



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 340 997**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/22** (2006.01)

**A61K 9/24** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 49/00** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03817619 .4**

96 Fecha de presentación : **24.07.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1558220**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.08.2005**

54

Título: **Composiciones orales para el tratamiento de diabetes.**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.06.2010**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.06.2010**

73

Titular/es: **Wockhardt Limited**  
**Wockhardt Towers**  
**Bandra Kurla Complex, Bandra (East)**  
**Mumbai, Maharashtra 400 051, IN**  
**Eswaran Krishnan Iyer,**  
**Dilip Gopalkrishna Saoji y**  
**Rasendrakumar Jha**

72

Inventor/es: **Iyer, Eswaran Krishnan;**  
**Saoji, Dilip Gopalkrishna y**  
**Jha, Rasendrakumar Jahantilal**

74

Agente: **Zuazo Araluze, Alexander**

ES 2 340 997 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**

Composiciones orales para el tratamiento de diabetes.

**5 Campo de la invención**

Esta invención describe un sistema farmacéutico de suministro de fármacos según las reivindicaciones para formular una combinación de fármacos preferiblemente con solubilidad en agua y una ventana de absorción limitada, en combinación con otro fármaco de liberación inmediata/sostenida perteneciente a una clase diferente, en combinación con aún otro fármaco de liberación inmediata perteneciente aún a otra clase diferente, para proporcionar una forma farmacéutica que intrínsecamente tiene una permanencia gástrica prolongada. Estas formulaciones novedosas que implican fármacos de triple combinación, pueden usarse para el tratamiento de una variedad de enfermedades tales como diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) para mejorar el control glucémico en pacientes diabéticos durante su tratamiento de mantenimiento con fármacos antidiabéticos, enfermedades del sistema cardiovascular en las que es beneficioso un tratamiento de triple combinación o bien terapéutica o bien profilácticamente y en las que al menos uno de los agentes en la triple combinación es un candidato para la formulación de un producto de liberación sostenida. También proporciona de un sistema de suministro que comprende un mínimo de tres agentes terapéuticos usados para cualquier tratamiento beneficioso de dolencias en seres humanos.

**20 Antecedentes de la invención**

La diabetes mellitus de tipo II es un trastorno metabólico progresivo con diversas manifestaciones patológicas y a menudo se asocia con el metabolismo de los lípidos y los trastornos del metabolismo de la glucosa. Los efectos a largo plazo de la diabetes resultan de sus complicaciones vasculares; las complicaciones microvasculares de retinopatía, neuropatía y nefropatía y las complicaciones macrovasculares de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas. En un inicio, la dieta y el ejercicio son el soporte principal del tratamiento de la diabetes tipo II. Sin embargo, van seguidos de la administración de agentes hipoglucemiantes orales. Los fármacos actuales usados para tratar la diabetes tipo II y sus síndromes precursores tales como la resistencia a la insulina, incluyen clases de compuestos, tales como, entre otros, biguanidas, glitazonas y sulfonilureas.

Las biguanidas representadas principalmente por la metformina, fenformina y buformina, ayudan en el control glucémico inhibiendo la producción de glucosa hepática, reduciendo la absorción intestinal de glucosa y potenciando la absorción de glucosa periférica. Las biguanidas, especialmente la metformina, reducen la glucosa plasmática tanto basal como posprandial y por tanto mejora la tolerancia a la glucosa en los pacientes. La metformina ejerce una acción normoglucémica con riesgo reducido de acidosis láctica y también se conoce que reduce los niveles de triglicéridos en sangre. Por tanto, es un modo de tratamiento preferido entre las biguanidas.

Las glitazonas, representadas principalmente por la clase de glitazonas que incluye, por ejemplo, rosiglitazona, troglitazona y pioglitazona, entre otras, actúan aumentando la sensibilidad de los receptores de insulina en el organismo y reduciendo la resistencia a la insulina periférica. Las glitazonas, preferiblemente la pioglitazona, estimulan la adipogénesis y reducen los triglicéridos en plasma y las concentraciones de ácidos grasos libres. Éstos potencian la acción de la insulina a nivel celular pero no estimulan la liberación de insulina, ni imitan su acción.

Las sulfonilureas, representadas principalmente por la glipizida, glimepirida, gliburida, glibornurida, glisoxepida, gliclazida, acetoexamida, clorpropamida, tolazamida y tolbutamida, entre otras, ayudan en el control o tratamiento de la DMNID estimulando la liberación de insulina endógena desde las células beta del páncreas.

Las biguanidas, glitazonas y sulfonilureas están disponibles comercialmente en forma de comprimidos de los fármacos individuales, o bien formulaciones de liberación inmediata (LI) o bien, en algunos casos, formulaciones de liberación controlada (LC), que se administran por vía oral a los pacientes que los necesitan, en protocolos que requieren la administración única del componente individual. La monoterapia con metformina se usa como tratamiento de primera línea en pacientes diabéticos pero puede complementarse con otros fármacos cuando surge un fallo secundario de la terapia. La adición de una glitazona y sulfonilurea al tratamiento simultáneo proporciona un equilibrio de liberación estimulada de insulina mientras se mejora la resistencia a la insulina y por tanto proporciona un nivel óptimo de control glucémico inalcanzable con cualquier medicamento solo. Pero, múltiples medicamentos como aquéllos para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades habitualmente dan como resultado inconveniencias para el paciente y en consecuencia, el incumplimiento del paciente del régimen de dosificación recomendado. Durante mucho tiempo, se ha reconocido en la práctica de la medicina la facilidad de usar tratamiento de combinación para múltiples medicamentos en contraposición a administraciones separadas de los medicamentos individuales. Un tratamiento de este tipo proporciona una ventaja terapéutica para el beneficio del paciente y del médico. Además, tal tratamiento proporciona tanto el aumento de la comodidad del paciente como la mejora del cumplimiento del paciente que resultan de evitar la omisión de dosis por la mala memoria del paciente.

A continuación se facilita un breve perfil lógico para una triple combinación de este tipo basándose en el mecanismo farmacológico de acción de las clases individuales de fármacos:

La resistencia a la insulina y la secreción reducida de insulina son las dos anomalías fundamentales en los pacientes diabéticos tipo II. Por tanto, los dos principales enfoques de tratamiento son reducir la resistencia a la insulina o

## ES 2 340 997 T3

5 aumentar la sensibilidad a la insulina y aumentar la secreción de insulina desde las células beta del páncreas. Los tejidos más comúnmente resistentes a las acciones de la insulina son el hígado, los músculos esqueléticos y los tejidos adiposos. Por tanto, las estrategias de tratamiento dirigidas hacia la mejora de la sensibilidad a la insulina de estos tejidos principales ayudan en la mejora global de la sensibilidad a la insulina. Se conoce que la pioglitazona desempeña un papel principal en la mejora de la sensibilidad de los tejidos periféricos como los músculos esqueléticos y los tejidos adiposos, mientras que la metformina tiene su acción primaria sobre el hígado. Por tanto, el tratamiento de combinación con pioglitazona y metformina da como resultado acciones sinérgicas para mejorar la sensibilidad a la insulina.

10 La pioglitazona, un miembro de la clase de la tiazolidindiona de los agentes antidiabéticos, se centra en la resistencia a la insulina mediante la unión al factor de transcripción receptor- $\gamma$  activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- $\gamma$ ), promoviendo la síntesis de transportadores de glucosa. Esto potencia la sensibilidad a la insulina, reduciendo de ese modo la hiperglucemia, la hemoglobina glicosilada (HbA1c), la hiperinsulinemia y la hipertrigliceridemia.

15 Por el contrario, el clorhidrato de metformina promueve la disminución de glucosa reduciendo la producción de glucosa hepática y la gluconeogénesis y potenciando la captación de glucosa periférica. Debido a que la metformina y la pioglitazona actúan a través de diferentes mecanismos, su uso combinado está indicado en pacientes cuya enfermedad se controlan escasamente con la monoterapia.

20 La pioglitazona aumenta el peso corporal. Sin embargo, puesto que la metformina XL reduce el peso corporal, el tratamiento que consiste en ambos fármacos es probable que evite el aumento excesivo de peso en un individuo.

### *Metformina XL (liberación prolongada)*

25 La metformina XL es una formulación de retención gástrica de liberación modificada. Debido a su propiedad de retención gástrica, libera metformina gradualmente en pequeñas cantidades, que se absorben bien en la parte superior del intestino delgado y el duodeno. La metformina incorporada en la formulación de retención gástrica se libera lentamente a lo largo de un periodo prolongado de 24 horas; por tanto se administra una vez al día.

30 La metformina XL tiene distintas ventajas con respecto a la metformina simple que son tal como siguen:

1. Reduce el número de dosis diarias y aumenta el cumplimiento del paciente. Como tratamiento de la diabetes es para toda la vida, este aspecto es muy importante desde el punto de vista de un paciente.
- 35 2. La metformina XL, que es una preparación de liberación modificada, también puede evitar la “carga de dosis”. Esto se produce comúnmente con las formulaciones orales convencionales cuando se administran grandes dosis que pueden provocar la liberación repentina y la absorción de una gran cantidad de fármaco.
- 40 3. La metformina XL se libera en menores dosis en la parte superior del intestino delgado, y por tanto garantiza el aumento de la biodisponibilidad y la disminución de los efectos secundarios. Por el contrario, la metformina convencional tiene menor biodisponibilidad puesto que su absorción disminuye a medida que pasa a través de la parte inferior del intestino delgado.
- 45 4. La metformina convencional tiene una biodisponibilidad oral del 40 al 60% y su absorción gastrointestinal es aparentemente completa en el plazo de 6 horas tras la ingestión. El  $t_{1/2}$  en plasma es de 2 a 6 horas. Por tanto, tiene que administrarse de 2 a 3 veces al día, mientras que la metformina XL que es una formulación “de retención gástrica” de liberación controlada, se libera en pequeñas cantidades en la parte superior del intestino delgado en la que el fármaco se absorbe mejor y tiene una duración prolongada de acción (24 horas).
- 50 5. Metformina XL - la absorción es más fiable y completa ya que el fármaco se libera de manera gradual principalmente en la parte superior del intestino delgado, mientras que en la metformina simple la absorción es errática ya que la metformina también se absorbe en la última parte del intestino delgado en la que la absorción es errática y “no fiable”.
- 55 6. Puesto que la metformina XL se libera lentamente, los efectos secundarios como flatulencia, molestia abdominal, diarrea y acidosis láctica son menores a diferencia de la metformina simple.
- 60 7. Se observó una relación inversa entre la dosis ingerida y la absorción relativa con las dosis terapéuticas que oscilan desde 0,5 hasta 1,5 g sugiriendo la participación de un proceso de absorción saturable, activo. Por tanto, una formulación de liberación prolongada de metformina puede no sólo optimizar el requisito diario de metformina, sino que también puede reducir la necesidad de una dosis más alta.

