresión de la composición farmacéutica en la forma de un polvo, esto es, compresión directa, o la compresión de la composición farmacéutica en la forma de gránulos, y si es necesario con excipientes adicionales.

Los gránulos de la composición farmacéutica según la invención se pueden preparar por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Los métodos preferidos para la granulación de los ingredientes activos, uno o más, junto con los excipientes, incluyen granulación húmeda, por ejemplo granulación húmeda de alto cizallamiento o granulación húmeda en lecho fluido, y granulación seca, llamada también compactación en rodillos.

5 En un procedimiento preferido de granulación húmeda el líquido de granulación es el disolvente o mezcla de disolventes o una preparación de uno o más aglutinantes en un disolvente o mezcla de disolventes. Aglutinantes adecuados se han descrito anteriormente en esta memoria. Un ejemplo es la copovidona. Disolventes adecuados son por ejemplo agua, etanol, metanol, isopropanol, acetona, preferiblemente agua purificada, incluyendo sus mezclas. El disolvente es un componente volátil, que no permanece en el producto final. Los ingredientes activos
10 (uno o más) y los otros excipientes, en particular los diluyentes (uno o más), opcionalmente los aglutinantes (uno o más) y opcionalmente los disgregantes (uno o más), usualmente con excepción del lubricante, se premezclan y granulan con el líquido de granulación, utilizando, por ejemplo, un granulador de alto cizallamiento. La etapa de granulación húmeda usualmente va seguida de una o más etapas de secado y tamizado. Se inserta una etapa opcional de tamizado húmedo, seguida por secado y tamizado en seco de los gránulos. Por ejemplo se puede
15 utilizar para el secado un secador de lecho fluido.

El procedimiento para la preparación de acuerdo con esta invención se caracteriza, preferiblemente, por un proceso de granulación, en el que el primer y el segundo ingredientes farmacéuticos activos se granulan junto con uno o más diluyentes, uno o más aglutinantes y uno o más disgregantes.

20 El procedimiento para la preparación de acuerdo con esta invención se caracteriza, preferiblemente, por al menos dos procesos de granulación, en el que en un proceso de granulación el primer ingrediente farmacéutico activo se granula junto con uno o más diluyentes, uno o más aglutinantes y uno o más disgregantes, y en otro proceso de granulación el segundo ingrediente farmacéutico activo se granula junto con uno o más diluyentes, uno o más aglutinantes y uno o más disgregantes.

25 Preferiblemente, en los procesos anteriores el granulado obtenido mediante uno o más procesos de granulación se mezcla opcionalmente con uno o más disgregantes adicionales y se mezcla con uno o más lubricantes.

Los gránulos secos se tamizan a través de un tamiz apropiado. Después de la adición de los otros excipientes, en particular uno o más disgregantes y el deslizante y, opcionalmente, el lubricante talco, con excepción del lubricante, en particular estearato de magnesio, se amasa la mezcla en una amasadora adecuada, por ejemplo una amasadora de caída libre, seguida por adición de uno o más lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, y amasado final en
30 la amasadora.

Por tanto un ejemplo de procedimiento de granulación húmeda para la preparación de gránulos que comprende la composición farmacéutica según la presente invención, comprende

- a. opcionalmente disolver los aglutinantes, uno o más, en un disolvente o mezcla de disolventes tal como agua purificada a temperatura ambiente para producir un líquido de granulación;
- 35 b. mezclar los ingredientes farmacéuticos activos (uno o más), los diluyentes (uno o más), opcionalmente los aglutinantes (uno o más), y opcionalmente los disgregantes (uno o más), en un mezclador adecuado, para producir una pre-mezcla;
- c. humedecer la pre-mezcla con el líquido de granulación y seguidamente granular la pre-mezcla humedecida, por ejemplo en un mezclador de alto cizallamiento;
- 40 d. opcionalmente tamizar la pre-mezcla granulada a través de un tamiz con un tamaño de malla de al menos 1,0 mm y preferiblemente de 3 mm;
- e. secar el granulado a una temperatura de entrada del aire de aproximadamente 40-75 °C y preferiblemente 55-65 °C por ejemplo en un secador de lecho fluido hasta que se obtenga el valor de pérdida por desecación deseado en el intervalo de 1-5 %;
- 45 f. deshacer los terrones del granulado seco, por ejemplo tamizando a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,6 mm-1,6 mm, preferiblemente 1,0 mm; y
- g. añadir preferiblemente lubricante o lubricantes tamizados al granulado para la mezcla final por ejemplo en un mezclador cúbico.

50 En un procedimiento alternativo parte de los excipientes tales como parte de los disgregantes, uno o más, por ejemplo almidón de maíz, o un disgregante adicional, por ejemplo crospovidona, y/o los diluyentes, uno o más, por ejemplo almidón pregelatinizado, se pueden añadir extragranuladamente antes del mezclado de la etapa g.

En otra versión alternativa del procedimiento, el granulado producido en las etapas a a e se produce en un procedimiento de granulación de alto cizallamiento en un solo recipiente y posteriormente se seca en un granulador con un solo recipiente. Por tanto un aspecto de la presente invención se refiere a gránulos que comprenden la

composición farmacéutica de esta invención.

Un ejemplo de procedimiento de granulación seca para la preparación de los gránulos que comprenden la composición farmacéutica según la presente invención, comprende

- 5 (1) mezclar los ingredientes farmacéuticos activos, uno o dos, con todos los excipientes o con una porción de los mismos en un mezclador;
- (2) compactar la mezcla de la etapa (1) en un compactador de rodillos adecuado;
- (3) reducir las cintas obtenidas durante la etapa (2) a pequeños gránulos mediante unas etapas de trituración o tamizado adecuadas;
- 10 (4) opcionalmente mezclar los gránulos de la etapa (3) con el resto de los excipientes en un mezclador para obtener la mezcla final;
- (5) comprimir los gránulos de la etapa (3) o la mezcla final de la etapa (4) comprimiéndola en una máquina de comprimir adecuada para producir los núcleos de los comprimidos;
- (6) opcionalmente recubrir con película los núcleos de los comprimidos de la etapa (5) con una cubierta no funcional.

15 Los gránulos de acuerdo con la invención de esta invención comprenden dos ingredientes farmacéuticos activos que son linagliptina y un derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente y se define más adelante, en particular linagliptina y el compuesto (I.3).

20 Un tamaño preferido de los gránulos está en el intervalo de 25 a 800 μm , aún más preferiblemente de 40 μm a 500 μm . Preferiblemente el tamaño se mide por análisis granulométrico, por ejemplo con un tamizador sónico. Preferiblemente al menos el 80 %, más preferiblemente al menos el 90 %, lo más preferiblemente al menos el 95 % en peso de los gránulos están en el intervalo dado.

Para la preparación de cápsulas los gránulos o la mezcla final por ejemplo como se ha descrito antes en las etapas (f.) y (g.) se llenan después en cápsulas.

25 Para la preparación de cápsulas de acuerdo con la invención, se pueden usar los gránulos de acuerdo con la invención, esto es, los gránulos que comprenden los dos ingredientes farmacéuticos activos. Alternativamente, se pueden usar los gránulos que comprenden linagliptina como el único ingrediente farmacéutico activo, y los gránulos que comprenden el derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente y se define más adelante, en particular el compuesto (I.3).

30 Para la preparación de comprimidos o núcleos de comprimidos, los gránulos o la mezcla final, por ejemplo de la etapa anterior (g.) se comprimen adicionalmente en comprimidos del peso teórico del núcleo del comprimido con tamaño apropiado y resistencia al aplastamiento, utilizando una máquina de comprimir adecuada. La mezcla final comprende gránulos según la invención y uno o más lubricantes y opcionalmente uno o más disgregantes y uno o más deslizantes opcionales. Uno de tales disgregantes adicionales es crospovidona por ejemplo.

35 Para la preparación de comprimidos de una capa de acuerdo con la invención, se pueden usar, esto es, gránulos que comprenden los dos ingredientes farmacéuticos activos. Alternativamente, se pueden usar gránulos que contienen linagliptina como el único ingrediente farmacéutico activo, y los gránulos que contienen el derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente y se define más adelante, en particular el compuesto (I.3).

40 Para la preparación de comprimidos de dos capas de acuerdo con la invención, se pueden usar gránulos que comprenden linagliptina como el único ingrediente farmacéutico activo, en una primera capa y se pueden usar los gránulos que contienen el derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente y se define más adelante, en particular el compuesto (I.3), en la segunda capa.

Un comprimido, por ejemplo un comprimido de una capa, de acuerdo con la invención comprende preferiblemente

- | | | |
|----|----------|---|
| 45 | 0,5-25 % | ingrediente o ingredientes farmacéuticos activos, |
| | 40-88 % | uno o más diluyentes, |
| | 0,5-20 % | uno o más aglutinantes, |
| | 0,5-20 % | uno o más disgregantes, |
| | 0,1-15 % | uno o más lubricantes, |

donde los porcentajes están en peso de la composición total.

ES 2 606 050 T3

Los siguientes intervalos son aún más preferidos:

	0,5-20 %	ingrediente o ingredientes farmacéuticos activos,
	50-75 %	uno o más diluyentes,
	1-15 %	uno o más aglutinantes,
5	1-15 %	uno o más disgregantes,
	0,5-10 %	uno o más lubricantes,

donde los porcentajes están en peso de la composición total.

Además, son preferidos los siguientes excipientes e intervalos:

	0,5-20 %	ingrediente o ingredientes farmacéuticos activos,
10	50-75 %	manitol (por ejemplo, Pearlitol 50C, Roquette),
	0-15 %	almidón pregelatinizado (por ejemplo, almidón de maíz 1500 INT (Colorcon)),
	2-4 %	copovidona (por ejemplo, polividona VA 64 INT (BASF)),
	8-12 %	almidón de maíz (por ejemplo, almidón de maíz sin secar (Roquette)),
	0,5-2 %	estearato de magnesio (por ejemplo, HyQual, (Mallinckrodt)),

15 donde los porcentajes están en peso de la composición total. Se puede usar un disgregante adicional, por ejemplo crospovidona, en una cantidad de 0 a 2 % en peso de la composición total, en particular en los casos en que se obtiene un peso más alto del comprimido, tal como en los comprimidos de una capa que se preparan con dos tipos de gránulos (uno para cada uno de los ingredientes activos) o en los comprimidos de dos capas como se han descrito antes.