### *Glimepirida/Gliclazida/Glipizida*

65 Es una nueva sulfonilurea (SU) de tercera generación, que se une a una proteína diferente del receptor SU que la glibenclamida. La ventaja de la glimepirida es que su metabolito hidroxilado tiene muy poca actividad hipoglucemiante, por tanto provoca menos episodios hipoglucémicos en comparación con la glibenclamida mientras logra un

## ES 2 340 997 T3

control glucémico similar. Es relativamente segura en pacientes mayores con insuficiencia renal leve. La otra ventaja con la glimepirida es su larga vida (9 horas) lo que permite usar este fármaco como tratamiento de una vez al día (1-6 mg/kg). Una posible tercera ventaja con este fármaco es que no tiene efecto sobre los canales de K<sup>+</sup> dependientes de ATP vasculares humanos. En teoría, no tendrá ningún efecto nocivo sobre las respuestas vasculares durante la isquemia.

La glimepirida, que es un secretagogo de insulina, pone más insulina a disposición para su mejor utilización por los dos sensibilizadores a la insulina, pioglitazona y metformina, y por tanto mejora las acciones de los sensibilizadores a la insulina.

### *Ventajas con la combinación de pioglitazona, metformina y glimepirida*

1. La triple combinación se centra en los dos procesos patológicos principales, la resistencia a la insulina y la secreción de insulina defectuosa.
2. Aumento de la sensibilidad a la insulina debido a las acciones sinérgicas de la pioglitazona y la metformina
3. Las acciones terapéuticas de los sensibilizadores a la insulina, pioglitazona y metformina, se potencian debido a la administración simultánea de glimepirida
4. Mejor control glucémico
5. Incidencia reducida de los efectos secundarios debido a la reducción de los requisitos de dosificación de los fármacos individuales.
6. Administración una vez al día
7. Mejor cumplimiento

La metformina es un agente antihiper glucemiante de la clase de biguanida usado en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID). Se comercializa habitualmente en forma de su sal de clorhidrato como Glucophage®. (Bristol Meyers Squibb).

El clorhidrato de metformina tiene intrínsecamente escasa permeabilidad en la porción inferior del tracto gastrointestinal conduciendo a la absorción casi exclusivamente en la parte superior del tracto gastrointestinal. Su biodisponibilidad oral está en el intervalo del 40 al 60%, que disminuye con el aumento de la dosificación lo que sugiere alguna clase de proceso de absorción saturable, o absorción limitada por la permeabilidad/el tiempo de tránsito. También tiene una muy alta solubilidad en agua (> 300 mg/ml a 25°C). Esto puede conducir a dificultad a la hora de proporcionar una velocidad de liberación lenta desde una formulación y problemas en el control de la descarga inicial de fármaco desde una formulación de este tipo. Estas dos dificultades, se combinan además por la alta dosis unitaria, 500 mg por comprimido, requerida habitualmente para el clorhidrato de metformina (1997-PDR).

Los fármacos que tienen una absorción limitada en el tracto gastrointestinal superior junto con escasa absorción en el intestino delgado distal, el intestino grueso y el colon, habitualmente se consideran candidatos inapropiados para su formulación en sistemas orales de suministro controlado. Esta limitación con respecto a la absorción (por ejemplo, en el tracto gastrointestinal superior) se denomina “ventana de absorción”.

El tracto gastrointestinal funciona para impulsar el material ingerido desde el estómago (en el que tiene lugar la digestión) al interior del intestino delgado (en el que se produce principalmente la absorción) y posteriormente al intestino grueso (en el que se absorbe/secretora agua como parte de los procesos de regulación de los fluidos corporales). El tiempo de permanencia para los materiales no digeribles en el estómago depende de si se trata de un sujeto alimentado o en ayunas. Los tiempos de vaciado gástrico típicos para material particulado (más de unos pocos milímetros de diámetro) varían desde unas pocas decenas de minutos en el estado de ayuno hasta unas pocas horas en el estado alimentado. Los tiempos de tránsito a través del intestino delgado son constantemente del orden de 3 a 4 horas.

Los sistemas de suministro de liberación controlada orales funcionan liberando su carga útil de fármaco a lo largo de un periodo de tiempo prolongado tras la administración. Por tanto, las formas farmacéuticas de liberación controlada pueden pasar sólo un periodo relativamente corto en las regiones del tracto gastrointestinal en las que puede producirse una buena absorción de ciertos fármacos. La forma farmacéutica pasará a las regiones del intestino en las que la absorción de ciertos fármacos es escasa o inexistente, liberando todavía su fármaco contenido aunque con un porcentaje significativo de su carga útil que todavía va a suministrarse. No se absorberá el fármaco cuando se libera desde la forma farmacéutica en las circunstancias descritas. Por tanto, la administración de un fármaco sujeto a una ventana de absorción en un sistema de suministro de liberación controlada convencional puede conducir a los niveles en sangre subterapéuticos y al tratamiento ineficaz del estado patológico para el que estaba previsto el fármaco.

## ES 2 340 997 T3

Los fármacos con muy alta solubilidad en agua (por ejemplo, más de 100 mg/ml) pueden ser difíciles de formular en una forma farmacéutica oral de liberación controlada. La solubilidad es una fuerza impulsora de un principio activo para disolverse en agua; a mayor solubilidad mayor velocidad de disolución cuando todos los demás factores se mantienen constantes.

5

En una forma farmacéutica de liberación controlada, el formulador trata de reducir la velocidad de disolución mediante, por ejemplo, la inserción del fármaco en una matriz polimérica o rodeándolo con una membrana de barrera polimérica a través de la que el fármaco debe difundir para liberarse para su absorción. Para reducir la velocidad de liberación del fármaco desde la forma farmacéutica hasta un nivel apropiado compatible con el perfil de nivel sanguíneo deseado para un fármaco que tiene una muy alta solubilidad en agua, se requerirían cantidades muy grandes de polímero para la matriz o membrana de barrera. Esto puede ser factible si la dosis diaria total del fármaco que va a suministrarse es del orden de sólo unos pocos miligramos, pero muchos fármacos que tienen las propiedades de solubilidad descritas requieren las dosis diarias totales del orden de muchos cientos de miligramos. Aunque es posible crear formas farmacéuticas orales de liberación controlada para tales productos mediante el uso de grandes cantidades de polímero, puede obtenerse como resultado una gran forma farmacéutica inaceptablemente grande.

15

Un problema adicional con los fármacos altamente solubles en agua formulados en una forma farmacéutica de liberación controlada es que puede producirse una “descarga” significativa y variable de fármaco desde estos sistemas. La descarga de fármaco altamente soluble en agua es la liberación rápida inicial que se produce desde formas farmacéuticas orales de liberación controlada cuando se ponen en contacto por primera vez con un fluido, tales como fluidos gástricos, antes de que se establezcan por sí mismos mecanismos de control de liberación de la forma farmacéutica y se proporcione una velocidad de liberación estable. La hidratación de cualquier matriz polimérica usada para formular la forma farmacéutica es un requisito previo para establecer una velocidad de liberación estable. Por tanto, se requiere un polímero que se hidrata fácilmente para establecer la velocidad de liberación estable deseada. Sin embargo, si el polímero usado se hidrata lentamente, entonces puede producirse una descarga variable no deseable.

20

25

Los estudios de Vidon *et al.* (1) sugieren firmemente que existe una absorción limitada por la permeabilidad de metformina. El fármaco que perfunde al interior del yeyuno por medio de una técnica de intubación, mostró un área 2,5 veces mayor bajo la curva de concentración en plasma-tiempo (una medida de la cantidad de fármaco absorbido) en comparación con la introducción similar de un fármaco en el interior del ileón. No pudo detectarse fármaco en plasma cuando se perfundió el fármaco al interior del colon. El fármaco transitará a lo largo del intestino delgado tras la disolución desde una forma farmacéutica ingerida y, si la velocidad de absorción es lenta, es posible que el fármaco pueda alcanzar las regiones de escasa permeabilidad antes de que la absorción de una dosis administrada sea completa. En tal caso, puede predecirse que el aumento de la dosis administrada dará como resultado una reducción en el porcentaje de la dosis administrada absorbida.

30

35

Una forma farmacéutica que permite una reducción en la frecuencia de dosificación, proporcionando comodidad al paciente que probablemente mejoraría el cumplimiento, puede lograr mejoras en los regímenes terapéuticos que emplean metformina. Las formulaciones de liberación prolongada convencionales han demostrado que comprometen invariablemente la disponibilidad de metformina (2), (2A) y (2B). Probablemente esto es debido a que la forma farmacéutica transporta una proporción significativa del contenido en fármaco restante que va a liberarse, a medida que la forma de dosificación se transporta a regiones del tracto gastrointestinal con muy escasa permeabilidad al fármaco. Para reducir la frecuencia de dosificación, la velocidad de liberación desde la forma farmacéutica debe ser tal que amplíe los niveles en plasma eficaces, pero el potencial para el suministro eficaz a esta velocidad se ve comprometido por las influencias combinadas de la reducción significativa en la permeabilidad al fármaco en el paso desde el intestino delgado proximal hasta el colon y el tiempo de permanencia limitado en las regiones del tracto gastrointestinal en las que el fármaco se absorbe bien. Ese tiempo de tránsito a lo largo de la región “útil” del tracto gastrointestinal es probable que sea sólo del orden de unas pocas horas.

40

45

La biodisponibilidad mantenida o incluso mejorada desde una forma farmacéutica de liberación prolongada que libera metformina a una velocidad que es probable que proporcione los niveles plasmáticos deseados del fármaco durante un periodo de tiempo prolongado puede, sin embargo, ser posible desde una forma farmacéutica que tiene un tiempo de permanencia prolongado en el tracto gastrointestinal superior, resistiendo a los mecanismos que promueven el tiempo de tránsito normal para materiales sólidos. Se demostró en la práctica que este principio puede funcionar en un estudio interno en el que se coadministró metformina con propantelina, un agente que reduce la motilidad gastrointestinal. En comparación con la administración de metformina sola, la combinación proporcionó una AUC aumentada, un  $T_{máx}$  retardado y un periodo de tiempo prolongado a lo largo del cual se mantuvieron los niveles plasmáticos de fármaco terapéuticamente beneficiosos.

50

55

Administrar un fármaco tal como metformina para el tratamiento de la diabetes con un fármaco adicional, tal como propantelina, que no se usa para el tratamiento de la diabetes y en el que el solo intento de usar el segundo agente es para lograr un tiempo de residencia prolongado en el tracto GI superior, tiene muchas desventajas aunque es probable que permita el suministro prolongado eficaz de metformina a un sitio de absorción óptimo. El fármaco coadministrado puede tener otros efectos farmacológicos no deseados o efectos secundarios nocivos para el bienestar de los pacientes y devalúa la calidad de vida mejorada ofrecida por el tratamiento para su diabetes. Además, puede ser difícil o imposible formular conjuntamente de manera apropiada los dos agentes debido a cuestiones de compatibilidad química o diferencias de solubilidad, evitando lo último que la velocidad de liberación requerida del agente influya en el tiempo de permanencia en el tracto GI superior. Por tanto, puede requerirse que el paciente tome múltiples

60

65

## ES 2 340 997 T3

medicamentos separados para lograr el efecto deseado. El momento para tomar los dos medicamentos sería crítico para el suministro efectivo del fármaco con la ventana de absorción limitada y por tanto muchos pacientes pueden fallar al tomar su medicación correctamente dando como resultado un tratamiento ineficaz de su diabetes.

### 5 *Sistemas de retención gástrica de la técnica anterior*

Sería deseable proporcionar una forma farmacéutica que intrínsecamente tenga la propiedad de permanencia gástrica prolongada, que tenga alguna resistencia al patrón de ondas de motilidad presentes en el tracto gastrointestinal que sirven para impulsar el material a través del mismo. Ha habido muchos intentos para proporcionar esto, con grados variables de éxito.

Los posibles enfoques descritos en la técnica anterior incluyen:

#### 1. *Sistemas flotantes o de flotación*

Se diseñan para tener una baja densidad y por tanto deben flotar en los contenidos gástricos tras la administración hasta que el sistema se disgrega (y presumiblemente las partículas resultantes se vacíen desde el estómago) o que el dispositivo absorba el fluido hasta el punto en el que su densidad es tal que pierda flotabilidad y pueda pasar más fácilmente desde el estómago con una onda de motilidad responsable del vaciado gástrico. Watanabe *et al.* (3) han usado partículas de espuma de poliestireno de baja densidad en las que se cargaron capas de polímero y fármaco. Las desventajas de un sistema de este tipo pueden incluir la pérdida de densidad controlada de modo que no salga del estómago, la carga del fármaco durante la fabricación y las cantidades mayores de exigencia del polímero para retardar la liberación en el caso de fármacos solubles en agua.

Sheth ha descrito sistemas hidrodinámicamente equilibrados de cápsulas y comprimidos con baja densidad para permitir la flotación en los contenidos del estómago (4, 5, 6). Éstos se erosionan lentamente tras la administración, perdiendo flotabilidad y evacuándose desde el estómago.

Para fármacos con solubilidad dependiente del pH (7), puede combinarse la flotabilidad con el control de la liberación de fármaco a diferentes valores de pH para lograr un mejor control y por tanto la disolución dependiendo del pH del entorno.

Sin embargo, la tecnología anterior sería difícil de lograr para dosis más grandes de fármacos solubles en agua y puede dar como resultado una liberación más rápida ya que también se requieren cantidades más grandes de polímero. Una composición de dos capas en la que una de las capas genera el efecto de flotabilidad y la otra controla la velocidad de liberación del principio activo (8) puede ser la disolución pero para fármacos con alta carga esto sería una limitación. Ichikawa (9) ha descrito un dispositivo que consiste en un núcleo cargado con fármaco, rodeado por una capa que genera gas, rodeada por una capa polimérica para controlar la liberación de fármaco.

El éxito clínico ha sido limitado con estos sistemas debido a su dependencia del fluido disponible en el estómago, su dependencia de la postura del paciente y su tamaño físico (11). De hecho, un estudio de Davis (10) no muestra beneficios *in vivo* entre las formulaciones flotantes y las no flotantes.

#### 2. *Sistemas bioadhesivos*

Se diseñan para impregnarse de fluido tras la administración de modo que la capa externa se vuelve de un material pegajoso, viscoso que se adhiere a la capa de moco/mucosa gástrica. Esto debe estimular la retención gástrica hasta que las fuerzas adhesivas se debiliten por ejemplo mediante la hidratación continua de la capa externa del dispositivo o mediante la aplicación persistente de cizallamiento. Longer *et al.* (12) en *J. Pharm. Sci.*, 74, 406-411 (1985) notifican el uso de policarbófilo como polímero adecuado para lograr un tiempo de permanencia prolongado. El polímero se adhiere en este caso al moco y no a la mucosa y como la capa mucosa en seres humanos es más delgada y se desprende fácilmente, también puede llevar la forma farmacéutica.

#### 3. *Sistemas de hinchamiento y expansión*

Se diseñan para ser suficientemente pequeños en la administración para no hacer difícil la ingestión de la forma farmacéutica. Al ingerirlos, se hinchan rápidamente o se despliegan hasta un tamaño que evita el paso a través del píloro hasta que la liberación de fármaco ha progresado hasta un grado requerido. La erosión gradual del sistema y su descomposición en partículas más pequeñas le permite abandonar el estómago.

Otras disoluciones que estimulan la permanencia gástrica prolongada han incluido formas farmacéuticas que se despliegan rápidamente dentro del estómago hasta un tamaño que resiste el vaciado gástrico. Tales sistemas conservan su integridad durante un periodo prolongado y no se vaciarán desde el estómago en absoluto hasta que se produzca la descomposición en partes pequeñas. Un enfoque alternativo a usar el tamaño para modular la permanencia gástrica de una forma farmacéutica es usar un sistema polimérico erosionable hidrófilo que sea de un tamaño conveniente para la administración a seres humanos. Al impregnarse de fluido, el sistema se hincha a lo largo de un corto periodo de tiempo hasta un tamaño que estimulará la retención gástrica prolongada, permitiendo el suministro sostenido del

## ES 2 340 997 T3

fármaco contenido a los sitios de absorción en el tracto gastrointestinal superior. Puesto que estos sistemas se preparan de un polímero o mezcla de polímeros erosionables e hidrófilos, se erosionan fácilmente a lo largo de un periodo de tiempo razonable para pasar el estómago. El periodo de tiempo de expansión es tal que esto no se producirá en el esófago y si el sistema pasa al intestino en un estado de hinchamiento parcial, la erosionabilidad y la naturaleza elástica del polímero hidratado eliminarán la posibilidad de obstrucción intestinal con el dispositivo.

Mamajek *et al.* (13), patente estadounidense n.º 4.207.890, describe un sistema en el que se mezclan un componente que controla (que dosifica) la velocidad de liberación de fármaco y un componente de hinchamiento con un fármaco que se encierra dentro de una membrana. El componente de hinchamiento atrae fluido a través de la membrana, que mantiene la integridad del sistema durante su funcionamiento, y el componente que dosifica el fármaco controla la velocidad de liberación de fármaco a través de la membrana.

Urquart (14) describe un enfoque diferente, que consiste en una matriz de hidrogel que se impregna de fluido para hinchar el sistema de modo que alcance un tamaño que estimule la retención gástrica prolongada. Esta matriz rodea a una pluralidad de píldoras diminutas que consisten en fármaco con una pared de ácido graso y cera que controla la velocidad de liberación rodeando cada una de las píldoras.

Shell (15, 16, 17) ha descrito sistemas para suministrar fármacos para el tratamiento de enfermedades del tracto gastrointestinal superior o para suministrar fármacos que pueden ser irritantes o nocivos para la mucosa gastrointestinal. Un polímero de hidrogel de hinchamiento tiene incorporadas dentro del mismo partículas de fármaco que se disuelven una vez que se hidrata la matriz de hidrogel. La matriz hinchada es de un tamaño que estimula la retención gástrica pero sólo los fármacos disueltos alcanzan la mucosa y pueden suministrarse de una manera sostenida. Un sistema de este tipo por tanto no ataca la mucosa con partículas sólidas de fármaco irritante y es adecuada para suministrar el fármaco al tracto gastrointestinal superior. Estos sistemas sólo se aplican en el caso de fármacos de limitada solubilidad en agua.

En el caso de la metformina, es deseable proporcionar una forma farmacéutica que permita el suministro prolongado del fármaco y tenga una permanencia gástrica prolongada mediante el hinchamiento del sistema en vez del despliegue o la expansión de un dispositivo plegado, y que puede fabricarse a una escala comercial. Se requiere el tiempo de permanencia gástrica prolongada debido a la ventana de absorción observada con metformina.

Otro problema para el suministro prolongado de metformina es su muy alta solubilidad en agua. Serían necesarios altos niveles de polímero si se emplearan muchos enfoques de la técnica anterior para proporcionar la velocidad de liberación requerida. Esto puede dar como resultado una liberación (descarga) inicial rápida y variable del fármaco desde una forma farmacéutica de liberación prolongada. Por tanto, lo último dará lugar a dificultad en proporcionar un verdadero control de la liberación de fármaco y la variabilidad mínima entre pacientes en los niveles plasmáticos del fármaco (que surge de la posibilidad de la descarga variable del fármaco desde comprimidos administrados a diferentes pacientes).