20 Además, son preferidos los siguientes excipientes e intervalos:

	0,5-20 %	ingredientes farmacéuticos activos,
	50-75 %	manitol (por ejemplo, Pearlitol 50C, Roquette),
	0-15 %	almidón pregelatinizado (por ejemplo, almidón de maíz 1500 INT (Colorcon)),
	2-4 %	copovidona (por ejemplo, polividona VA 64 INT (BASF)),
25	8-12 %	almidón de maíz (por ejemplo, almidón de maíz sin secar (Roquette)),
	0-2%	crospovidona (Kollidon™ CL-SF, (BASF))
	0,5-2 %	estearato de magnesio (por ejemplo, HyQual, (Mallinckrodt)),
	0-10%	talco (Talc, (Luzenac)),

donde los porcentajes están en peso de la composición total.

30 Para reducir la cantidad requerida de lubricante en los comprimidos es una opción utilizar un sistema de lubricación externa.

35 Para la preparación de los comprimidos recubiertos con película, se prepara una suspensión de recubrimiento y los núcleos de los comprimidos se recubren con la suspensión de recubrimiento hasta una ganancia de peso de aproximadamente 2-5 %, preferiblemente aproximadamente 3 %, utilizando un equipo estándar de recubrimiento con película. El disolvente del recubrimiento con película es un componente volátil, que no permanece en el producto final. En una realización alternativa el recubrimiento con película puede comprender uno de los dos ingredientes farmacéuticos activos.

Alternativamente, los comprimidos según la invención se pueden preparar por compresión directa. Un procedimiento adecuado de compresión directa comprende las siguientes etapas:

- 40 (1) Premezclar los ingredientes activos, uno o dos, y la porción principal de los excipientes en un mezclador para obtener una pre-mezcla;
- (2) opcionalmente tamizar en seco la premezcla a través de un tamiz con el fin de segregar las partículas

cohesivas y mejorar la uniformidad de contenido;

(3) mezclar la premezcla de la etapa (1) o (2) en un mezclador, opcionalmente mediante la adición del resto de los excipientes a la mezcla y continuar el mezclado;

5 (4) comprimir la mezcla final de la etapa (3) comprimiéndola en una máquina de comprimir adecuada para producir los núcleos de los comprimidos;

(5) opcionalmente recubrir con película los núcleos de los comprimidos de la etapa (4) con una cubierta no funcional.

10 Las composiciones y formas farmacéuticas, en particular comprimidos o cápsulas, de acuerdo con esta invención se pueden envasar utilizando materiales de envasado conocidos tales como blísters de PVC, blísters de PVDC, blísters de PVC/PVDC o un material de envasado resistente a la humedad tal como envases blísters de hoja de aluminio, blísters de alu/alu, blísters de polímeros transparentes u opacos con bolsa, tubos de polipropileno, botellas de vidrio, botellas de PP y botellas de HDPE que contienen opcionalmente una característica resistente a los niños (por ejemplo con un cierre de presión y giro) o pueden ser seguros contra manipulaciones. El material de envasado primario puede comprender un desecante tal como un tamiz molecular o gel de sílice para mejorar la estabilidad química del o de los ingredientes farmacéuticos activos. Se pueden utilizar envases opacos tales como materiales blíster de color, tubos, botellas de vidrio de color pardo o similares para prolongar la duración del o de los ingredientes farmacéuticos activos mediante reducción de la fotodegradación. Un artículo para distribución puede comprender la composición o forma de dosificación farmacéutica envasada en un material de envasado según se describe aquí antes en esta memoria y una etiqueta o inserto del envase, que se refieren a instrucciones habitualmente incluidas en envases comerciales de productos terapéuticos que pueden contener información sobre las indicaciones, el uso, la dosis, la administración, contraindicaciones y/o advertencias respecto al uso de productos terapéuticos de este tipo. En una realización, la etiqueta o inserto del envase indica que la composición se puede utilizar para cualquiera de los fines descritos en esta memoria.

25 Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas según esta invención presentan efectos ventajosos en el tratamiento y prevención de las enfermedades y condiciones que se han descrito anteriormente, en comparación con las monoterapias antidiabéticas. Pueden verse efectos ventajosos, por ejemplo, con respecto a la eficacia, concentración de dosificación, frecuencia de dosificación, propiedades farmacodinámicas, propiedades farmacocinéticas, menos efectos adversos, conveniencia, cumplimiento del tratamiento, etc.

30 Una composición farmacéutica y una forma de dosificación farmacéutica según esta invención mejoran significativamente el control glucémico, en particular en pacientes como se describe de aquí en adelante, comparada con una monoterapia que utiliza o un inhibidor de SGLT2 o un inhibidor de DPP IV solo o con una monoterapia de metformina. El mejor control glucémico se determina como una mayor disminución de la glucosa sanguínea y una mayor reducción de HbA1c. Con la monoterapia de un paciente, en particular en pacientes como los anteriormente descritos, normalmente el control glucémico no sigue mejorando significativamente por una administración del fármaco por encima de determinada dosis máxima. Además, un tratamiento a largo plazo usando una dosis máxima puede ser indeseable en vista de los posibles efectos secundarios. Por tanto, no se puede conseguir un control glucémico satisfactorio en todos los pacientes mediante una monoterapia que utiliza o un inhibidor de SGLT2 o un inhibidor de DPP IV solo u otro fármaco antidiabético, tal como metformina. En dichos pacientes, puede continuar la progresión de la diabetes mellitus y pueden surgir complicaciones asociadas con la diabetes mellitus, tales como complicaciones macrovasculares. La composición farmacéutica y forma de dosificación farmacéutica así como los métodos según la presente invención, permiten una reducción del valor de HbA1c hasta un intervalo objetivo deseado, por ejemplo < 7 % y preferiblemente < 6,5 %, para un mayor número de pacientes y durante un tiempo más largo de tratamiento terapéutico comparado con una monoterapia antidiabética.

45 La composición farmacéutica y la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención permiten una terapia bien tolerable para el paciente y un mejor cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes.

50 Una monoterapia que utiliza un inhibidor de DPP IV no es independiente de la capacidad secretora de insulina ni de la sensibilidad a la insulina de un paciente. Por otra parte, un tratamiento con la administración de un inhibidor de SGLT2 no depende de la capacidad de secreción de insulina ni de la sensibilidad a la insulina del paciente. Por tanto, cualquier paciente independientemente de los niveles predominantes de insulina o de la resistencia a la insulina y/o de la hiperinsulinemia se puede beneficiar de una terapia que utiliza una composición farmacéutica y una combinación de formas farmacéuticas según esta invención. Independientemente de sus niveles predominantes de insulina o de su resistencia a la insulina o de la hiperinsulinemia, estos pacientes pueden ser tratados con una composición farmacéutica y una forma de dosificación farmacéutica debido a la administración combinada o alternada del inhibidor de SGLT2.

55 La linagliptina según la presente invención es capaz— mediante el aumento de los niveles activos de GLP-1 - de reducir la secreción de glucagón en un paciente. Por tanto, esto limitará la producción de glucosa hepática. Además, los niveles de GLP-1 activo elevados producidos por la linagliptina tienen efectos beneficiosos en la regeneración y la neogénesis de las células beta. Todas estas características hacen a una composición farmacéutica y una forma

de dosificación farmacéutica bastante útiles y terapéuticamente relevantes.

5 Cuando esta invención se refiere a pacientes que requieren tratamiento o prevención, se refiere principalmente al tratamiento y la prevención en seres humanos, pero la composición farmacéutica también se puede utilizar de igual manera en medicina veterinaria en mamíferos. En el ámbito de esta invención los pacientes adultos son
 10 preferiblemente seres humanos de 18 años de edad o mayores. También en el alcance de esta invención, los pacientes son seres humanos adolescentes, es decir seres humanos de 10 a 17 años de edad, preferiblemente de 13 a 17 años. Se asume que en una población adolescente con la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención se puede observar una muy buena disminución de HbA1c y una muy buena disminución de la glucosa en plasma en ayunas. Además, se asume que en una población adolescente, en particular en pacientes de sobrepeso y/u obesos, se puede observar una acusada pérdida de peso.

15 Como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, por la administración de una composición farmacéutica y una forma de dosificación farmacéutica y en particular en vista de la alta actividad inhibidora de SGLT2 del derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo de la misma, se excreta el exceso de glucosa sanguínea a través de la orina del paciente, de manera que no se produce un aumento de peso o incluso se puede producir una reducción del peso corporal. Por lo tanto, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención es ventajosamente adecuado en los pacientes que necesitan dicho tratamiento o profilaxis, que han sido diagnosticados de uno o más trastornos seleccionados del grupo que consiste en sobrepeso y obesidad, en particular obesidad de clase I, obesidad de clase II, obesidad de clase III, obesidad visceral y obesidad abdominal. En adición un tratamiento o profilaxis según esta invención es ventajosamente adecuado en los pacientes en que un aumento de peso está contraindicado.

20 La composición farmacéutica y la forma de dosificación farmacéutica según esta invención presentan una muy buena eficacia con respecto al control glucémico, en particular en vista de una reducción de glucosa en plasma en ayunas, glucosa en plasma posprandial y/o hemoglobina glicosilada (HbA1c). Administrando la forma de dosificación farmacéutica según esta invención, se puede lograr una reducción de HbA1c igual o mayor que preferiblemente 1,0 %
 25 %, más preferiblemente igual o mayor que 2,0 %, aún más preferiblemente igual o mayor que 3,0 % y la reducción se encuentra, en particular en el intervalo de 1,0 % a 3,0 %.

Además, el método y/o uso de acuerdo con esta invención es aplicable ventajosamente en los pacientes que presentan uno, dos o más de los siguientes trastornos:

- 30 (a) una concentración de glucosa sanguínea o de glucosa sérica en ayunas mayor que 100 mg/dl, en particular mayor que 125 mg/dl;
- (b) una concentración de glucosa plasmática posprandial igual o mayor que 140 mg/dl;
- (c) un valor de HbA1c igual o mayor que 6,5 %, en particular igual o mayor que 7,0 %, especialmente igual o mayor que 7,5 %, aún más particularmente igual o mayor que 8,0 %.

35 La presente invención también describe el uso de la composición farmacéutica o de la forma de dosificación farmacéutica para mejorar el control glucémico en pacientes que tienen diabetes tipo 2 o que muestran los primeros signos de pre-diabetes. Por tanto, la invención incluye también la prevención de la diabetes. Por tanto si se usa la forma de dosificación farmacéutica según esta invención para mejorar el control glucémico tan pronto como se presenta uno de los signos mencionados de pre-diabetes, la aparición de la diabetes mellitus tipo 2 manifiesta se puede retrasar o prevenir.

40 Además, la composición farmacéutica y la forma de dosificación farmacéutica según esta invención son particularmente adecuadas en el tratamiento de pacientes con dependencia a la insulina, esto es, en pacientes que son tratados o que deberían ser tratados o que necesitan tratamiento con una insulina o un derivado de insulina o un sustituto de insulina o una formulación que comprende una insulina o un derivado o sustituto de la misma. Estos pacientes incluyen pacientes con diabetes de tipo 2 y pacientes con diabetes de tipo 1.