### *Sistemas de liberación controlada de la técnica anterior para fármacos muy solubles*

Las técnicas de la técnica anterior típicas para crear una forma farmacéutica oral de liberación controlada implicarían o bien sistemas de matrices o bien sistemas multiparticulados. Los sistemas de matrices pueden formularse mediante mezclando homogéneamente el fármaco con los polímeros hidrófilos, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poli(óxido de etileno), carbómero, ciertos polímeros derivados de ácido metacrílico, alginato de sodio o mezclas de componentes seleccionados a partir de éstos, y comprimiendo la mezcla resultante para dar comprimidos (empleando algún otro excipiente cuando sea necesario). Los polímeros hidrófobos, tales como etilcelulosa, ciertos ésteres del ácido metacrílico poliméricos, acetato-butirato de celulosa, poli(etileno-co-acetato de vinilo) pueden incorporarse uniformemente con los materiales anteriores para dar un control adicional de liberación. Una alternativa adicional implica incorporar el fármaco dentro de un comprimido a base de cera, mediante granulación o simplemente mezclando el fármaco con una cera, tal como cera de carnauba, cera microcristalina o ésteres de ácido graso purificados disponibles comercialmente. Como se indicó anteriormente, puede que no sea posible usar estos enfoques con fármacos muy altamente solubles en agua.

Los sistemas multiparticulados consisten en una forma farmacéutica a base de una pluralidad de las esferas cargadas con fármaco, preparadas mediante la estratificación del fármaco sobre un núcleo, habitualmente una esfera de mezcla de azúcar-almidón de aproximadamente 0,8 mm de diámetro, hasta alcanzar un nivel suficiente, y entonces se proporciona una barrera de liberación de fármaco alrededor de la esfera cargada con fármaco. Las esferas cargadas con fármaco también pueden prepararse amasando en húmedo una mezcla de fármaco y excipientes, forzando la masa húmeda a través de un tamiz perforado para formar hebras cortas que se redondean en un aparato de esferonización antes del secado y que tienen la barrera de liberación de fármaco aplicada. La barrera de liberación de fármaco puede ser una cera, tal como cera de carnauba o ésteres de ácido graso de glicerilo; o una barrera polimérica, tal como una mezcla de etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Esto funciona bien para los fármacos moderadamente solubles con dosis en las unidades de miligramos a menos de unos pocos cientos de miligramos por día.

En varios ejemplos, los sistemas de la técnica anterior parecen proporcionar una formulación de liberación controlada de un fármaco muy soluble en agua mejorando el enfoque del sistema multiparticulado. Fisher da a conocer un sistema multiparticulado para fármacos altamente solubles especialmente agonistas opiáceos (18) a base de un fárma-

## ES 2 340 997 T3

co que contiene núcleos rodeados por una barrera que controla la liberación de fármaco que tiene la propiedad de ser parcialmente soluble a un pH muy ácido.

5 Hansraj (19) recubre los núcleos cargados con fármaco con polímeros derivados de ácido metacrílico o acrílico cuyas propiedades se modifican mediante la inclusión de al menos un tensioactivo aniónico. En un sistema de este tipo, la liberación de fármaco de fármacos altamente solubles en agua se controla sin tener que recurrir al uso de recubrimientos gruesos sobre la capa que controla la velocidad de liberación.

10 Rollet (20) logra la liberación prolongada de un fármaco a partir de una formulación multiparticulada a base de partículas finas de silicatos o sílices hidrófilos o hidrófobos. Presumiblemente, este sistema funcionaría para fármacos de alta solubilidad en agua.

15 Los sistemas multiparticulados habitualmente se llenan en cápsulas para proporcionar formas de dosis unitarias debido al daño provocado a tales partículas en el intento de comprimirlas para dar comprimidos. La dosis total contenida en una sola unidad se ve limitada por la carga posible en una cápsula de gelatina dura de un tamaño que puede tragarse fácilmente y es habitualmente de no más de unos pocos cientos de miligramos.

20 Los sistemas de liberación controlada de una sola unidad aplicables a fármacos altamente solubles en agua incluyen la aplicación de múltiples capas alrededor de una forma de dosis como se describió Howard (21). Cuando no se emplea recubrimiento, se han usado mezclas especiales de polímeros o la formación de un complejo con el fármaco. Macrae (22) usa mezclas de poli(óxido de etileno) e hidroxipropilmetilcelulosa con polímeros entéricos opcionales para producir una velocidad de liberación constante para fármacos altamente solubles en agua. Belenduik (23) combina el fármaco altamente soluble en agua con un polímero hidrófilo a base de ácido acrílico y lo dispersa en una matriz hidrófoba.

25 Se han descrito variaciones de los sistemas osmóticos Alza adecuadas para fármacos altamente solubles en agua tal como clorhidrato de venlafaxina (24). Estos sistemas necesitan dos capas, una capa de fármaco y una capa de desplazamiento impulsado osmóticamente todo rodeado por una membrana permeable al agua/impermeable al fármaco con un paso de salida en esta membrana para el fármaco.

30 Se prepararon gránulos de clavulanato altamente soluble en agua (25) que tienen que emplear una capa de barrera de un material ceroso hidrófobo con el fin de proporcionar la liberación controlada de este material cuando se formula conjuntamente con gránulos de amoxicilina trihidratada de liberación controlada en cápsula o comprimido.

35 Según la presente invención, se ha encontrado una manera novedosa para formular fármacos con alta solubilidad en agua y una ventana de absorción limitada, tal como metformina o una sal de la misma, en combinación con otro fármaco de liberación inmediata/sostenida tal como un fármaco antidiabético que pertenece a una clase diferente según las reivindicaciones en combinación con aún otro fármaco de liberación inmediata, tal como otro fármaco antidiabético que pertenece a una clase diferente según las reivindicaciones, que tiene una ventana de absorción en el tracto gastrointestinal superior, para proporcionar una forma farmacéutica que intrínsecamente tiene una permanencia gástrica prolongada. Esto se lleva a cabo sin la necesidad de a) la coadministración de un fármaco tal como propanetelina, y b) la formulación de baja densidad o la generación de gas dentro de la formulación. Esta formulación según la invención (a) logra la permanencia gástrica prolongada debido al tamaño pero se degradará *in vivo* para no tener el potencial de provocar obstrucción gástrica o intestinal, y (b) controla la liberación de fármaco adecuadamente cuando la descarga inicial del fármaco está bajo control. Las formulaciones de la invención proporcionarán una formulación de liberación prolongada del fármaco con una variabilidad mínima entre pacientes en los parámetros farmacocinéticos.

45 Además, la presente invención proporciona el uso para reducir la resistencia a la insulina o tratar la diabetes de la formulación de liberación controlada bifásica de la invención que contiene un producto farmacéutico antidiabético que se administra a un paciente que necesita tratamiento. El producto farmacéutico antidiabético empleado es una biguanida, preferiblemente metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma tal como el clorhidrato, bromhidrato, fumarato, succinato, p-clorofenoxiacetato-embonato, etc., todos los cuales se denominan colectivamente metformina. Las sales de fumarato y succinato son preferiblemente el fumarato de metformina (2:1) y el succinato de metformina (2:1) dados a conocer en la solicitud estadounidense n.º de serie 09/262.526 presentada el 4 de marzo de 1999. La sal de clorhidrato de metformina es el fármaco más preferido.

50 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un uso para reducir la resistencia a la insulina o tratar la diabetes de la formulación de liberación controlada bifásica de la invención que contiene metformina y se administra en un régimen de dosificación de al menos un gramo de metformina, una vez al día, preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 3 gramos, una vez al día, a un paciente que necesita tratamiento.

El término “diabetes” como se emplea en el presente documento se refiere a diabetes tipo 2 y diabetes tipo 1, habitualmente diabetes tipo 2.

65 El término liberación lenta se aplica en este caso a cualquier liberación de una formulación que es lenta por naturaleza e incluye diversos términos usados indistintamente en el contexto farmacéutico como liberación prolongada, liberación retardada, liberación controlada, liberación programada, liberación específica, liberación dirigida, etc.



## ES 2 340 997 T3

El término “material de liberación prolongada” tal como se presenta en la fase particulada sólida interna y la fase continua sólida externa se refiere a uno o mas polímeros hidrófilos y/o uno o más polímeros hidrófobos y/o uno o más de otros tipos de materiales hidrófobos, tales como, por ejemplo, una o más ceras, alcoholes grasos y/o ésteres de ácidos grasos. El “material de liberación prolongada” presente en la fase particulada sólida interna puede ser el mismo que o diferente del “material de liberación prolongada” presente en la fase continua sólida externa.

El término “solubilidad en agua” o término similar cuando caracteriza a un fármaco, medicamento o producto farmacéutico en la invención se refiere a la solubilidad en agua a temperatura ambiente de al menos aproximadamente 10 mg/ml de agua, preferiblemente al menos aproximadamente 25 mg/ml de agua o más, y más preferiblemente más de 75 mg/ml.

El término “ventana de absorción” o término similar cuando caracteriza a un fármaco, medicamento o producto farmacéutico se refiere a una biodisponibilidad oral de menos de aproximadamente el 50%, habitualmente menos de aproximadamente el 45%, disminuyendo habitualmente con el aumento de la dosis, y teniendo casi de manera invariable una absorción limitada por la permeabilidad/el tiempo de tránsito.

El término candidato para la liberación sostenida abarca todas las características de un fármaco que lo hacen un candidato para su formulación en un modo de liberación prolongada como una semivida de eliminación corta y la consecuente dosificación de más de una vez al día, un producto de única dosis administrado de manera prolongada para lograr mejores resultados clínicos y evitar los efectos secundarios asociados con una liberación inmediata, etc. ...

La fase particulada sólida interna contendrá el fármaco en una cantidad dentro del intervalo de desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 98% en peso, preferiblemente desde aproximadamente el 15 hasta aproximadamente el 95% en peso, y el material de liberación prolongada en forma de polímeros hidrófilos y/o polímeros hidrófobos y/u otro material hidrófobo en una cantidad dentro del intervalo de desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 95% en peso, preferiblemente desde aproximadamente el 7 hasta aproximadamente el 85% en peso, basándose los porcentajes anteriores en el peso de la fase particulada sólida interna. Cuando se emplean mezclas, el polímero hidrófilo puede emplearse en una razón en peso con respecto al polímero hidrófobo y/u otro material hidrófobo dentro del intervalo de desde 0,05:1 hasta aproximadamente 19:1, preferiblemente desde 0,1:1 hasta aproximadamente 10:1.