45 Por lo tanto, de acuerdo con una realización preferida de la presente invención se proporciona la forma de dosificación farmacéutica para uso en un método para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c en un paciente que lo necesita, al que se le ha diagnosticado alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), alteración de glucosa sanguínea en ayunas (IFG) con resistencia a la insulina, con síndrome metabólico y/o con diabetes mellitus de tipo 2
 50 o de tipo 1, caracterizado porque se administran al paciente la forma de dosificación farmacéutica como se ha definido anteriormente y como se define más adelante en la presente memoria.

Según otra realización preferida de la presente invención, se proporciona la forma de dosificación farmacéutica para uso en un método para mejorar el control glucémico en pacientes, en particular en pacientes adultos, con diabetes mellitus tipo 2 como un adjunto a la dieta y al ejercicio.

55 Se puede descubrir que cuando se utiliza la forma de dosificación farmacéutica según esta invención, se puede lograr una mejora del control glucémico incluso en aquellos pacientes que tienen un control glucémico insuficiente,

en particular a pesar de un tratamiento con un fármaco antidiabético, por ejemplo, a pesar de una dosis máxima recomendada o tolerada de una monoterapia oral con metformina, un inhibidor de SGLT2 o un inhibidor de DPPIV. Una dosis máxima recomendada con respecto a la metformina es por ejemplo 2000 mg al día o 850 mg tres veces al día o cualquier equivalente de la misma. Una dosis máxima recomendada con respecto a un inhibidor de SGLT2 según esta invención, en particular con respecto al compuesto (I.3), es por ejemplo 100 mg, preferiblemente 50 mg o incluso 25 mg una vez al día o cualquier equivalente de la misma. Una dosis máxima recomendada con respecto a la linagliptina es por ejemplo 10 mg, preferiblemente 5 mg tres veces al día o cualquier equivalente de la misma.

Por tanto, el método y/o uso de acuerdo con esta invención, es aplicable ventajosamente en los pacientes que presentan uno, dos o más de los siguientes trastornos:

- 10 (a) insuficiente control glucémico con dieta y ejercicio solo;
- (b) insuficiente control glucémico a pesar de la monoterapia oral con metformina, en particular a pesar de la monoterapia oral a una dosis máxima recomendada o tolerada de metformina;
- (c) insuficiente control glucémico a pesar de la monoterapia oral con otro agente antidiabético, en particular a pesar de la monoterapia oral a una dosis máxima recomendada o tolerada del otro agente antidiabético;
- 15 (d) insuficiente control glucémico a pesar de la monoterapia oral con el inhibidor de SGLT2, en particular a pesar de la monoterapia oral a una dosis máxima recomendada o tolerada del inhibidor de SGLT2;
- (e) insuficiente control glucémico a pesar de la monoterapia oral con el inhibidor de DPPIV, en particular a pesar de la monoterapia oral a una dosis máxima recomendada o tolerada del inhibidor de DPPIV.

La reducción del nivel sanguíneo de glucosa por medio de la administración de un derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo de acuerdo con esta invención, es independiente de la insulina. Por lo tanto, una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento de pacientes a los que se les han diagnosticado una o más de las siguientes afecciones

- resistencia a la insulina,
- hiperinsulinemia,
- 25 - prediabetes,
- diabetes mellitus de tipo 2, en particular que tengan diabetes mellitus de tipo 2 en estadio avanzado.
- diabetes mellitus de tipo 1.

Además, una composición farmacéutica y una forma de dosificación farmacéutica según esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento de pacientes que han sido diagnosticados de uno o más de los siguientes trastornos

- (a) obesidad (incluyendo obesidad de clase I, II y/o III), obesidad visceral y/u obesidad abdominal,
- (b) nivel de triglicéridos sanguíneos ≥ 150 mg/dl,
- (c) nivel de colesterol HDL sanguíneo < 40 mg/dl en pacientes de sexo femenino, y < 50 mg/dl en pacientes de sexo masculino,
- 35 (d) una presión sanguínea sistólica ≥ 130 mm Hg, y una presión sanguínea diastólica ≥ 85 mm Hg,
- (e) un nivel de glucosa sanguínea en ayunas ≥ 100 mg/dl.

Se supone que los pacientes a los que se les ha diagnosticado alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico, tienen un riesgo mayor de desarrollar una enfermedad cardiovascular tal como, por ejemplo, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, insuficiencia cardíaca o acontecimientos tromboembólicos. Un control glucémico según esta invención puede producir una reducción de los riesgos cardiovasculares.

Una composición farmacéutica y una forma de dosificación farmacéutica según esta invención presentan un buen perfil de seguridad. Por lo tanto, es posible ventajosamente un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención en los pacientes en los que está contraindicada una monoterapia con otro fármaco antidiabético, tal como por ejemplo metformina, y/o en los que tienen intolerancia a dichos fármacos a dosis terapéuticas. En particular, puede ser ventajosamente posible un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención en los pacientes que muestran o que tienen un mayor riesgo de uno o más de los siguientes trastornos: insuficiencia o enfermedades renales, enfermedades cardíacas, insuficiencia cardíaca, enfermedades hepáticas, enfermedades pulmonares, estados catabólicos y/o peligro de acidosis por lactato, o pacientes del sexo femenino que están embarazadas o durante la lactancia.

Además, se puede encontrar que la administración de la forma de dosificación farmacéutica según esta invención no produce ningún riesgo o sólo un riesgo muy bajo de hipoglucemia. Por lo tanto, también es ventajosamente posible un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención en los pacientes que muestran o que tienen un mayor riesgo de hipoglucemia.

- 5 La forma de dosificación farmacéutica según esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento a largo plazo o en la profilaxis de las enfermedades y/o trastornos que se han descrito antes y se describen de aquí en adelante, en particular en el control glucémico a largo plazo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

La expresión "a largo plazo" como se utilizó anteriormente y se utilizará a continuación, indica un tratamiento o la administración a un paciente dentro de un periodo de tiempo superior a 12 semanas, preferiblemente superior a 25 semanas, aún más preferiblemente superior a un año.

Por lo tanto, una realización particularmente preferida de la presente invención proporciona un método de terapia, preferiblemente de terapia oral, para mejorar, especialmente a largo plazo, el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, especialmente de pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 en estadio avanzado, en particular en pacientes con un diagnóstico adicional de sobrepeso, obesidad (incluyendo obesidad de clase I, clase II y/o clase III), obesidad visceral y/u obesidad abdominal.

En todos los métodos y usos descritos anteriormente y que se describen de aquí en adelante, en particular los métodos para tratar, prevenir, etc., la composición farmacéutica o forma de dosificación farmacéutica según esta invención se administra al paciente preferiblemente una vez al día.

Cualquiera de las composiciones y formas farmacéuticas mencionadas antes dentro del alcance de la invención se pueden ensayar en modelos animales conocidos en la técnica así como en estudios clínicos. A continuación, se describen experimentos *in vivo* que son adecuados para evaluar las propiedades farmacológicamente relevantes de las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas según esta invención:

Las composiciones farmacéuticas, formas farmacéuticas y métodos según esta invención, se pueden ensayar en animales genéticamente hiperinsulinémicos o diabéticos como los ratones db/db, ratones ob/ob, ratas Zucker Fatty (fa/fa) o ratas Zucker Diabetic Fatty (ZDF). Además, se pueden ensayar en animales con diabetes inducida experimentalmente como ratas HanWistar o Sprague Dawley pretratadas con estreptozotocina.

El efecto sobre el control glucémico de las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas según esta invención, se puede ensayar en un ensayo de tolerancia a la glucosa oral en los modelos animales descritos aquí anteriormente. La evolución de la glucosa sanguínea se sigue después de un enfrentamiento con glucosa oral en animales mantenidos en ayunas durante la noche. Las composiciones y formas farmacéuticas según la presente invención mejoran significativamente la oscilación de la glucosa en comparación con cada monoterapia cuando se mide por reducción de los picos de las concentraciones de glucosa o reducción de la AUC de glucosa. Además, después de la dosificación múltiple de los ingredientes farmacéuticos activos solos y las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas en los modelos animales descritos anteriormente en la presente memoria, el efecto sobre el control glucémico se puede determinar midiendo el valor de HbA1c en sangre. Las composiciones y formas farmacéuticas según esta invención reducen significativamente la HbA1c en comparación con cada monoterapia.

La independencia de la insulina mejorada del tratamiento según esta invención, se puede demostrar después de la dosificación individual en los ensayos de tolerancia oral a la glucosa en modelos animales descritos en lo que antecede. La evolución a lo largo del tiempo de la insulina en el plasma se sigue después de un enfrentamiento con glucosa en los animales mantenidos en ayunas durante la noche. Las composiciones y formas farmacéuticas según la invención presentarán picos más bajos de concentraciones o AUC de insulina en la oscilación más baja de la glucosa sanguínea que la insulina sola.

El aumento de los niveles de GLP-1 activo por el tratamiento de acuerdo con esta invención después de una dosis individual o múltiple, se puede determinar midiendo los niveles en el plasma de los modelos animales descritos en lo que antecede, en ayunas o en estado posprandial. De forma similar, se puede medir una reducción de los niveles de glucagón en el plasma en las mismas condiciones. Las composiciones y formas farmacéuticas según la invención presentarán concentraciones más altas de GLP-1 activo y concentraciones más bajas de glucagón que el derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo solo.

Un efecto superior de las composiciones y formas farmacéuticas según la presente invención sobre la regeneración y neogénesis de las células beta se puede determinar después de dosis múltiples en los modelos animales descritos aquí anteriormente midiendo el aumento del contenido de insulina pancreática, o midiendo el aumento de la masa de células beta por análisis morfométrico después de tinción inmunohistoquímica de secciones pancreáticas, o midiendo el aumento de la secreción de insulina estimulada por la glucosa en islotes pancreáticos aislados.

55 Ejemplos farmacológicos

Los siguientes ejemplos muestran el efecto beneficioso sobre el control glucémico de la combinación según la

presente invención.