Los polímeros hidrófilos que pueden emplearse en la fase particulada sólida interna y/o la fase continua sólida externa incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, alginato de amonio, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de calcio, alginato de propilenglicol, poli (alcohol vinílico), povidona, carbómero, pectato de potasio, pectinato de potasio, etc.

Los polímeros hidrófobos que pueden emplearse en la fase particulada sólida interna y/o la fase continua sólida externa incluyen etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, copolímero de metacrilato de amonio (Eudragit RL.TM. o Eudragit RS.TM.), copolímeros de ácido metacrílico (Eudragit L.TM. o Eudragit S.TM.), copolímero de éster etílico del ácido acrílico-ácido metacrílico- (Eudragit L 100-5.TM.), copolímero neutro de ésteres del ácido metacrílico (Eudragit NE 30D.TM.), copolímero de ésteres del ácido metacrílico-metacrilato de dimetilaminoetil (Eudragit E 100.TM.), copolímeros de anhídrido maleico/vinil metil éter, sus sales y ésteres (Gantrez.TM.) etc.

Otros materiales hidrófobos que pueden emplearse en la fase particulada sólida interna y/o la fase continua sólida externa incluyen, pero no se limitan a, ceras tales como cera de abejas, cera de carnauba, cera microcristalina y ozokerita; alcoholes grasos tales como alcohol cetosteárico, alcohol estearílico; alcohol cetílico, alcohol miristílico, etc.; ésteres de ácidos grasos tales como monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerol, monoglicéridos acetilados, triestearina, tripalmitina, cera de ésteres cetílicos, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, etc.

Se ha demostrado en ensayos clínicos que el uso de combinaciones de metformina (una biguanida) y gliburida (una sulfonilurea) es sinérgico, cuando se compara con el uso de los agentes individuales por separado (véase Physician's Desk Reference 2000, página 832). La monografía también recomienda el uso de combinaciones de metformina y sulfonilureas para pacientes no controlados con metformina sola. Varias referencias de la técnica anterior hacen referencia a composiciones farmacéuticas que tienen combinaciones de biguanidas y sulfonilureas que proporcionan una liberación controlada o inmediata de ambos fármacos. Por ejemplo, una combinación de dosis unitarias de metformina y gliburida como formulación de liberación inmediata está disponible comercialmente (Zidmin™ comprimidos, Wockhardt), y se describe una forma farmacéutica de combinación de metformina y gliburida para la liberación inmediata en la patente estadounidense n.º 6.303.146 concedida a Bonhomme *et al.* Sin embargo, una triple combinación de fármacos tales como antidiabéticos o bien como de liberación inmediata o bien como de liberación sostenida o una combinación tal como se da a conocer en la invención reivindicada son hasta ahora desconocidas.

Además, para la administración de una triple combinación de un fármaco de liberación controlada tal como una biguanida con una glitazona y una sulfonilurea para el efecto sinérgico en el tratamiento de DMNID, hasta ahora se han administrado en la presente invención juntos productos individuales disponibles comercialmente. No hay disponibilidad, en la práctica clínica, de tales combinaciones de una biguanida de liberación controlada junto con una sulfonilurea de liberación controlada/inmediata y una glitazona para la administración fácil. La provisión hecha en la presente invención, de un fármaco de liberación controlada tal como biguanida sola o en una combinación de dosis

fijas con un fármaco de liberación controlada/liberada tal como sulfonilurea y un fármaco de liberación inmediata tal como glitazona llenaría un hueco altamente deseado en el arsenal médico. Una composición según la invención de este tipo mejoraría el tratamiento de enfermedades tales como DMNID mediante un cumplimiento del paciente significativamente mejorado debido a la facilidad de administración y una frecuencia reducida de dosificación. También existe la posibilidad de una reducción significativa en las dosis de los principios activos usados en combinación debido a la acción sinérgica, dando como resultado una posible reducción en la toxicidad.

Las combinaciones de agentes biológicamente activos son especialmente difíciles de formular debido a las diferencias intrínsecas en las propiedades fisicoquímicas, las posibles interacciones fármaco-fármaco entre los fármacos y también en los componentes usados para la formulación de la composición de combinación.

Las composiciones a modo de ejemplo para fármacos de liberación controlada tal como metformina en las referencias de la técnica anterior contienen cantidades muy altas de polímeros (hidrófilos) que tras el contacto con los fluidos gástricos se hinchan para formar una masa gelatinosa blanda. La liberación desde un sistema de suministro que está constituido por polímeros hidrófilos como se enseñó en la técnica anterior depende del tiempo de vaciado gástrico y el grado de la hidratación del polímero. Los polímeros que son hidrófilos en la naturaleza, se hidratan para formar una capa de gel al exponerse a fluidos acuosos, después de lo cual se disuelven lentamente para liberar el medicamento. La velocidad y el grado de hidratación del polímero dependen del pH de los medios. La velocidad de liberación del fármaco desde un sistema de este tipo depende principalmente de la viscosidad del polímero, la velocidad de impregnación con agua, la velocidad resultante de hinchamiento del polímero, la disolución del fármaco y difusión desde el polímero. También se dice que la liberación del medicamento tiene lugar mediante la acción de filtración en o cerca de la superficie. Sin embargo, está bien reconocido que es difícil de mantener la aplicación de un sistema de este tipo para obtener una velocidad de liberación compatible del fármaco en el que se regula mediante la difusión del polímero.

## 25 Sumario de la invención

Por tanto es un objeto de la invención proporcionar métodos eficaces para el desarrollo de sistemas de suministro de fármacos de triple combinación según las reivindicaciones. Por ejemplo, las biguanidas en combinación con otros fármacos según las reivindicaciones para tratar las enfermedades asociadas a diabetes. Además, en vista de lo anterior, el objeto principal de la presente invención es proporcionar un sistema de suministro para la administración oral de fármacos de liberación controlada usados para el tratamiento y control de diversos trastornos metabólicos, enfermedades asociadas con seres humanos. Una triple combinación de este tipo que proporciona el control glucémico a los pacientes diabéticos incluye una biguanida de liberación sostenida/controlada/prolongada en combinación con fármacos de liberación sostenida/inmediata tal como sulfonilurea y fármacos de liberación inmediata tal como glitazona con las características de las reivindicaciones adjuntas.

Es un objeto de la presente invención proporcionar un sistema de suministro oral para fármacos, en el que al menos uno de los fármacos es un candidato adecuado para la liberación controlada/prolongada tal como una triple combinación de biguanida, sulfonilurea y una glitazona que proporciona una liberación controlada/sostenida mediante la retención gástrica de al menos uno de los componentes de la forma farmacéutica según las reivindicaciones.

Es un objeto de la presente invención proporcionar un sistema de suministro oral según las reivindicaciones que proporcione una liberación controlada/sostenida mediante la retención gástrica.

Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un sistema de suministro oral para la combinación de fármacos de liberación controlada con fármacos de liberación controlada/inmediata y fármacos de liberación inmediata según las reivindicaciones.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar un sistema de suministro para la administración oral que consiste en la liberación en el cuerpo de un mamífero, de un fármaco de liberación sostenida (biguanida), un fármaco de liberación sostenida/inmediata (sulfonilurea) y un fármaco de liberación inmediata (glitazona).

Es también un objeto de esta invención proporcionar el uso de estas triples composiciones para el tratamiento de diversas enfermedades en el que los componentes en cualquier orden se consumen en el plazo de 0-12 horas tras la administración de cualquiera de los otros dos componentes que comprenden la formulación.

Estos objetos se logran debido a la presente invención, que se refiere a un sistema de suministro oral que suministra selectivamente fármacos a velocidad óptima a pacientes a lo largo de un periodo de tiempo durante el tratamiento y ayuda a lograr una reducción en la dosis de los fármacos administrados después de un tratamiento inicial con este régimen. La reducción en la dosificación será beneficiosa para el paciente y será a discreción del médico dependiendo del perfil patológico obtenido después del tratamiento con esta combinación.

Es un hecho bien conocido que la mortalidad cardiovascular es de dos a tres veces más alta en hombres con diabetes y de tres a cinco veces más alta en mujeres con diabetes que en personas sin diabetes. La diabetes tipo 2 y la hipertensión son estados comúnmente asociados, ambos de los cuales conllevan un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y renal. La prevalencia de la hipertensión en la diabetes tipo 2 es más alta que en la población en general, especialmente en pacientes más jóvenes. A la edad de 45, aproximadamente el 40% de los pacientes con diabetes tipo 2 son hipertensos, aumentando la proporción aumenta hasta el 60% a la edad de 75. La hipertensión

## ES 2 340 997 T3

aumenta el alto riesgo ya existente de enfermedad cardiovascular asociada con diabetes tipo 2 y también es un factor de riesgo para el desarrollo de microalbuminuria y retinopatía.

En la población general, el tratamiento para reducir la tensión arterial reduce la incidencia de accidente cerebrovascular e infarto de miocardio, particularmente en personas mayores. En los pacientes con diabetes tipo 1 que tienen microalbuminuria o nefropatía manifiesta, el control estricto de la tensión arterial reduce la excreción de albúmina en orina y el deterioro de la función renal. La disminución de la tensión arterial también disminuye la albuminuria en la diabetes tipo 2, pero no se conoce si también reduce el riesgo de enfermedad cardíaca o de enfermedad renal de último estadio.

Los datos epidemiológicos y experimentales sugieren que la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona tiene un papel importante en el aumento del riesgo de acontecimientos cardiovasculares. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina bloquean la activación del sistema renina-angiotensina y pueden retardar la progresión tanto de insuficiencia cardíaca como de aterosclerosis como se discutió por Lonn E *et al.* (26). Por tanto, también los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, reduciendo la tensión arterial, y pueden prevenir las complicaciones relacionadas con la diabetes.

Otros factores de riesgo cardiovascular en personas con diabetes incluyen los factores de riesgo convencionales (edad, enfermedad cardiovascular previa, fumar, hipertensión, dislipidemia, estilo de vida sedentario, historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura) y más factores de riesgo específicos de diabetes (elevada excreción de proteínas en orina, escaso control glucémico).

Las intervenciones que pueden mejorar los resultados cardiovasculares en personas con diabetes como se discutió en Sigal R *et al.* (27); incluyen

- La disminución agresiva de la tensión arterial en personas con diabetes que tienen hipertensión, reduce la morbimortalidad cardiovascular.
- La aspirina es eficaz en la prevención primaria y secundaria de acontecimientos cardiovasculares en personas con diabetes.
- Las estatinas y los fibratos son eficaces en la prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular en personas con diabetes y dislipidemia.

### Lecciones de 2 estudios principales (HOPE y UKPDS) (28,29)

El estudio de evaluación de la prevención de resultados en el corazón (HOPE, *Heart Outcomes Prevention Evaluation*) comparó ramipril con un placebo en personas con y sin diabetes, que tenían 55 años de edad o eran mayores y que tenían una historia de enfermedad cardiovascular o diabetes más al menos otro factor de riesgo cardiovascular. HOPE se detuvo 6 meses antes de tiempo (después de 4,5 años) debido a un beneficio consistente de ramipril en comparación con el placebo. En el subestudio MICRO-HOPE de 3.577 personas con diabetes, ramipril redujo el riesgo relativo de un acontecimiento cardiovascular principal en un 25% (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular) y el riesgo absoluto en un 4,5%. El riesgo relativo de nefropatía manifiesta se redujo en un 24% (reducción del riesgo absoluto de un 2,0%). El beneficio era evidente, independientemente de si los participantes tenían una historia de acontecimientos cardiovasculares, hipertensión o microalbuminuria, estuvieran tomando insulina o fármacos antidiabéticos orales, o tuvieran diabetes tipo 1 o tipo 2 (investigadores del estudio HOPE).

El estudio de diabetes prospectivo en el Reino Unido fue el estudio más grande y duradero de diabetes tipo 2. Sus principales mensajes fueron:

- La diabetes tipo 2 es una enfermedad progresiva y nunca debe considerarse una forma leve de diabetes.
- El tratamiento intensivo de la diabetes tipo 2 con sulfonilureas y/o insulina dio como resultado en un 25% de reducción del riesgo relativo en criterios de valoración de tipo microvascular.
- La metformina debe ser un fármaco de elección para los pacientes con sobrepeso, asumiendo que no tengan contraindicaciones. Los pacientes a los que se les asignó metformina tuvieron un 32% de reducción del riesgo relativo de desarrollar cualquier criterio de valoración relacionado con la diabetes, tanto microvascular como macrovascular.
- El control ajustado de la tensión arterial reduce el riesgo de cualquier complicación diabética no fatal o fatal y de muerte relacionada con diabetes. También se redujo el deterioro en la agudeza visual, convirtiendo la reducción de la tensión arterial en una alta prioridad en los pacientes con diabetes tipo 2.
- La combinación de múltiples fármacos puede ser necesaria para lograr los objetivos de tensión arterial.

*Aspirina en diabéticos*

Las personas con diabetes tienen un aumento de dos a cuatro veces en el riesgo de morir por las complicaciones de una enfermedad cardiovascular. Tanto hombres como mujeres tienen un mayor riesgo. La aterosclerosis y la trombosis vascular son los principales contribuidores, y generalmente se acepta que las plaquetas contribuyen. Las plaquetas de hombres y mujeres con diabetes a menudo son hipersensibles *in vitro* a los agentes de agregación plaquetaria. Un mecanismo principal es aumentar la producción de tromboxano, un potente vasoconstrictor y agregante plaquetario. Los investigadores han encontrado evidencia *in vivo* de la liberación de tromboxano en exceso en pacientes con diabetes tipo 2 con enfermedad cardiovascular. La aspirina bloquea la síntesis de tromboxano acetilando las plaquetas con ciclooxigenasa y se ha usado como estrategia primaria y secundaria para prevenir acontecimientos cardiovasculares en individuos no diabéticos y diabéticos. Los metaanálisis de estos estudios y los ensayos de colaboración a gran escala en hombres y mujeres con diabetes apoyan la visión que el tratamiento con dosis bajas de aspirina debe recomendarse como estrategia de prevención secundaria, si no existen contraindicaciones. La evidencia sustancial sugiere que el tratamiento con aspirina a dosis bajas también debe usarse como estrategia de prevención primaria en hombres y mujeres con diabetes que tiene un alto riesgo de acontecimientos cardiovasculares; Colwell JA *et al.* (30).

El tratamiento con aspirina se asoció con una reducción significativa en la mortalidad cardiaca y total entre pacientes diabéticos no insulino dependientes con enfermedades arteriocoronarias. El beneficio absoluto de la aspirina fue mayor en los pacientes diabéticos que en aquellos sin diabetes como se discutió en David Harpaz *et al.* (31).

Un metaanálisis de ensayos aleatorizados de tratamiento antiplaquetario para la prevención de la muerte, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en diversas categorías de pacientes, sugiere que hubo una reducción significativa en los acontecimientos vasculares (un cuarto en cada una de estas cuatro categorías principales) y por separado fueron estadísticamente significativos en la edad madura y la vejez, en hombres y mujeres, en pacientes hipertensos y normotensos, y en pacientes diabéticos y no diabéticos.

*Ventajas de la triple combinación*

1. La incidencia reducida de complicaciones cardiovasculares o renales de la diabetes
2. Morbimortalidad reducida
3. Administración una vez al día
4. Cumplimiento mejorado

*Metformina XL (liberación prolongada)*

El clorhidrato de metformina promueve la reducción de glucosa reduciendo la producción de glucosa hepática y la gluconeogénesis y potenciando la captación de glucosa periférica. La metformina XL es una formulación de retención gástrica de liberación modificada. Debido a su propiedad de retención gástrica, libera metformina gradualmente en pequeñas cantidades, que se absorbe bien en la parte superior del intestino delgado y el duodeno. La metformina incorporada en la formulación de retención gástrica se libera lentamente a lo largo de un periodo prolongado de 24 horas; por tanto se administra una vez al día.

La metformina XL tiene distintas ventajas con respecto a la metformina convencional, que son tal como siguen:

1. Reduce el número de dosis diarias y aumenta el cumplimiento del paciente. Como tratamiento de la diabetes es para toda la vida, este aspecto es muy importante desde el punto de vista de un paciente.
2. Metformina XL, siendo una preparación de liberación modificada también pueden evitar “carga de dosis”. Esto se produce comúnmente con las formulaciones orales convencionales cuando se administran grandes dosis que pueden provocar la liberación repentina y absorción de una gran cantidad de fármaco.
3. La metformina XL se libera en dosis menores en la parte superior del intestino delgado, y por tanto garantiza el aumento de la biodisponibilidad y la disminución de los efectos secundarios. Por el contrario, la metformina convencional tiene una menor biodisponibilidad puesto que su absorción disminuye a medida que pasa a través de la parte inferior del intestino delgado.
4. La metformina convencional tiene una biodisponibilidad oral del 40 al 60% y la absorción gastrointestinal es aparentemente completa en el plazo de 6 horas tras la ingestión. El  $t_{1/2}$  en plasma es de 2 a 6 horas. Por tanto, tiene que administrarse de 2 a 3 veces al día, mientras que la metformina XL, siendo una formulación “de retención gástrica” de liberación controlada, se libera en cantidades pequeñas en la parte superior del intestino delgado en la que se absorbe mejor el fármaco y tiene una duración prolongada de acción (24 horas).

5. Metformina XL - la absorción es más fiable y completa ya que el fármaco se libera de manera gradual principalmente en el parte superior del intestino delgado, mientras que en la metformina simple, la absorción es errática ya que la metformina se absorbe también en la última parte del intestino delgado en la que la absorción es errática y “no fiable”.

5

6. Puesto que la metformina XL se libera lentamente, los efectos secundarios como flatulencia, malestar abdominal, diarrea y acidosis láctica son menos a diferencia de la metformina simple.

10

7. Se observó una relación inversa entre la dosis ingerida y la absorción relativa con las dosis terapéuticas que oscilan desde 0,5 hasta 1,5 g sugiriendo la participación de un proceso de absorción saturable, activo. Por tanto, una formulación de liberación prolongada de metformina puede no sólo optimizar el requisito diario de metformina, sino que también puede reducir la necesidad de una dosis más alta.

## 15 Descripción de la invención

Según la presente invención, se llega a un novedoso sistema de suministro de fármaco de triple combinación terapéutica mediante la retención gástrica de diferentes clases de fármacos según las reivindicaciones con un antidiabético. Se describen fármacos antidiabéticos según las reivindicaciones, administrados en una liberación sostenida y/o inmediata, pertenecientes a diferentes clases de agentes antidiabéticos, que actúan mediante diferentes mecanismos de acción, dando como resultado un mejor nivel de control glucémico.

20

Se logra un mejor control y cumplimiento del paciente con una composición farmacéutica según la reivindicación 1 mediante:

25

a) el uso de un agente de liberación sostenida/controlada que es un candidato para un régimen de liberación sostenida con

30

b) un agente de liberación inmediata/controlada que es un candidato para una liberación inmediata o liberación controlada según el caso con

c) un fármaco de liberación inmediata que tiene preferiblemente una semivida de eliminación larga.

35

La liberación controlada se logra mediante el uso de un polímero hidrófilo y/o uno o más polímeros hidrófilos y/o uno o más materiales hidrófobos.

El componente de liberación inmediata puede aplicarse sobre el/los componente(s) de liberación prolongada o puede comprimirse en el mismo.

40

*El primer componente:*

El componente de liberación sostenida/controlada empleado pertenece a la clase de los fármacos solubles, con ventana de absorción que cumplen las características, encuentra el fundamento clínico para una liberación sostenida/controlada y sus sales farmacéuticamente aceptables, en el presente documento una biguanida.

45

*El segundo componente:*

El segundo componente de liberación sostenida/controlada o de liberación inmediata empleado pertenece a la clase de fármacos en los que la liberación inmediata usa fármacos con una semivida de eliminación larga y la liberación sostenida/controlada usa fármacos con una semivida de eliminación corta, en el presente documento una sulfonilurea.