Ejemplo I:

De acuerdo con un primer ejemplo, se realiza un ensayo de tolerancia oral a la glucosa en ratas macho Zucker obesas diabéticas (ZDF) de 9 semanas de vida, en ayunas durante una noche (ZDF/Crl-Lepr^{fa}). Se obtiene una muestra de sangre pre-dosis mediante sangrado de la cola. Se mide la glucosa en sangre con un glucómetro, y los animales se distribuyen aleatoriamente para la glucosa en sangre (n = 5 / grupo). Seguidamente, los grupos reciben una única administración oral de vehículo solo (hidroxietilcelulosa acuosa al 0,5 % que contiene HCl 3 mM y polisorbato 80 al 0,015 %) o de vehículo que contiene el inhibidor de SGLT2 o el inhibidor de DPPIV o la combinación del inhibidor de SGLT2 más el inhibidor de DPP IV. Los animales reciben una carga de glucosa oral (2 g/kg) 30 min después de la administración del compuesto. Se mide la glucosa sanguínea en la sangre de la cola 30 min, 60 min, 90 min, 120 min y 180 min después de la administración de la glucosa. Se cuantifica la oscilación de la glucosa calculando el valor de AUC de la glucosa reactiva. Los datos se presentan como media ± SEM. La prueba de la t de Student bilateral para datos independientes se usa para una comparación estadística del grupo control y los grupos activos.

El resultado se muestra en la Figura 3. "Compuesto A" es linagliptina a una dosis de 1 mg/kg. Compuesto B es el compuesto (I.3), esto es, 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno, a una dosis de 3 mg/kg. La combinación A + B es la combinación de linagliptina y el compuesto (I.3) a la misma dosis. Los valores P versus el control se indican con símbolos sobre las barras. Los valores P de la combinación versus las monoterapias se indican debajo de la figura (*, p < 0,05; **, p < 0,01; ***, p < 0,001). La linagliptina reduce la oscilación de la glucosa en un 56 %, el compuesto (I.3) reduce la oscilación de la glucosa en un 51 %. La combinación redujo la oscilación de la glucosa en el ensayo de tolerancia a la glucosa oral en un 84 %, y esta reducción en el valor de AUC de glucosa es estadísticamente significativa frente a cada monoterapia.

Ejemplo II:

Según un segundo ejemplo, se realiza un ensayo de tolerancia a la glucosa oral en ratas Sprague Dawley machos en ayunas durante la noche (Crl:CD(SD)) con un peso corporal de aproximadamente 200 g. Se obtiene una muestra de sangre pre-dosis mediante sangrado de la cola. Se mide la glucosa en sangre con un glucómetro, y los animales se distribuyen aleatoriamente para la glucosa en sangre (n = 5 / grupo). Seguidamente, los grupos reciben una administración oral única de vehículo solo (hidroxietilcelulosa acuosa al 0,5 % que contiene polisorbato 80 al 0,015 %) o vehículo que contiene o el inhibidor de SGLT2 o el inhibidor de DPPIV o el tercer agente antidiabético o la combinación del inhibidor de SGLT2 más el inhibidor de DPP IV más el tercer agente antidiabético. Alternativamente, los grupos reciben una administración oral única de vehículo solo o de vehículo que contiene o el inhibidor de SGLT2 o el inhibidor de DPPIV más el tercer agente antidiabético o el tercer agente antidiabético o la combinación del inhibidor de SGLT2 más el inhibidor de DPP IV más el tercer agente antidiabético. Los animales reciben una carga de glucosa oral (2 g/kg) 30 min después de la administración del compuesto. Se mide la glucosa sanguínea en la sangre de la cola 30 min, 60 min, 90 min, min y 120 min después de la administración de la glucosa. Se cuantifica la oscilación de la glucosa calculando el valor de AUC de la glucosa reactiva. Los datos se presentan como media ± E.S.M. Las comparaciones estadísticas se realizan mediante la prueba t de Student.

Ejemplo III: Tratamiento de la pre-diabetes

La eficacia de la forma de dosificación farmacéutica según la invención en el tratamiento de la pre-diabetes caracterizada por una glucosa en ayunas patológica y/o por alteración de la tolerancia a la glucosa se puede ensayar utilizando estudios clínicos. En los estudios de un periodo más corto (por ejemplo, 2-4 semanas) se examina el éxito del tratamiento determinando los valores de glucosa en ayunas y/o los valores de glucosa después de una comida o después de un ensayo de carga (ensayo de tolerancia a la glucosa oral o ensayo de tolerancia a los alimentos después de una comida definida) después del final del periodo de terapia para el estudio y comparándolos con los valores antes del comienzo del estudio y/o con los de un grupo placebo. En adición, el valor de fructosamina se puede determinar antes y después de la terapia y se compara con el valor inicial y/o con el valor del placebo. Una significativa caída en los niveles de glucosa en ayunas o con alimentos, demuestra la eficacia del tratamiento. En los estudios durante un periodo más largo (12 semanas o más) se examina el éxito del tratamiento determinando el valor de HbA1c, por comparación con el valor inicial y/o con el valor del grupo placebo. Un cambio significativo en el valor de HbA1c comparado con el valor inicial y/o con el valor del placebo demuestra la eficacia de la composición o forma de dosificación farmacéutica según la invención para tratar la pre-diabetes.

Ejemplo IV: Prevención de la diabetes tipo 2 manifiesta

Al tratar pacientes con glucosa patológica en ayunas y/o con alteración de la tolerancia a la glucosa (pre-diabetes) se alcanza también el gol de prevenir la transición a la diabetes tipo 2 manifiesta. La eficacia de un tratamiento se puede investigar en un estudio clínico comparativo en el que los pacientes pre-diabéticos se tratan durante un largo periodo de tiempo (por ejemplo, 1-5 años) con una composición farmacéutica según esta invención o con placebo o con una terapia sin fármaco o con otros medicamentos. Durante la terapia y al final de la misma, determinando la glucosa en ayunas y/o una prueba de carga (por ejemplo, oGTT), se hace un chequeo para determinar cuántos

pacientes presentan diabetes tipo 2 manifiesta, por ejemplo un nivel de glucosa en ayunas de >125 mg/dl y/o un valor a las 2 h, según oGTT de >199 mg/dl. Una significativa reducción en el número de pacientes que presentan diabetes tipo 2 manifiesta cuando se tratan con la forma de dosificación farmacéutica según esta invención, comparando con una de las otras formas de tratamiento, demuestra la eficacia en prevenir la transición desde la pre-diabetes hasta la diabetes manifiesta.

Ejemplo V: Tratamiento de la diabetes tipo 2

El tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2 con la composición farmacéutica o forma de dosificación farmacéutica según la invención, en adición a producir una mejora aguda en la situación metabólica de la glucosa, previene un deterioro en la situación metabólica a largo plazo. Esto se puede observar si los pacientes se tratan durante un periodo más largo, por ejemplo, 3 meses a 1 año o incluso 1 a 6 años, con la composición farmacéutica o forma de dosificación farmacéutica según la invención y se comparan con pacientes que han sido tratados con placebo u otros medicamentos antidiabéticos. Existen indicios de éxito terapéutico comparado con pacientes tratados con placebo o con otros medicamentos antidiabéticos si no se observa ningún aumento o se observa sólo un ligero aumento en la glucosa en ayunas y/o en el valor de HbA1c. Otros indicios de éxito terapéutico se obtienen si un porcentaje significativamente más pequeño de los pacientes tratados con la forma de dosificación farmacéutica según la invención, comparado con pacientes que han sido tratados con otros medicamentos, sufren un deterioro en la posición metabólica de la glucosa (por ejemplo, un aumento del valor de HbA1c hasta >6,5 % o >7 %) hasta el punto en que está indicado el tratamiento con un medicamento antidiabético oral adicional o con insulina o con un análogo de la insulina.

Ejemplo VI: Tratamiento de la resistencia a la insulina

En estudios clínicos realizados durante diferentes periodos de tiempo (por ejemplo, 2 semanas a 12 meses) el éxito del tratamiento se comprueba utilizando un estudio de pinzamiento de glucosa eugluémica-hiperinsulinémica. Un significativo aumento en la velocidad de perfusión de la glucosa al final del estudio, comparado con el valor inicial o comparado con un grupo placebo, o un grupo al que se administró diferente terapia, prueba la eficacia de la forma de dosificación farmacéutica según la invención en el tratamiento de la resistencia a la insulina.

Ejemplo VII: Tratamiento de la hiperglucemia

En estudios clínicos realizados durante diferentes periodos de tiempo (por ejemplo, 1 día a 24 meses) el éxito del tratamiento en pacientes con hiperglucemia se comprueba determinando la glucosa en ayunas o la glucosa con alimentos (por ejemplo, después de una comida o de una prueba de carga con oGTT o de una comida definida). Un fallo significativo en estos valores de glucosa durante o al final del estudio, comparado con el valor inicial o comparado con un grupo placebo, o con un grupo al que se administró diferente terapia, prueba la eficacia de la forma de dosificación farmacéutica según la invención en el tratamiento de la hiperglucemia.

Ejemplo VIII: Prevención de complicaciones micro- o macrovasculares

El tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2 o pacientes pre-diabéticos con la forma de dosificación farmacéutica según la invención previene o reduce o el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares (por ejemplo, neuropatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, pie diabético, úlcera diabética) o complicaciones macrovasculares (por ejemplo, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, ictus, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco,estenosis vascular). Los pacientes con diabetes tipo 2 o los pacientes con pre-diabetes son tratados a largo plazo, por ejemplo, durante 1-6 años, con la forma de dosificación farmacéutica según la invención o una combinación de ingredientes activos según la invención y se comparan con pacientes que han sido tratados con otros medicamentos antidiabéticos o con placebo. Se pueden encontrar indicios de éxito terapéutico comparado con los pacientes que han sido tratados con otros medicamentos antidiabéticos o con placebo en el menor número de complicaciones simples o múltiples. En el caso de sucesos macrovasculares, pie diabético y/o úlcera diabética, los números se cuentan por anamnesis y diferentes métodos de ensayo. En el caso de retinopatía diabética el éxito del tratamiento se determina por iluminación y evaluación del fondo de ojo u otros métodos oftálmicos. En el caso de neuropatía diabética, en adición a la anamnesis y al examen clínico, la velocidad de conducción nerviosa se puede medir utilizando un diapasón calibrado, por ejemplo. Con respecto a la nefropatía diabética se pueden investigar los siguientes parámetros antes del comienzo, durante y al final del estudio: secreción de albúmina, aclaramiento de creatinina, valores de creatinina sérica, el tiempo transcurrido para que se doblen los valores de creatinina sérica, el tiempo transcurrido para que sea necesaria la diálisis.

Ejemplo IX: Tratamiento del síndrome metabólico

La eficacia de la forma de dosificación farmacéutica según la invención puede ser comprobada en estudios clínicos con tiempos variables (por ejemplo, 12 semanas a 6 años) determinando la glucosa en ayunas o la glucosa con alimentos (por ejemplo, después de una comida o de una prueba de carga con oGTT o de una comida definida) o el valor de HbA1c. Un fallo significativo en estos valores de glucosa o valores de HbA1c durante o al final del estudio, comparados con el valor inicial o comparados con un grupo placebo, o con un grupo que ha recibido una terapia diferente, prueba la eficacia de la forma de dosificación farmacéutica según esta invención en el tratamiento del

síndrome metabólico. Ejemplos de esto son una reducción en la presión sanguínea sistólica y/o diastólica, una reducción de los triglicéridos plasmáticos, una reducción en el colesterol total o LDL, un aumento del colesterol HDL o una reducción del peso, ya sea comparando con el valor de partida al comienzo del estudio o en comparación con un grupo de pacientes tratados con placebo o con una terapia diferente.

5 Ejemplos de composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas

En el texto que sigue el término "API 1" indica un derivado bencénico sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I), en particular el compuesto (I.3), preferiblemente en su forma cristalina (I3.X), y el término "API 2" indica linagliptina.

10 Los ingredientes farmacéuticos activos, esto es, linagliptina y el compuesto (I.3), preferiblemente en la forma cristalina (I3.X), se muelen con un molino adecuado tal como un molino de aguja o un molino de chorro con el fin de obtener la distribución de tamaño de partícula deseada antes de la fabricación de la composición farmacéutica o forma de dosificación farmacéutica.

Ejemplos de valores típicos de distribución del tamaño de partícula X90, X50 y X10 para los ingredientes farmacéuticos activos preferidos según la invención, se muestran en la tabla que sigue.

	API 1 Lote 1	API 1 Lote 2	API 2 Lote 1	API 2 Lote 2
X10	1,8 µm	1,7 µm	2,1 µm	2,0 µm
X50	18,9 µm	12,1 µm	13,5 µm	17,3 µm
X90	45,3 µm	25,9 µm	31,8 µm	36,8 µm

15 Ejemplo 1: Una granulación, comprimido mono-capa

20 Se disuelve copovidona en agua purificada a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) para producir un líquido de granulación. Los API 2 y API 1, manitol, almidón pregelatinizado y almidón de maíz se mezclan en un mezclador adecuado, para producir una pre-mezcla. Se humedece la premezcla con el líquido de granulación y se granula posteriormente. Se tamiza el granulado húmedo por un tamiz adecuado. Se seca el granulado a una temperatura de entrada del aire de aproximadamente 60 °C en un secador de lecho fluido hasta obtener un valor de pérdida por desecación de 1-4 %. El granulado seco se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm.

25 Se pasa estearato de magnesio por un tamiz para desterronar y se añade al granulado. Seguidamente la mezcla final se produce por amasado final en un mezclador adecuado durante tres minutos y se comprime en núcleos de comprimidos redondos de 8 mm con una fuerza de compresión de 15 kN.

30 Se suspenden hidroxipropil metilcelulosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro en agua purificada en un mezclador adecuado a temperatura ambiente para producir una suspensión de recubrimiento. Los núcleos de los comprimidos se recubren con la suspensión de recubrimiento hasta una ganancia de peso de aproximadamente 3 % para producir comprimidos recubiertos con película. Se pueden obtener las siguientes variantes de la formulación:

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/comprimido</u>	<u>mg/comprimido</u>
API 1	10,0	25,0
API 2	5,0	5,0
Manitol	120,9	105,9
Almidón pregelatinizado	18,0	18,0
Almidón de maíz	18,0	18,0
Copovidona	5,4	5,4
Estearato de magnesio	2,7	2,7

ES 2 606 050 T3

Recubrimiento de película	5,0	5,0
Total	185,0	185,0

Los comprimidos resultantes tienen una dureza de comprimido de aproximadamente 85 N, la friabilidad es inferior al 0,5 %. La uniformidad de contenido cumple las exigencias de la USP. El tiempo de disgregación es de aproximadamente 7 minutos y la disolución tanto de API 1 como de API 2 es > 85 % después de 15 minutos, por ejemplo, 97 % de API 1 y 101 % de API 2.

5 Ejemplo 2: Una granulación, comprimido mono-capa

Se disuelve la copovidona en agua purificada a temperatura ambiente para producir un líquido de granulación. Los API 1, API 2, manitol, almidón pregelatinizado y almidón de maíz se mezclan en un mezclador adecuado, para producir una pre-mezcla. Se humedece la premezcla con el líquido de granulación y se granula posteriormente. Se tamiza el granulado húmedo por un tamiz adecuado. Se seca el granulado a una temperatura de entrada del aire de aproximadamente 60 °C en un secador de lecho fluido hasta obtener un valor de pérdida por desecación de 1-4 %. El granulado seco se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm.

Se pasa estearato de magnesio por un tamiz para desterronar y se añade al granulado. Seguidamente la mezcla final se produce por amasado final en un mezclador adecuado durante tres minutos y se comprime en núcleos de comprimidos redondos de 8 mm con una fuerza de compresión de 17 kN.

15 Se suspenden hidroxipropil metilcelulosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro en agua purificada en un mezclador adecuado a temperatura ambiente para producir una suspensión de recubrimiento. Los núcleos de los comprimidos se recubren con la suspensión de recubrimiento hasta una ganancia de peso de aproximadamente 3 % para producir comprimidos recubiertos con película. Se pueden obtener las siguientes variantes de la formulación:

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/comprimido</u>	<u>mg/comprimido</u>
API 1	10,0	25,0
API 2	5,0	5,0
Manitol	120,0	105,0
Almidón pregelatinizado	18,0	18,0
Almidón de maíz	18,0	18,0
Copovidona	5,4	5,4
Estearato de magnesio	3,6	3,6
Recubrimiento de película	5,0	5,0
Total	185,0	185,0

20 La dureza del comprimido, la friabilidad, la uniformidad de contenido, el tiempo de disgregación y las propiedades de disolución se determinan como se ha indicado anteriormente.

Ejemplo 3: Una granulación, comprimido mono-capa

Se disuelve la copovidona en agua purificada a temperatura ambiente para producir un líquido de granulación. Se mezclan API 1, API 2, manitol, almidón pregelatinizado y almidón de maíz en un mezclador adecuado, para producir una pre-mezcla. Se humedece la premezcla con el líquido de granulación y se granula posteriormente. Se tamiza el granulado húmedo por un tamiz adecuado. Se seca el granulado a una temperatura de entrada del aire de aproximadamente 60 °C en un secador de lecho fluido hasta obtener un valor de pérdida por desecación de 1-4 %. El granulado seco se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm.

30 Se añade crospovidona al granulado seco y se mezcla durante 5 minutos para producir la mezcla principal. Se hace pasar estearato de magnesio a través de un tamiz para desterronar y se añade a la mezcla principal. Seguidamente la mezcla final se produce por amasado final en un mezclador adecuado durante tres minutos y se comprime en núcleos de comprimidos redondos de 8 mm con una fuerza de compresión de 16 kN.

ES 2 606 050 T3

Se suspenden hidroxipropil metilcelulosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro en agua purificada en un mezclador adecuado a temperatura ambiente para producir una suspensión de recubrimiento. Los núcleos de comprimidos se recubren con la suspensión de recubrimiento hasta una ganancia de peso de aproximadamente 3 % para producir comprimidos recubiertos con película. Se pueden obtener las siguientes variantes de la formulación:

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/comprimido</u>	<u>mg/comprimido</u>
API 1	10,0	25,0
API 2	5,0	5,0
Manitol	120,0	105,0
Almidón pregelatinizado	18,0	18,0
Almidón de maíz	18,0	18,0
Crospovidona	2,0	2,0
Copovidona	5,4	5,4
Estearato de magnesio	3,6	3,6
Recubrimiento de película	5,0	5,0
Total	187,0	187,0

- 5 La dureza del comprimido, la friabilidad, la uniformidad de contenido, el tiempo de disgregación y las propiedades de disolución se determinan como se ha indicado anteriormente.

Ejemplo 4: Dos granulaciones, comprimido mono-capa

- 10 Se preparan dos granulaciones separadas que contienen solamente un ingrediente farmacéutico activo cada una. Para ambas granulaciones, se disuelve la copovidona en agua purificada a temperatura ambiente para producir un líquido de granulación.

- 15 Se mezclan los API 2, manitol, almidón pregelatinizado y almidón de maíz en un mezclador adecuado, para producir una pre-mezcla. Se humedece la premezcla con el líquido de granulación y se granula posteriormente. Se tamiza el granulado húmedo por un tamiz adecuado. Se seca el granulado a una temperatura de entrada del aire de aproximadamente 60 °C en un secador de lecho fluido hasta obtener un valor de pérdida por desecación de 1-4 %. El granulado seco se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm.

- 20 Se mezclan los API 1, manitol, almidón pregelatinizado, almidón de maíz y opcionalmente pigmentos como óxido de hierro rojo en un mezclador adecuado, para producir una pre-mezcla. Se humedece la premezcla con el líquido de granulación y se granula posteriormente. Se tamiza el granulado húmedo por un tamiz adecuado. Se seca el granulado a una temperatura de entrada del aire de aproximadamente 60 °C en un secador de lecho fluido hasta obtener un valor de pérdida por desecación de 1-4 %. El granulado seco se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm.

- 25 Se reúnen los dos granulados, se añade crospovidona y se mezclan todos los componentes durante 5 minutos en un mezclador adecuado para producir la mezcla principal. Se hace pasar estearato de magnesio a través de un tamiz para desterronar y se añade a la mezcla principal. Seguidamente se produce la mezcla final mediante un amasado final en un mezclador adecuado durante tres minutos y se comprime en núcleos de comprimido de forma oval de 15x6 mm con una fuerza de compresión de 17 kN. Se pueden obtener las siguientes variantes de la formulación:

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/comprimido</u>	<u>mg/comprimido</u>
<u>1ª granulación</u>		
API 1	10,0	25,0
Manitol	116,0	101,0
Almidón pregelatinizado	18,0	18,0

ES 2 606 050 T3

Almidón de maíz	18,0	18,0
Óxido de hierro rojo	2,7	2,7
Copovidona	5,4	5,4
<u>2ª granulación</u>		
API 2	5,0	5,0
Manitol	130,9	130,9
Almidón pregelatinizado	18,0	18,0
Almidón de maíz	18,0	18,0
Copovidona	5,4	5,4
Mezcla final		
Estearato de magnesio	7,2	7,2
Crospovidona	5,4	5,4
Total	360,0	360,0

Los comprimidos resultantes tienen una dureza de comprimido de aproximadamente 105 N. La uniformidad de contenido cumple las exigencias de la USP. La friabilidad es inferior al 0,5 %. El tiempo de disgregación es de aproximadamente 5 minutos y la disolución de ambos APIs es > 85 % después de 15 minutos.

Ejemplo 5: Dos granulaciones, comprimido mono-capa

- 5 Se preparan dos granulaciones separadas que contienen solamente un ingrediente farmacéutico activo cada una.