50

*El tercer componente:*

Un componente de liberación inmediata que pertenece a la clase no cubierta por las clases de los componentes primero y segundo y es preferiblemente un fármaco con una semivida de eliminación larga, en el presente documento una glitazona.

55

60

65

## ES 2 340 997 T3

Se facilitan a continuación como ejemplo los intervalos de los diferentes principios activos y las cantidades que constituyen como parte de la triple combinación como un porcentaje del peso total de los componentes administrados como tratamiento de combinación simple/doble o triple o como un kit:

5	Primer principio activo:	liberación lenta: el 10-90% p/p de la formulación total.
	Segundo principio activo:	liberación inmediata- el 0,025-0,5% p/p de la formulación total.
10		liberación controlada- el 0,25%-10% p/p de la formulación total.
	Tercer principio activo:	liberación inmediata el 0,25%-5% p/p de la formulación total.

15 Los polímeros hidrófilos que pueden emplearse para lograr la liberación sostenida/controlada incluyen pero no se limitan a hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, sales inorgánicas de carboximetilcelulosa, alginato y sus sales, pectatos y pectinatos, povidona, gelatina, y sus formas fisicoquímicas disponibles comercialmente como gelatina 180 bloom, alginatos, etc.

20 Los polímeros hidrófobos empleados para lograr la liberación sostenida/controlada incluyen pero no se limitan a etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etc. y otros copolímeros de ácido acrílico.

25 También pueden usarse ciclodextrinas para formar un complejo de inclusión para uno de los principios activos en el/los componente(s) de liberación sostenida/controlada como un agente complejante de inclusión para lograr esto. Además, puede ayudar en forma de complejo para lograr la compatibilidad entre los principios activos, en el caso de cualquier incompatibilidad entre los dos principios activos separándolos físicamente dentro de la formulación mediante la formación de un complejo. Puede usarse una ciclodextrina no sustituida o sustituida.

30

(Tabla pasa a página siguiente)

35

40

45

50

55

60

65

## ES 2 340 997 T3

Con fines ilustrativos, a continuación se facilitan ejemplos típicos de las formulaciones para esta triple combinación de fármacos y un breve proceso de fabricación para ilustrar la presente invención:

*Metformina HCl XL + glipizida XL + pioglitazona LI comprimidos*

5

Componentes	% p/p con respecto al peso total	Función
Clorhidrato de metformina	51,6	Principio activo (biguanida)
HPMC K100M	1,3	Hidrogel
HPMC K15M	3,7	Hidrogel
Povidona K90	2,4	Aglutinante
Estearato de magnesio	0,6	Lubricante
Etilcelulosa	1,4	Membrana que controla la velocidad
Polietilenglicol 4000	0,5	Plastificante
HPMC E5	2,3	Formador de película
Dióxido de titanio	0,5	Opacificante
Glipizida	0,5	Principio activo (sulfonilurea)
Beta-ciclodextrina	9,4	Agente complejante de inclusión
HPC LF (Klucel LF)	0,6	Hidrogel
Laurilsulfato de sodio	0,8	Tensioactivo
Fosfato dicálcico	7,5	Carga/excipientes
Ácido esteárico	0,2	Lubricante
Dióxido de silicio coloidal	0,2	Agente de unión
Emulsión de simeticona	0,05	Agente antiespumante
Hidroxietilcelulosa (Natrosol 250M)	3	Agente de recubrimiento
Clorhidrato de pioglitazona	2,2	Principio activo (glitazona)

65

## ES 2 340 997 T3

La fabricación anterior implica las siguientes etapas:

5 Granulación de glipizida: Secar la mezcla de glipizida, HPC LF (Klucel LF), beta-ciclodextrina y fosfato dicálcico. Granular con una mezcla de tensoactivo y un agente antiespumante en una mezcladora adecuada. Tras haberse formado una masa ligeramente húmeda, añadir HEC (Natrosol 250M) y mezclar durante aproximadamente 5 minutos adicionales. Pasar los gránulos húmedos a través de un molino múltiple con una abertura de aproximadamente 6 mm y secar preferiblemente en una secadora de lecho fluido a una temperatura que no supere los 95°C. Pasar los gránulos secos a través de un tamiz adecuado (preferiblemente de 20 de malla) y moler preferiblemente los gránulos retenidos mediante un molino múltiple de 2,5 mm. Lubricar los gránulos obtenidos con ácido esteárico, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal en una mezcladora adecuada.

15 I. Granulación de metformina: Mezclar en seco entre sí metformina HCl, HPMC K 15M, povidona K 90 en una mezcladora adecuada. Granular con agua purificada y secar los gránulos así obtenidos en una secadora de lecho fluido. Secar a una temperatura que no supere los 95°C. Pasar los gránulos secos a través de un tamiz adecuado (preferiblemente de 20 de malla) y moler los gránulos retenidos preferiblemente mediante un molino múltiple de 2,5 mm. Lubricar los gránulos obtenidos con estearato de magnesio en una mezcladora adecuada.

20 II. Mezclar el granulado a y b de lo anterior con HPMC K 100M usando una mezcladora adecuada.

III. Comprimir usando maquinarias para fabricar comprimidos en una forma moldeable.

25 IV. Aplicar un recubrimiento de sellado: Aplicar un recubrimiento de sellado a los comprimidos usando etilcelulosa, HPMC, PEG 4000 y dióxido de titanio

V. Aplicar un recubrimiento de fármaco: Aplicar un recubrimiento del componente de liberación inmediata sobre el recubrimiento de sellado usando un excipiente adecuado como Opadry junto con el agente activo en una disolución adecuada para lograr la carga deseada del agente activo de liberación inmediata en la formulación.

30

(Tabla pasa a página siguiente)

35

40

45

50

55

60

65



## ES 2 340 997 T3

*Metformina HCl XL + gliclazida XL + Pioglitazona LI comprimidos*

Componentes	% p/p con respecto al peso total	Función
Clorhidrato de metformina	51,6	Principio activo (biguanida)
Gliclazida	1,3	Principio activo (sulfonilurea)
HPMC K100M	3,7	Hidrogel
Povidona K90	2,4	Aglutinante
Esterato de magnesio	0,6	Lubricante
Gelatina (180 bloom)	1,4	Retardante
HPMC E6	0,5	Membrana que controla la velocidad
Etilcelulosa	2,3	Formador de película
Polietilenglicol 400	0,5	Lubricante
Dióxido de titanio	0,5	Opacificante
Pioglitazona HCl	9,4	Principio activo (glitazona)
Opadry	0,6	Agente de recubrimiento

La fabricación anterior implica las siguientes etapas:

- a. Granulación de gliclazida y metformina: Mezclar en seco gliclazida, metformina HCl, HPMC K 100M y povidona K90 en una mezcladora adecuada. Granular con una gelatina disuelta en agua caliente en una mezcladora adecuada. Secar preferiblemente en una secadora de lecho fluido a una temperatura que no supere los 95°C. Pasar los gránulos secos a través de un tamiz adecuado (preferiblemente de 20 de malla) y moler los gránulos retenidos preferiblemente mediante un molino múltiple de 2,5 mm. Lubricar los gránulos obtenidos con el estearato de magnesio en una mezcladora adecuada.
- b. Comprimir usando maquinaria para fabricar comprimidos en una forma moldeable.
- c. Aplicar un recubrimiento de sellado: Aplicar un recubrimiento de sellado a los comprimidos usando etilcelulosa, HPMC, PEG 4000 y dióxido de titanio.
- d. Aplicar un recubrimiento de fármaco: Aplicar un recubrimiento del componente de liberación inmediata sobre el recubrimiento de sellado usando un excipiente adecuado como Opadry junto con el agente activo en una disolución adecuada para lograr la carga deseada del principio activo de liberación inmediata en la formulación.

## ES 2 340 997 T3

*Metformina HCl XL + glimepirida LI + pioglitazona LI comprimidos*

Componentes	% p/p con respecto al peso total	Función
Clorhidrato de metformina	47,2	Principio activo (biguanida)
Carboximetilcelulosa sódica (alta viscosidad)	10,4	Matriz para la liberación controlada/sostenida
HPMC K100M	18,9	Hidrogel
Gelatina (180 bloom)	3,8	Matriz para la liberación controlada/sostenida
Celulosa microcristalina	9,4	Carga
Estearato de magnesio	0,95	Lubricante
Pioglitazona HCl	1,98	Principio activo (glitazona)
Glimepirida	0,29	Principio activo (sulfonilurea)
HPMC E6	2,83	Formador de película
Polietilenglicol 4000	0,28	Plastificante
Dióxido de titanio	0,28	Opacificante
Povidona K30	3,77	Aglutinante

La fabricación anterior implica las siguientes etapas:

- a. Granulación de metformina: Mezclar en seco metformina HCl, HPMC K 100M, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina y povidona K 90 en una mezcladora adecuada. Granular con una gelatina disuelta en agua caliente en una mezcladora adecuada. Secar preferiblemente en una secadora de lecho fluido a una temperatura que no supere los 95°C. Pasar los gránulos secos a través de un tamiz adecuado (preferiblemente de 20 de malla) y moler los gránulos retenidos preferiblemente mediante un molino múltiple de 2,5 mm. Lubricar los gránulos obtenidos con estearato de magnesio en una mezcladora adecuada.
- b. Comprimir usando maquinarias para la fabricación de comprimidos en una forma moldeable.
- c. Aplicar un recubrimiento de sellado: Aplicar un recubrimiento de sellado a los comprimidos usando HPMC, PEG 4000 y dióxido de titanio.
- d. Aplicar un recubrimiento de fármaco: Aplicar un recubrimiento del/de los componente(s) de liberación inmediata sobre el recubrimiento de sellado usando un excipiente adecuado como hidroxipropilmetilcelulosa y PEG 4000 en una disolución adecuada para lograr la carga deseada del/de los agentes activos de liberación inmediata en la formulación.