Se disuelve la copovidona en agua purificada a temperatura ambiente para producir un líquido de granulación. Se mezclan los API 2, manitol, almidón pregelatinizado y almidón de maíz en un mezclador adecuado, para producir una pre-mezcla. Se humedece la premezcla con el líquido de granulación y se granula posteriormente. Se tamiza el granulado húmedo por un tamiz adecuado. Se seca el granulado a una temperatura de entrada del aire de aproximadamente 60 °C en un secador de lecho fluido hasta obtener un valor de pérdida por desecación de 1-4 %. El granulado seco se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm.

- 15 Se mezclan los API 1, manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa y opcionalmente pigmentos como óxido de hierro rojo, en un mezclador adecuado, para producir una pre-mezcla. Se humedece la pre-mezcla con agua purificada y seguidamente se granula. Se tamiza el granulado húmedo por un tamiz adecuado. Se seca el granulado a una temperatura de entrada del aire de aproximadamente 60 °C en un secador de lecho fluido hasta obtener un valor de pérdida por desecación de 1-4 %. El granulado seco se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm.

- 20 Se reúnen los dos granulados, se añade crospovidona y se mezclan todos los componentes durante 5 minutos en un mezclador adecuado para producir la mezcla principal. Se hace pasar estearato de magnesio a través de un tamiz para desterronar y se añade a la mezcla principal. Seguidamente se produce la mezcla final mediante un amasado final en un mezclador adecuado durante tres minutos y se comprime en núcleos de comprimido de forma oval de 15x6 mm con una fuerza de compresión de 15 kN. Se pueden obtener las siguientes variantes de la formulación:

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/comprimido</u>	<u>mg/comprimido</u>
<u>1ª granulación</u>		
API 1	10,0	25,0
Manitol	116,0	101,0
Celulosa microcristalina	36,0	36,0
Óxido de hierro rojo	2,7	2,7
Hidroxipropil celulosa	5,4	5,4
<u>2ª granulación</u>		

ES 2 606 050 T3

API 2	5,0	5,0
Manitol	130,9	130,9
Almidón pregelatinizado	18,0	18,0
Almidón de maíz	18,0	18,0
Copovidona	5,4	5,4
Mezcla final		
Estearato de magnesio	7,2	7,2
Crospovidona	5,4	5,4
Total	360,0	360,0

La dureza del comprimido, la friabilidad, la uniformidad de contenido, el tiempo de disgregación y las propiedades de disolución se determinan como se ha indicado anteriormente.

Ejemplo 6: Dos granulaciones, comprimido bi-capa

5 Se preparan dos granulaciones separadas que contienen solamente un ingrediente farmacéutico activo cada una. Para ambas granulaciones, se disuelve la copovidona en agua purificada a temperatura ambiente para producir un líquido de granulación.

10 Se mezclan los API 2, manitol, almidón pregelatinizado y almidón de maíz en un mezclador adecuado, para producir una pre-mezcla. Se humedece la premezcla con el líquido de granulación y se granula posteriormente. Se tamiza el granulado húmedo por un tamiz adecuado. Se seca el granulado a una temperatura de entrada del aire de aproximadamente 60 °C en un secador de lecho fluido hasta obtener un valor de pérdida por desecación de 1-4 %. El granulado seco se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm.

15 Se mezclan los API 1, manitol, almidón pregelatinizado, almidón de maíz y opcionalmente pigmentos como óxido de hierro rojo en un mezclador adecuado, para producir una pre-mezcla. Se humedece la premezcla con el líquido de granulación y se granula posteriormente. Se tamiza el granulado húmedo por un tamiz adecuado. Se seca el granulado a una temperatura de entrada del aire de aproximadamente 60 °C en un secador de lecho fluido hasta obtener un valor de pérdida por desecación de 1-4 %. El granulado seco se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm, se añade crospovidona y se mezclan los componentes en un mezclador adecuado durante 5 minutos.

20 Se hace pasar estearato de magnesio a través de un tamiz para deshacer los terrones y se añade a las dos granulaciones por separado. Posteriormente se producen dos mezclas finales mediante un amasado final en un mezclador adecuado durante tres minutos. La mezcla final que contiene API 1 se utiliza para la primera capa y la mezcla final que contiene API 2 se utiliza para la segunda capa del comprimido bi-capa. Los comprimidos bi-capa se producen en una máquina de comprimir adecuada con una primera fuerza de compresión de 2 kN para la primera capa y una fuerza de compresión principal de 12 kN para producir núcleos de comprimido redondo de 10 mm. Se pueden obtener las siguientes variantes de la formulación:

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/comprimido</u>	<u>mg/comprimido</u>
<u>1ª capa</u>		
API 1	10,0	25,0
Manitol	116,0	101,0
Almidón pregelatinizado	18,0	18,0
Almidón de maíz	18,0	18,0
Óxido de hierro rojo	2,7	2,7
Copovidona	5,4	5,4
Estearato de magnesio	4,5	4,5

ES 2 606 050 T3

Crosprovidona	5,4	5,4
<u>2ª capa</u>		
API 2	5,0	5,0
Manitol	130,9	130,9
Almidón pregelatinizado	18,0	18,0
Almidón de maíz	18,0	18,0
Copovidona	5,4	5,4
Estearato de magnesio	2,7	2,7
Total	360,0	360,0

Los comprimidos resultantes tienen una dureza de comprimido de aproximadamente 120 N, la friabilidad es inferior al 0,5 %. La uniformidad de contenido cumple las exigencias de la USP. El tiempo de disgregación es de aproximadamente 6 minutos y la disolución de ambos APIs es > 85 % después de 15 minutos.

Ejemplo 7: Dos granulaciones, comprimido bi-capa

- 5 Se preparan dos granulaciones separadas que contienen solamente un ingrediente farmacéutico activo cada una.

Se disuelve la copovidona en agua purificada a temperatura ambiente para producir un líquido de granulación. Se mezclan los API 2, manitol, almidón pregelatinizado y almidón de maíz en un mezclador adecuado, para producir una pre-mezcla. Se humedece la premezcla con el líquido de granulación y se granula posteriormente. Se tamiza el granulado húmedo por un tamiz adecuado. Se seca el granulado a una temperatura de entrada del aire de aproximadamente 60 °C en un secador de lecho fluido hasta obtener un valor de pérdida por desecación de 1-4 %. El granulado seco se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm.

- 10
- 15 Se mezclan los API 1, manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa y opcionalmente pigmentos como óxido de hierro rojo en un mezclador adecuado, para producir una pre-mezcla. Se humedece la pre-mezcla con agua purificada y seguidamente se granula. Se tamiza el granulado húmedo por un tamiz adecuado. Se seca el granulado a una temperatura de entrada del aire de aproximadamente 60 °C en un secador de lecho fluido hasta obtener un valor de pérdida por desecación de 1-4 %. El granulado seco se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm, se añade crosprovidona y se mezclan los componentes en un mezclador adecuado durante 5 minutos.

- 20 Se hace pasar estearato de magnesio a través de un tamiz para deshacer los terrones y se añade a las dos granulaciones por separado. Posteriormente se producen dos mezclas finales mediante amasado final en un mezclador adecuado durante tres minutos. La mezcla final que contiene API 1 se utiliza para la primera capa y la mezcla final que contiene API 2 se utiliza para la segunda capa del comprimido bi-capa. Los comprimidos bi-capa se producen en una máquina de comprimir adecuada con una primera fuerza de compresión de 2 kN para la primera capa y una fuerza de compresión principal de 12 kN para producir núcleos de comprimido redondo de 10 mm. Se pueden obtener las siguientes variantes de la formulación:

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/comprimido</u>	<u>mg/comprimido</u>
<u>1ª capa</u>		
API 1	10,0	25,0
Manitol	116,0	101,0
Celulosa microcristalina	36,0	36,0
Óxido de hierro rojo	2,7	2,7
Hidroxipropil celulosa	5,4	5,4
Estearato de magnesio	4,5	4,5

ES 2 606 050 T3

Crosprovidona	5,4	5,4
<u>2ª capa</u>		
API 2	5,0	5,0
Manitol	130,9	130,9
Almidón pregelatinizado	18,0	18,0
Almidón de maíz	18,0	18,0
Copovidona	5,4	5,4
Estearato de magnesio	2,7	2,7
Total	360,0	360,0

La dureza del comprimido, la friabilidad, la uniformidad de contenido, el tiempo de disgregación y las propiedades de disolución se determinan como se ha indicado anteriormente.

Ejemplo 8: Una granulación, comprimido mono-capa

5 Se disuelve la copovidona en agua purificada a temperatura ambiente (aproximadamente 20°C) para producir un líquido de granulación. Se mezclan los API 1, API 2, manitol, almidón pregelatinizado y almidón de maíz en un mezclador adecuado, para producir una pre-mezcla. Se humedece la premezcla con el líquido de granulación y se granula posteriormente. Se tamiza el granulado húmedo por un tamiz adecuado. Se seca el granulado a una temperatura de entrada del aire de aproximadamente 60 °C en un secador de lecho fluido hasta obtener un valor de pérdida por desecación de 1-4 %. El granulado seco se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm.

15 Se añaden crosprovidona y talco al granulado seco y se mezclan durante 5 minutos para producir la mezcla principal. Se hace pasar estearato de magnesio a través de un tamiz para deshacer los terrones y se añade a la mezcla principal. Posteriormente se produce la mezcla final mediante amasado final en un mezclador adecuado durante tres minutos y se comprime para formar núcleos de comprimidos redondos de 8 mm con una fuerza de compresión de 16 kN. Se descubrió que la combinación de los dos lubricantes talco y estearato de magnesio era especialmente útil cuando API 1 y API 2 se combinan en una granulación y, posteriormente, en un comprimido permitiendo bajas fuerzas de expulsión y evitando la adherencia de la mezcla final a los troqueles para comprimidos

20 Hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio, manitol y óxido de hierro se suspenden en agua purificada en un mezclador adecuado a temperatura ambiente para producir una suspensión de recubrimiento. Los núcleos de los comprimidos se recubren con la suspensión de recubrimiento hasta una ganancia de peso de aproximadamente 3 % para producir comprimidos recubiertos con película. Se pueden obtener las siguientes variantes de la formulación :

<u>Ingrediente</u>	<u>mg / comprimido</u>	<u>mg / comprimido</u>
API 1	10,0	25,0
API 2	5,0	5,0
Manitol	106,5	91,5
Almidón pregelatinizado	18,0	18,0
Almidón de maíz	19,8	19,8
Crosprovidona	3,6	3,6
Copovidona	5,4	5,4
Talco	9,0	9,0
Estearato de magnesio	2,7	2,7
Hidroxipropil metilcelulosa	1,7500	1,7500
Polietilenglicol	0,6000	0,6000

ES 2 606 050 T3

Óxidos de hierro	0,0125	0,0125
Dióxido de titanio	0,7375	0,7375
Talco	0,9000	0,9000
Manitol	1,0000	1,0000
Total	185,0	185,0

La dureza del comprimido, la friabilidad, la uniformidad de contenido, el tiempo de disgregación y las propiedades de disolución se determinan como se ha indicado anteriormente.