## ES 2 340 997 T3

*Metformina HCl XL + glimepirida LI + pioglitazona LI comprimidos*

Componentes	% p/p con respecto al peso total	Función
Clorhidrato de metformina	77,0	Principio activo (biguanida)
HPMC K100M	5,44	Matriz para la liberación controlada/sostenida
Povidona K90	3,62	Hidrogel
Estearato de magnesio	0,45	Matriz para la liberación controlada/sostenida
Gelatina (180 bloom)	4,53	Carga
HPMC E6	1,81	Lubricante
Etilcelulosa	1,09	Principio activo (glitazona)
Polietilenglicol 4000	0,34	Principio activo (sulfonilurea)
Dióxido de titanio	0,34	Formador de película
Pioglitazona HCl	1,9	Plastificante
Glimepirida	0,27	Opacificante
Opadry 03B57658 Gris	3,17	Aglutinante

La fabricación anterior implica las siguientes etapas:

- a. Granulación de metformina: Mezclar en seco metformina HCl, HPMC K 100M y povidona K90 en una mezcladora adecuada. Granular con una gelatina disuelta en agua caliente en una mezcladora adecuada. Secar preferiblemente en una secadora de lecho fluido a una temperatura que no supere los 95°C. Pasar los gránulos secos a través de un tamiz adecuado (preferiblemente de 20 de malla) y moler los gránulos retenidos preferiblemente mediante un molino múltiple de 2,5 mm. Lubricar los gránulos obtenidos con estearato de magnesio en una mezcladora adecuada.
- b. Comprimir usando una maquinaria para la fabricación de comprimidos en una forma moldeable.
- c. Aplicar un recubrimiento de sellado: Aplicar un recubrimiento de sellado a los comprimidos usando etilcelulosa, HPMC, PEG 4000 y dióxido de titanio.
- d. Aplicar un recubrimiento de fármaco: Aplicar un recubrimiento del/de los componente(s) de liberación inmediata sobre el recubrimiento de sellado usando un excipiente adecuado como Opadry gris en una disolución para lograr la carga deseada del/de los agentes activos de liberación inmediata en la formulación.

## ES 2 340 997 T3

Cuando se sometió a prueba para determinar la liberación *in vitro*, se observó que aproximadamente el 30-50% del fármaco se liberó para los componentes de liberación sostenida/controlada en el plazo de un periodo de aproximadamente 2 a 3 horas y no menos del 75% se liberó en el plazo de un periodo de aproximadamente 10-12 horas.

También se observó que el componente de liberación sostenida/controlada de la invención, el tiempo requerido para lograr la T máx aumentó y la C<sub>máx</sub> disminuyó en comparación con las formulaciones de liberación inmediata de los respectivos componentes administrados solos, pero el área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo no fue significativamente diferente en comparación con la formulación de liberación inmediata para los respectivos componentes.

La nueva triple combinación reivindicada de diversas clases de triples combinaciones, tales como agentes anti-diabéticos, representa por tanto un avance significativo en la administración de tratamiento de una vez al día para las personas que padecen enfermedades tales como diabetes, enfermedades cardiovasculares y sus enfermedades relacionadas.

Por tanto, puede observarse que la dosificación una vez al día con la presente invención, aumenta el cumplimiento del paciente y representa un avance significativo en una triple combinación para seres humanos en el tratamiento de las diferentes enfermedades.

### Bibliografía

1. **Vidon, N., Chaussade, S., Noel, M., Franchisseur, C., Huchet, B., Bernier, J. J. (1988)**, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 4, 223-239.

2. **Pentikainen, P.J. (1986)**, *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*, 24, 213-220.

2A. **Noel, D. S. (1980)**, Kinetic study of normal and sustained release dosage forms of metformin in normal subjects, *Journal of Biomedical Information and Data*, 1980, págs. 9 a 20.

2B. **Karttunen et al (1983)**, The pharmacokinetics of metformin: a comparison of the properties of a rapid-release and sustained-release preparation, *Int. J. Clin. Pharmacology, Therapy and Toxicology*, vol. 21, n.º 1, págs. 31-36.

3. **Watanabe, S., Kayano, M., Ishino, Y., Miyao, K. (1976)**, patente estadounidense n.º 3.976.764.

4. **Seth, P., Tossounian, J.L. (1979)**, patente estadounidense n.º 4.140.755.

5. **Seth, P., Tossounian, J.L. (1978)**, patente estadounidense n.º 4.126.672.

6. **Seth, P., Tossounian, J.L. (1979)**, patente estadounidense n.º 4.167.558.

7. **Dennis, A.B., Lee, K., Timmins, P. (1992)**, patente estadounidense n.º 5.169.638.

8. **Franz, M.R., Oth, M.P. (1993)**, patente estadounidense n.º 5.232.704.

9. **Ishikawa, M., Miyaka, Y., Watanabe, S. (1989)**, patente estadounidense n.º 4.844.905.

10. **Davis, S.S., Stockwell, A.F., Taylor, J.J., Hardy, J.G., Whalley, D.R., Wilson, C.G., Bechgaard, H., Christensen, F.N. (1986)** *Pharm. Res.*, 3, 208-213.

11. **Timmermans, J., Moes, A. (1994)**, *J.Pharm.Sci.*, 83, 18-24.

12. **Longer et al; (1985)** *J. Pharm. Sci.*, 74, 406-411.

13. **Mamajack et. al; (1980)** patente estadounidense n.º 4.207.890.

14. **Urquart, J. Theeuwes, F. (1984)**, patente estadounidense n.º 4.434.153.

15. **Shell, J.W. (1990)**, patente estadounidense n.º 5.007.790.

16. **Shell, J.W. (1993)**, patente mundial WO 9318755.

17. **Shell, J.W. (1996)**, patente estadounidense n.º 5.582.837.

18. **Fisher, M.C., Morella, A.M. (1994)**, patente europea 609961.

19. **Hansraj, B.R., Bashir, R.H. (1992)**, patente europea 502642.

20. **Rollet, M. (1987)**, patente francesa 2594693.

## ES 2 340 997 T3

21. **Howard**, S.A., **Kotwal**, P.M. (1997) patente estadounidense n.º 5.645.858.

22. **Macrae**, R.J., **Smith** J.S. (1997), patente mundial WO 9718814.

5 23. **Belenduik**, G.W., **McCarty**, J.A., **Rudnic**, E.M. (1996), patente estadounidense n.º 5.484.608.

24. **Batthi**, G.K., **Edgren**, D.E., **Hatamkhani**, Z., **Wong**, P.S.L. (1994), patente mundial WO 9427589.

10 25. **Palepu**, N.R., **Venkatesh**, G.M., (1997) patente europea 701436.

26. **Lonn** EM, *et al.* *Circulation* 1994; 90:2065-2069

15 27. **Sigal** R. *et al.*: Cardiovascular diseases in Diabetes. Clinical evidence issue 4, *BMJ Publishing Group*, diciembre de 2000.

28. Investigadores del estudio HOPE. *Lancet* 200; 355:253-259

29. Investigadores del estudio HOPE. *NEJM* 2000; 342:145-53

20 30. **Colwell** JA. *Diabetes Care* 20:1767-1771, 1997

31. David **Harpaz** *et al.* *AM J Med* 1998; 105:494-499

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende

- 5 A) un agente terapéutico de liberación lenta que comprende una biguanida y un polímero hidrófilo y/o al menos uno o más polímeros hidrófobos y/o al menos uno o más materiales hidrófobos,
- 10 B) un agente terapéutico de liberación lenta o inmediata que comprende una sulfonilurea y, para una liberación lenta, un polímero hidrófilo y/o al menos uno o más polímeros hidrófobos y/o al menos uno o más materiales hidrófobos, y
- C) un componente de liberación inmediata que comprende glitazona

15 en donde la composición farmacéutica es una combinación de dosis fijas para su uso en el tratamiento de diabetes y sus trastornos asociados.

2. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la biguanida se selecciona del grupo que consiste en metformina, su clorhidrato, bromhidrato, fumarato, succinato y p-clorofenoxiacetato-embonato.

3. Composición farmacéutica para su uso según las reivindicaciones 1 ó 2, en la que la sulfonilurea se selecciona del grupo que consiste en glipizida, glimepirida, gliburida, glibornurida, glisoxepida, gliclazida, acetohexamida, clorpropamina, tolazamida y tolbutamida.

25 4. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la glitazona se selecciona del grupo que consiste en rosiglitazona, troglitazona y pioglitazona.

30 5. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el polímero hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, alginato de amonio, alginato de sodio, alginato de calcio, alginato de propilenglicol, ácido alginico, poli(alcohol vinílico), povidona, carbómero, pectato de potasio y pectinato de potasio.

35 6. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que al menos un polímero hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, copolímero de metacrilato de amonio, copolímeros de ácido metacrílico, copolímero de éster etílico del ácido acrílico-ácido metacrílico, copolímero neutro de ésteres del ácido metacrílico, copolímero de ésteres del ácido metacrílico-metacrilato de dimetilaminoetilo, copolímeros de anhídrido maleico-vinil metil éter, sus sales y ésteres.

40 7. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el uno o más de otros material(es) hidrófobo(s) se selecciona(n) del grupo que consiste en ceras tales como cera de abejas, cera de carnauba, cera microcristalina y ozoquerita; alcoholes grasos tales como alcohol cetosteárico, alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol mirístico, etc.; y ésteres de ácidos grasos tales como monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerol, monoglicéridos acetilados, triestearina, tripalmitina, ceras de ésteres cetílicos, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo y aceite de ricino hidrogenado.

45 8. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la formulación de liberación lenta o las formulaciones de liberación lenta incluyen una mezcla de al menos un polímero hidrófilo y al menos un polímero hidrófobo, particularmente en el intervalo de desde 0,05:1 hasta 19:1, más particularmente en el intervalo de desde 0,1:1 hasta 10:1.

50 9. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el principio activo de A) es el primer principio activo y está contenido en una cantidad del 10 al 90% p/p de la formulación total, el principio activo de B) es el segundo principio activo y está contenido en una cantidad del 0,025 al 5% de la formulación total en el caso de una formulación de liberación inmediata y en una cantidad del 0,25 al 10% p/p en el caso de una formulación de liberación controlada del segundo componente, y el principio activo en C) es el tercer principio activo y está contenido en una cantidad del 0,25 al 5% p/p de la formulación total.