Ejemplos de ensayos con respecto a las propiedades de las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación farmacéuticas

5 1. Ensayo de disgregación

El ensayo de disgregación se realizó como se describe en la USP31-NF26 S2, capítulo 701 (disgregación).

2. Ensayo de disolución

10 El ensayo estándar de disolución se describe en la USP31-NF26 S2, capítulo 711 (disolución). Se utilizó el método de las paletas (Aparato 2) con una velocidad de agitación de 50 rpm. El medio de disolución es 900 mL de tampón de fosfato de potasio 0,05 M a pH 6,8 a una temperatura de 37 °C. Se toman muestras a los 10, 15, 20, 30 y 45 minutos. Se analizan las muestras por HPLC.

En la Figura 4 se representa el perfil de disolución de los comprimidos según el ejemplo 4 y el ejemplo 6 donde API 1 es el compuesto (I.3) y API 2 es la linagliptina.

15 En la Figura 5 se representa el perfil de disolución de los comprimidos según el ejemplo 8, donde API 1 es el compuesto (I.3) y API 2 es la linagliptina.

3. Medida de la distribución del tamaño de partícula por difracción láser

20 Se realizó la medida de la distribución del tamaño de partícula por ejemplo mediante la técnica de dispersión de la luz o de difracción láser. Para determinar el tamaño de partícula se pasa el polvo a un espectrómetro de difracción láser por ejemplo por medio de una unidad de dispersión. El método de ensayo se describe a continuación en detalle:

Equipo:	Espectrómetro de difracción láser Sympatec HELOS Particle Sizer.
Lente:	R31 (0,5/0,9 µm – 175 µm)
Unidad de dispersión de la muestra:	Dry disperser RODOS/M
Vacío:	Nilfisk
Alimentador:	ASPIROS
Velocidad de alimentación:	60,00 mm/s
Presión primaria:	2,00 bar
Depresión del inyector:	al máximo (mbar) ²
Medida de referencia:	10 segundos
Tiempo de ciclo:	100 ms
Condiciones de disparo:	Empezar 0,0 segundos después de la concentración óptica ≥ 1 % válida siempre

Parar después de 5,0 segundos de la concentración óptica $\leq 1\%$ o después de 30 segundos de tiempo real	
Concentración óptica:	Aproximadamente un intervalo 3 – 12 %
Evaluación:	HRLD
Tamaño de la muestra:	Aproximadamente 100 mg
Número de medidas:	2 (duplicadas)

5 El instrumento se monta según la recomendación del fabricante y utilizando el software proporcionado por el fabricante. El recipiente de la muestra se mezcla vigorosamente y se voltea antes de sacar una porción de la muestra para asegurar que se analiza una muestra representativa. Se preparan muestras duplicadas utilizando una espátula para transferir aproximadamente 100 mg de una muestra a los viales de vidrio ASPIROS y tapar los viales. Los viales tapados se ponen en el alimentador.

4. Dureza y friabilidad del comprimido

Se determinó la dureza y la friabilidad del comprimido como se describe en la USP31-NF26 S2, capítulo 1217 (fuerza de rotura del comprimido).

Talco	0,9000	0,9000	0,9000	0,9000	0,9000
Manitol	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Total	185,0	185,0	185,0	185,0	185,0

10

La dureza, la friabilidad, la uniformidad del contenido, el tiempo de disgregación y las propiedades de disolución se determinan como se ha descrito aquí anteriormente.

Ejemplos de ensayos con respecto a las propiedades de las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación farmacéuticas

15 1. Ensayo de disgregación

El ensayo de disgregación se realizó como se describe en la USP31-NF26 S2, capítulo 701 (disgregación).

2. Ensayo de disolución

20 El ensayo estándar de disolución se describe en la USP31-NF26 S2, capítulo 711 (disolución). Se utilizó el método de las paletas (Aparato 2) con una velocidad de agitación de 50 rpm. El medio de disolución es 900 mL de tampón de fosfato de potasio 0,05 M a pH 6,8 a una temperatura de 37 °C. Se toman muestras a los 10, 15, 20, 30 y 45 minutos. Se analizan las muestras por HPLC.

En la Figura 4 se representa el perfil de disolución de los comprimidos según el ejemplo 4 y el ejemplo 6 donde API 1 es el compuesto (I.3) y API 2 es la linagliptina.

25 En la Figura 5 se representa el perfil de disolución de los comprimidos según el ejemplo 8, donde API 1 es el compuesto (I.3) y API 2 es la linagliptina.

3. Medida de la distribución del tamaño de partícula por difracción láser

30 Se realizó la medida de la distribución del tamaño de partícula por ejemplo mediante la técnica de dispersión de la luz o de difracción láser. Para determinar el tamaño de partícula se pasa el polvo a un espectrómetro de difracción láser por ejemplo por medio de una unidad de dispersión. El método de ensayo se describe a continuación en detalle:

ES 2 606 050 T3

Equipo:	Espectrómetro de difracción láser Sympatec HELOS Particle Sizer.
Lente:	R31 (0,5/0,9 μm – 175 μm)
Unidad de dispersión de la muestra:	Dry disperser RODOS/M
Vacío:	Nilfisk
Alimentador:	ASPIROS
Velocidad de alimentación:	60,00 mm/s
Presión primaria:	2,00 bar
Depresión del inyector:	al máximo (mbar) ²
Medida de referencia:	10 segundos
Tiempo de ciclo:	100 ms
Condiciones de disparo:	Empezar 0,0 segundos después de la concentración óptica $\geq 1\%$ válida siempre
Parar después de 5,0 segundos de la concentración óptica $\leq 1\%$ o después de 30 segundos de tiempo ad	
Concentración óptica:	Aproximadamente un intervalo 3 – 12 %
Evaluación:	HRLD
Tamaño de la muestra:	Aproximadamente 100 mg
Número de medidas:	2 (duplicadas)

5 El instrumento se monta según la recomendación del fabricante y utilizando el software proporcionado por el fabricante. El recipiente de la muestra se mezcla vigorosamente y se voltea antes de sacar una porción de la muestra para asegurar que se analiza una muestra representativa. Se preparan muestras duplicadas utilizando una espátula para transferir aproximadamente 100 mg de una muestra a los viales de vidrio ASPIROS y tapar los viales. Los viales tapados se ponen en el alimentador.

4. Ensayo de dureza y friabilidad

El ensayo de dureza y friabilidad del comprimido se realizó como se describe en la USP31-NF26 S2, capítulo 1217 (fuerza de rotura del comprimido).

10

REVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende linagliptina como primer ingrediente farmacéutico activo en una cantidad de 5 mg y 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno como segundo ingrediente farmacéutico en una cantidad de 10 mg o 25 mg y uno o más excipientes, en donde el término "linagliptina" como se emplea en la presente se refiere a linagliptina y sus sales farmacéuticamente aceptables, incluidos los hidratos y solvatos de las mismas, y sus formas cristalinas, y en donde la definición "1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno" también comprende sus hidratos, solvatos y formas polimórficas de los mismos.
2. La forma de dosificación farmacéutica sólida según la reivindicación 1, que comprende linagliptina como primer ingrediente farmacéutico activo en una cantidad de 5 mg y 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno como segundo ingrediente farmacéutico en una cantidad de 10 mg.
3. La forma de dosificación farmacéutica sólida según la reivindicación 1, que comprende linagliptina como primer ingrediente farmacéutico activo en una cantidad de 5 mg y 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno como segundo ingrediente farmacéutico en una cantidad de 25 mg.
4. La forma de dosificación farmacéutica sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el primer ingrediente activo tiene una distribución de tamaño de partícula de $X_{90} < 200 \mu\text{m}$.
5. La forma de dosificación farmacéutica sólida según una o más de las reivindicaciones precedentes, en la que el segundo ingrediente activo tiene una distribución de tamaño de partícula de $1 \mu\text{m} < X_{90} < 200 \mu\text{m}$.
6. La forma de dosificación farmacéutica sólida según una o más de las reivindicaciones precedentes, en la que los uno o más excipientes comprenden uno o más diluyentes y uno o más aglutinantes.
7. La forma de dosificación farmacéutica sólida según una o más de las reivindicaciones precedentes, en la que los uno o más excipientes comprenden uno o más diluyentes, uno o más aglutinantes y uno o más disgregantes.
8. La forma de dosificación farmacéutica sólida según una o más de las reivindicaciones precedentes, que comprende
 - 0,5-25 % de los ingredientes farmacéuticos activos,
 - 40-88 % de los uno o más diluyentes,
 - 0,5-20 % de los uno o más aglutinantes, y
 - 0,5-20 % de los uno o más disgregantes,
 donde los porcentajes están en peso de la composición total.
9. La forma de dosificación farmacéutica sólida según una o más de las reivindicaciones precedentes, que comprende
 - 0,5-25 % de los ingredientes farmacéuticos activos,
 - 40-88 % de uno o más diluyentes,
 - 0,5-20 % de uno o más aglutinantes,
 - 0,5-20 % de uno o más disgregantes,
 - 0,1-15% de uno o más lubricantes,
 donde los porcentajes están en peso de la composición total.
10. La forma de dosificación farmacéutica sólida según una o más de las reivindicaciones precedentes, en el que el uno o más diluyentes se seleccionan del grupo que consiste en celulosa, fosfato cálcico dibásico, eritritol, manitol, almidón, almidón pregelatinizado y xilitol, incluyendo derivados e hidratos de las sustancias anteriormente mencionadas.
11. La forma de dosificación farmacéutica sólida según una o más de las reivindicaciones precedentes, en la que el uno o más aglutinantes se seleccionan del grupo que consiste en copovidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), una polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC), incluidos derivados e hidratos de carbono de las sustancias anteriormente mencionadas.
12. La forma de dosificación farmacéutica sólida según una o más de las reivindicaciones precedentes, en la que el uno o más disgregantes se seleccionan del grupo que consiste en crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja

sustitución (L-HPC) y almidones, tales como almidones nativos, en particular almidón de maíz y almidón pregelatinizado, incluidos los derivados e hidratos de las sustancias anteriormente mencionadas.

- 5 13. La forma de dosificación farmacéutica sólida según una o más de las reivindicaciones precedentes, en la que el uno o más lubricantes se seleccionan del grupo que consiste en talco, polietilenglicol, en especial polietilenglicol con un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 4400 a aproximadamente 9000, aceite de ricino hidrogenado, ácido graso y sales de ácidos grasos, en particular las sales de calcio, magnesio, sodio o potasio, por ejemplo behenato de calcio, estearato de calcio, estearilfumarato sódico o estearato de magnesio.
14. La forma de dosificación farmacéutica sólida según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que es una cápsula, un comprimido o un comprimido recubierto con película.
- 10 15. La forma de dosificación farmacéutica sólida según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque es un comprimido de una capa en la que los dos ingredientes farmacéuticos están presentes en una capa.

Figura 1: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina

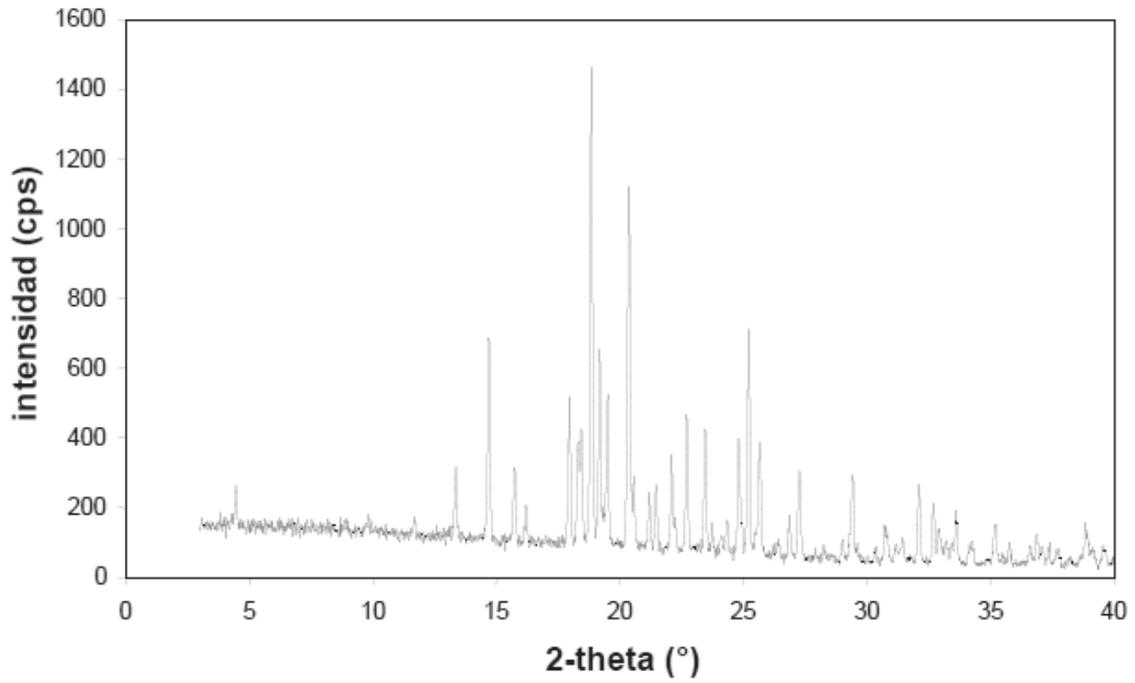


Figura 2: Diagrama DSC y TG de la forma cristalina

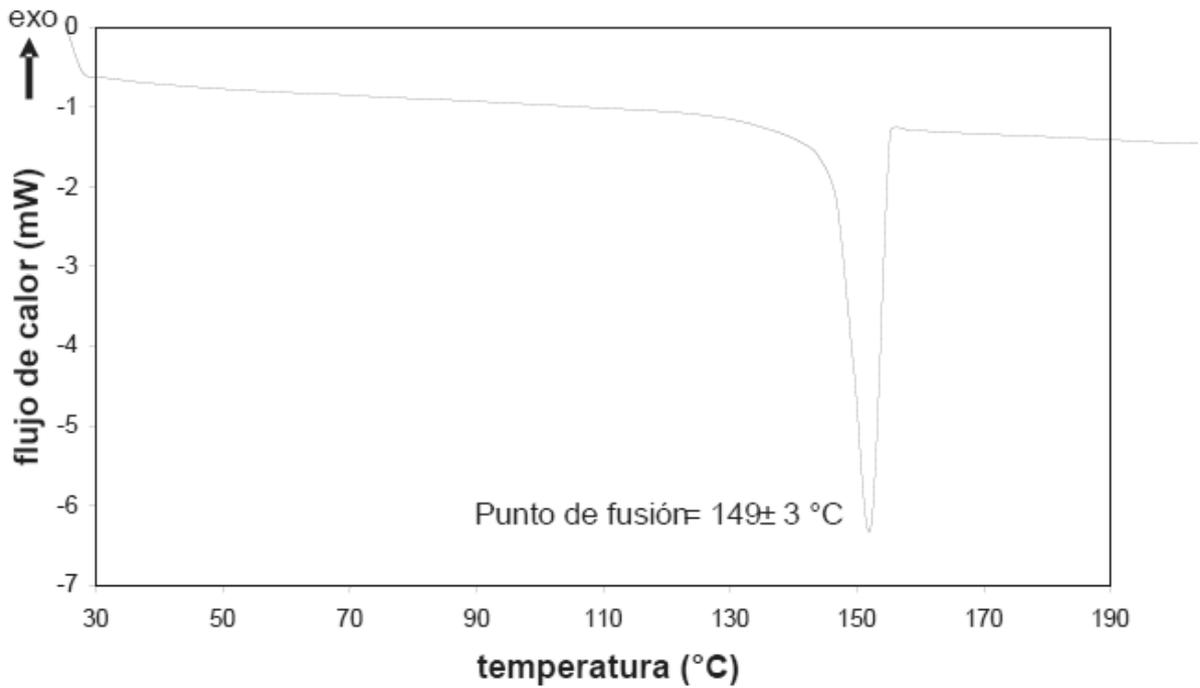


Figura 3

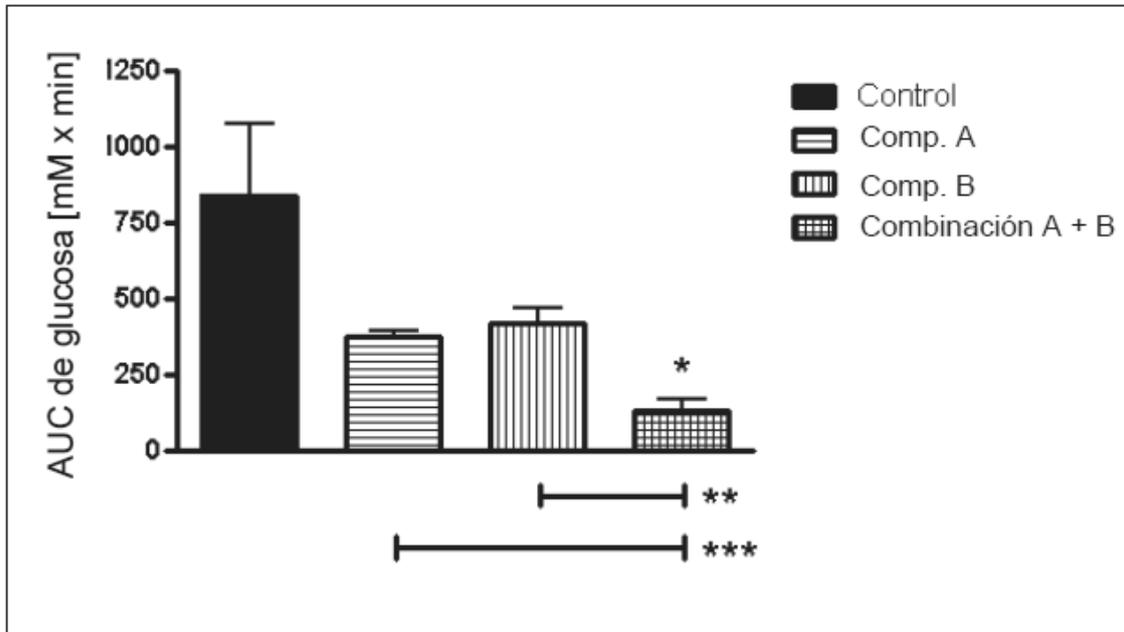


Figura 4: Perfil de disolución de los comprimidos

5

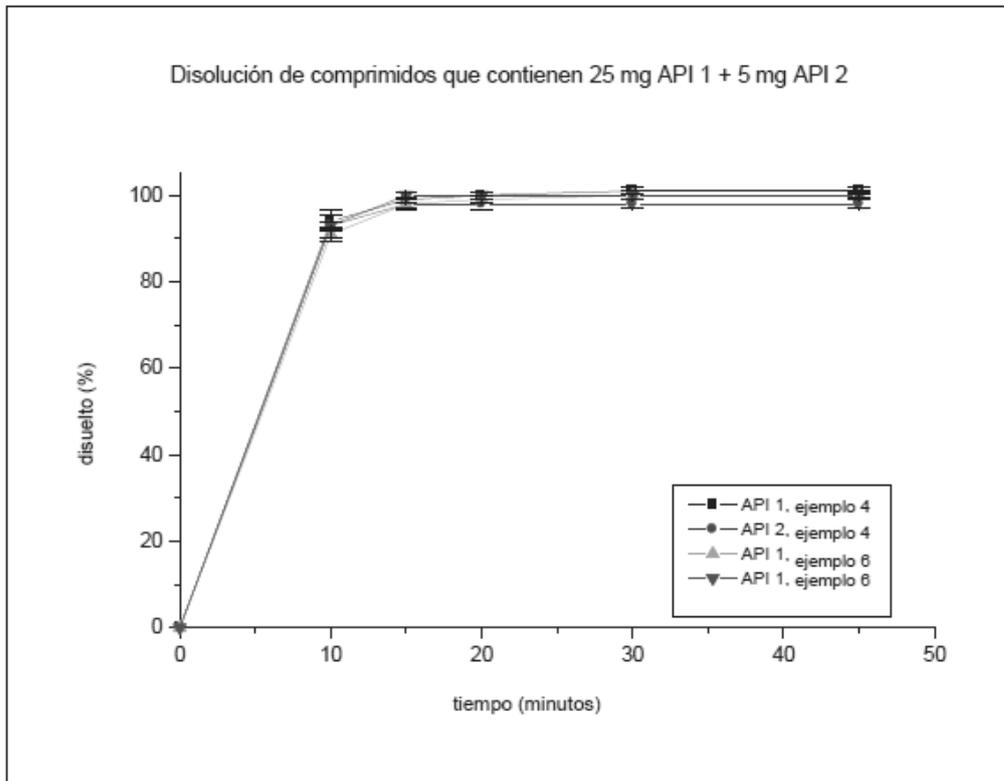


Figura 5:

