



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 334 672**

51 Int. Cl.:

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/366 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04764321 .8**

96 Fecha de presentación : **20.08.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1660066**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.05.2006**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende una combinación de metformina y una estatina.**

30 Prioridad: **22.08.2003 EP 03292077**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.03.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.03.2010

73 Titular/es:
FOURNIER LABORATORIES IRELAND LIMITED
Anngrove
Carrigtwohill, Co. Cork, IE

72 Inventor/es: **Junien, Jean-Louis y**
Edgar, Alan

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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 una combinación de metformina y una estatina.

5 Esta invención se refiere al uso, en la fabricación de una composición para el tratamiento de pacientes con hiper-glucemia, de una combinación de metformina y de un inhibidor de la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa o estatina, tal como, por ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina o fluvastatina, formuladas juntas para proporcionar simultáneamente una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa y una cantidad terapéuticamente eficaz de la metformina que se hacen
10 entrar en la sangre de un paciente que necesite tratamiento. Las composiciones que se usarán de acuerdo con esta invención son útiles para controlar o reducir la hipoglucemia asociada con la diabetes no insulino dependiente.

En seres humanos, el colesterol y los triglicéridos (TG) son parte de complejos lipoproteicos en el torrente sanguíneo y pueden separarse mediante ultracentrifugación en fracciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). El colesterol y los triglicéridos se sintetizan en el hígado; se incorporan en VLDL y se liberan al plasma. Niveles elevados de colesterol total (C total), LDL-C y apolipoproteína B (apo-B, un componente de un complejo de membrana para LDL-C) promueven la aterosclerosis humana, y niveles disminuidos de HDL-C y su complejo de transporte, la apolipoproteína A, se asocian con el desarrollo de aterosclerosis. La morbilidad y mortalidad de las enfermedades cardiovasculares en seres humanos pueden variar directamente con el nivel de C total y LDL-C, e inversamente con el nivel de HDL-C.

Las estatinas administradas por vía oral son inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima a (HMG-CoA) reductasa que se usan en pacientes para disminuir el colesterol en lipoproteínas de baja densidad (LDL). De forma complementaria a éstas se administran fibratos por vía oral, que se usan en pacientes para disminuir las lipoproteínas ricas en triglicéridos, para aumentar las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y para disminuir las LDL densas aterogénicas. Los pacientes que toman estatinas o fibratos están frecuentemente a dieta con un contenido en grasa reducido y variable.

30 La HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A) es la enzima microsomal que cataliza la reacción limitante de velocidad en la biosíntesis del colesterol (Mevalonato). De acuerdo con la presente invención, una estatina es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa que inhibe la HMG-CoA reductasa y, por lo tanto, inhibe o interfiere con la síntesis del colesterol. La inhibición de la síntesis de colesterol puede conducir a una reducción en los niveles de colesterol en sangre.

35 Se ha descubierto que un gran número de compuestos obtenidos de forma natural o sintética o modificados sintéticamente inhiben la HMG-CoA reductasa. Estos compuestos forman una categoría de agentes útiles para la práctica de la presente invención. Tradicionalmente, estos agentes se han usado para tratar a individuos con hipercolesterolemia.

40 La metformina se conoce principalmente por su actividad antihiper glucemiante y se usa ampliamente en el tratamiento de la diabetes no insulino dependiente. En el caso de la diabetes insulino dependiente, la metformina también se administra al paciente en combinación con insulina.

45 Zunzunegui-Pastor *et al.*, American Journal of Hypertension, 14 (4), abril 2001, páginas 113A-114A, describe el efecto de una combinación de candesartán, metformina y pravastatina sobre los factores de riesgo cardiovascular en una población con una hipertensión escasamente controlada y síndrome metabólico crónico.

Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto que la combinación de metformina con una estatina conduce a una mejora significativa de la hiperglucemia en un paciente diabético que padece diabetes no insulino dependiente. Más específicamente, se ha obtenido un efecto sinérgico por administración combinada de metformina y una estatina.

55 Por lo tanto, la invención se refiere al uso de metformina y una estatina como ingredientes activos, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para la fabricación de una composición farmacéutica para controlar o disminuir la glucemia en sujetos con diabetes no insulino dependiente.

La composición farmacéutica que se usará es más particularmente adecuada para reducir la hiperglucemia en pacientes con diabetes no insulino dependiente y mejorar la resistencia a insulina. También puede usarse en pacientes no dislipidémicos y en pacientes dislipidémicos.

60 La composición que se usará en la presente invención incluye estatinas que están disponibles en el mercado, tales como lovastatina y mevinolina, descritas en la Patente de Estados Unidos N° 4.231.938, pravastatina y pravastatina sódica, descritas en la Patente de Estados Unidos N° 4.346.227, fluvastatina y fluvastatina sódica y XU 62-320, descritas en el documento EP 0 114 027 y en la Patente de Estados Unidos N° 4.739.073, atorvastatina, descrita en la Patente de Estados Unidos N° 5.273.995, itavastatina, también conocida como NK-104, descrita en el documento EP304063, mevastatina, descrita en la Patente de Estados Unidos N° 3.983.140, rosuvastatina, velostatina y sinvinolina y simvastatina, descritas en las Patentes de Estados Unidos N° 4.448.784 y 4.450.171, cerivastatina, pitivastatina y numerosas otras descritas en las Patentes de Estados Unidos N° 5.622.985, 5.135.935, 5.356.896, 4.920.109, 5.286.895, 5.262.435,

5.260.332, 5.317.031, 5.283.256, 5.256.689, 5.182.298, 5.369.125, 5.302.604, 5.166.171, 5.202.327, 5.276.021, 5.196.440, 5.091.386, 5.091.378, 4.904.646, 5.385.932, 5.250.435, 5.132.312, 5.130.306, 5.116.870, 5.112.857, 5.102.911, 5.098.931, 5.081.136, 5.025.000, 5.021.453, 5.017.716, 5.001.144, 5.001.128, 4.997.837, 4.996.234, 4.994.494, 4.992.429, 4.970.231, 4.968.693, 4.963.538, 4.957.940, 4.950.675, 4.946.864, 4.946.860, 4.940.800, 4.940.727, 4.939.143, 4.929.620, 4.923.861, 4.906.657, 4.906.624, RE36.520 y Patente de Estados Unidos N° 4.897.402. La presente invención no se limita a estas estatinas.

La lovastatina, una lactona inactiva, es un polvo cristalino blanco no higroscópico aislado de una cepa de *Aspergillus terreus* que es insoluble en agua y muy poco soluble en etanol, metanol y acetonitrilo. La lovastatina se hidroliza después de la ingestión oral en el (beta)-hidroxiácido correspondiente. Este metabolito es un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Cuando se formula para administración oral como Mevacor TM, los comprimidos pueden contener de 10 a 40 mg de lovastatina junto con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como celulosa, lactosa, estearato de magnesio, almidón e hidroxianisol butilado como conservante. Cuando se toman por separado, la lovastatina puede tratar la hiperlipidemia relacionada tal como reduciendo el C total en plasma, el LDL-C, la relación C total/HDL-C y la relación LDL-C/HDL-C en plasma, así como aumentando el HDL-C y disminuyendo en cierta medida el VLDL-C y los triglicéridos (TG) en plasma. El Mevacor puede disminuir el C total y el LDL-C hasta niveles diana y reducir niveles de C total y LDL-C elevados en pacientes con hipercolesterolemia primaria (Tipos IIa y IIb). Dosis diarias únicas administradas por la tarde pueden ser más eficaces que la misma dosis administrada por la mañana, quizá debido a que el colesterol se sintetiza principalmente por la noche. Una dosis de partida recomendada de Mevacor se administra preferiblemente con una comida. Pueden administrarse 20 mg una vez al día con la cena. Se prefiere el almacenamiento entre 5-30°C (41-86°C).

La fluvastatina (también conocida como fluvastatina sódica), un inhibidor sintético de la HMG-CoA reductasa, es un polvo higroscópico de blanco a amarillento soluble en agua, etanol y metanol. Cuando se formula para administración oral como Lescol TM, las cápsulas pueden contener de 20 a 40 mg de fluvastatina junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como gelatina, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, óxido de hierro rojo, lauril sulfato sódico, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y otros ingredientes. La fluvastatina sódica reduce el C Total, LDL-C y la apolipoproteína B y reduce los triglicéridos (TG) en cierta medida al tiempo que produce un aumento en el HDL-C de una magnitud variable. Después de la administración oral, la fluvastatina se absorbe rápidamente y completamente, alcanzándose concentraciones máximas en menos de 1 hora. La administración con el alimento reduce la velocidad pero no el grado de absorción. La fluvastatina sódica está indicada como adyuvante de la dieta en el tratamiento de niveles de colesterol total (C Total), LDL-C, TG y Apo B elevados en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta (Frederickson Tipo IIa y IIb). También está recomendada para ralentizar la progresión de la aterosclerosis coronaria en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria como parte de una estrategia de tratamiento para disminuir el colesterol total y en LDL hasta niveles diana.

La Atorvastatina (o Atorvastatina cálcica 2:1) es un polvo trihidrato cristalino de blanco a blanquecino que es insoluble en soluciones acuosas de pH 4 e inferior, y muy ligeramente soluble en agua destilada, tampón fosfato a pH 7,4 y acetonitrilo, ligeramente soluble en etanol y fácilmente soluble en metanol. Cuando se formula para administración oral como Lipitor TM, los comprimidos pueden contener de 10 a 80 mg de atorvastatina, así como excipientes farmacéuticamente aceptables tales como carbonato cálcico, USP; cera de candelilla, FCC; croscarmelosa sódica, NF; hidroxipropilcelulosa, NF; lactosa monohidrato, NF; estearato de magnesio, NF; celulosa microcristalina, NF; Opadry White YS-1-7040 (hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio); polisorbato 80, NF; y emulsión de simeticona. La atorvastatina puede reducir el C total, LDL-C y apo B en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota, formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipidemia mixta. La atorvastatina también puede reducir el VLDL-C y los TG y produce aumentos variables en el HDL-C y la apolipoproteína A-I. La atorvastatina puede reducir el C total, LDL-C, VLDL-C, apo B, TG y Colesterol no HDL y puede aumentar el HDL-C en pacientes con hipertrigliceridemia aislada. La atorvastatina puede reducir el colesterol en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL-C) en pacientes con disbetalipoproteinemia. El alimento disminuye la velocidad y grado de absorción de fármaco como se evalúa por la $C_{\max}$ y la AUC, pero la reducción del LDL-C es similar independientemente de que la atorvastatina se administre con o sin alimento. La atorvastatina puede administrarse como una sola dosis en cualquier momento del día, con o sin alimento. La atorvastatina puede reducir el C total, LDL-C, VLDL-C, apo B y TG y puede aumentar el HDL-C en pacientes con hipercolesterolemia y dislipidemia mixta.

La simvastatina es un polvo cristalino no higroscópico de blanco a blanquecino que es prácticamente insoluble en agua y fácilmente soluble en cloroformo, metanol y etanol. La simvastatina se obtiene sintéticamente a partir de un producto de fermentación de *Aspergillus terreus*. Después de la ingestión oral, la simvastatina, que es una lactona inactiva, se hidroliza hasta la forma de (beta)-hidroxiácido correspondiente, que es un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Cuando se formula como Zocor TM para administración oral, los comprimidos pueden contener de 5 mg a 80 mg de simvastatina, así como excipientes farmacéuticamente aceptables tales como celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, óxidos de hierro, lactosa, estearato de magnesio, almidón, talco, dióxido de titanio, así como otros ingredientes incluyendo hidroxianisol butilado, que puede añadirse como conservante. La simvastatina no muestra un efecto de alimentación-ayuno cuando se administra inmediatamente antes de una comida baja en grasa. La simvastatina puede reducir el C total, LDL-C, la relación C total/HDL-C y la relación LDL-C/HDL-C, así como disminuir los TG y aumentar el HDL-C.

La Cerivastatina (o Cerivastatina sódica), es un polvo amorfo higroscópico de blanco a blanquecino que es soluble en agua, metanol y etanol y muy ligeramente soluble en acetona. La cerivastatina sódica es un inhibidor competitivo sintético enantioméricamente puro de la enzima 3-hidroxi-3- metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa que cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato en una etapa temprana y limitante de velocidad en la biosíntesis del colesterol. La inhibición de la biosíntesis de colesterol reduce el nivel de colesterol en células hepáticas, que estimula la síntesis de receptores de LDL y aumenta la captación de partículas de LDL celulares. Esto puede conducir a una reducción en la concentración de colesterol en plasma. Cuando se formula como Baycol TM, los comprimidos de cerivastatina sódica pueden contener de 0,2 a 0,8 mg de cerivastatina sódica para administración oral y pueden tomarse con o sin alimento. Otros ingredientes de comprimidos pueden incluir excipientes farmacéuticamente aceptables tales como manitol, estearato de magnesio, hidróxido sódico, crospovidona, povidona, óxido de hierro amarillo, metilhidroxipropilcelulosa, polietilenglicol y dióxido de titanio. En pacientes con hipercolesterolemia, la cerivastatina sódica puede producir niveles reducidos de colesterol total, LDL-C y apolipoproteína B en plasma, VLDL-C y triglicéridos en plasma y aumentos en el HDL-C y la apolipoproteína A-1 en plasma. La exposición sistémica a cerivastatina (área bajo la curva, AUC) y la $C_{\text{máx}}$ no son sensibles a un efecto del alimento, pero dosis una vez al día de 0,2 mg pueden ser más eficaces que dosis dos veces al día de 0,1 mg. La cerivastatina sódica puede ser eficaz como adyuvante de la dieta para reducir el C Total, LDL-C, apo B y TG elevados y para aumentar los niveles de HDL-C en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta (Fredrickson Tipos IIa y IIb) cuando la respuesta a una restricción dietética de grasa saturada y colesterol y otras medidas no farmacológicas en solitario es inadecuada.

La pravastatina (o pravastatina sódica) es un polvo fino o cristalino de blanco a blanquecino. Es un compuesto hidrófilo relativamente polar con un coeficiente de reparto (octanol/agua) de 0,59 a un pH de 7,0. Es soluble en metanol y agua (>300 mg/ml), ligeramente soluble en isopropanol y prácticamente insoluble en acetona, acetonitrilo, cloroformo y éter. Cuando se formula como Pravachol TM para administración oral, los comprimidos pueden contener de 10 a 40 mg de pravastatina. Los ingredientes inactivos pueden incluir excipientes farmacéuticamente aceptables tales como croscarmelosa sódica, lactosa, óxido de magnesio, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y povidona. Un comprimido de 10 mg también puede contener Óxido Férrico Rojo, un comprimido de 20 mg también puede contener Óxido Férrico Amarillo y un comprimido de 40 mg también puede contener Mezcla de Laca Verde (mezcla de D&C Amarillo N° 10-Laca de Aluminio y FD&C Azul N° 1-Laca de Aluminio).

La itavastatina es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y puede dosificarse en comprimidos que contienen de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, preferiblemente de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 10 mg.

La rosuvastatina es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y puede dosificarse en comprimidos que contienen de aproximadamente 4 ó 5 mg a aproximadamente 10 ó 20 mg, con dosis descritas de hasta aproximadamente 80 mg al día cuando se formula como Crestor TM.

Las estatinas preferidas en esta invención son las útiles para administración oral. De acuerdo con la invención, la estatina puede administrarse en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Dichas sales, por ejemplo, pueden formarse entre un sustituyente cargado negativamente en un compuesto (por ejemplo, carboxilato) con un catión. Los cationes adecuados incluyen, pero sin limitación, ión sodio, ión potasio, ión magnesio, ión calcio y un catión de amonio tal como ión tetrametilamonio. Entre las sales, se prefieren más particularmente de sodio y calcio.

Si en la composición usada en la presente invención, se usa lovastatina, la cantidad que se administrará es de entre 10 y 40 mg y, más preferiblemente, de 20 mg al día. Si se usa fluvastatina, la cantidad es de entre 20 y 40 mg al día. Si se usa atorvastatina, la cantidad es de entre 10 y 80 mg y, más preferiblemente, de 10 a 40 mg al día. Si se usa simvastatina, la cantidad es de entre 5 y 50 mg, más preferiblemente de 5 a 20 mg al día. Si se usa cerivastatina, la cantidad es de entre 0,1 a 0,8 mg, más preferiblemente de 0,1 a 0,3 mg al día. Si se usa pravastatina, la cantidad es de entre 10 a 40 mg, más preferiblemente de 20 mg al día. Si se usa itavastatina, la cantidad es de entre 1 y 20 mg, más preferiblemente de 2 a 20 mg al día. Si se usa rosuvastatina, la cantidad es de entre 4 y 80 mg, más preferiblemente, de 10 a 20 mg al día.

La cantidad de estatina usada en la invención es la cantidad mencionada antes con respecto a cada estatina específica. Esta cantidad puede seleccionarse de entre 0,1 mg y 100 mg dependiendo de la estatina específica usada.

En la invención la metformina se va a administrar en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como el clorhidrato, acetato, benzoato, citrato, fumarato, embonato, clorfenoxiacetato, glicolato, palmoato, aspartato, metanosulfonato, maleato, paraclorofenoxiisobutirato, formiato, lactato, succinato, sulfato, tartrato, ciclohexanocarboxilato, hexanoato, octanoato, decanoato, hexadecanoato, octodecanoato, bencenosulfonato, trimetoxibenzoato, paratoluenosulfonato, adamantanocarboxilato, glicoxilato, glutamato, pirrolidonacarboxilato, naftalenosulfonato, 1-glucosafosfato, nitrato, sulfito, ditionato o fosfato.

Entre estas sales, se prefieren más particularmente el clorhidrato, fumarato, embonato y clorfenoxiacetato.

Las sales farmacéuticamente aceptables de metformina se obtienen de una forma, conocida por sí misma, por acción de la metformina sobre el ácido correspondiente.

Una cantidad de una vez al día de metformina es generalmente de 200 mg a 2000 mg. La composición más común que se usará contiene de 500 mg a 850 mg de metformina y debe tomarse dos o tres veces al día.

5 Por lo tanto, si las composiciones usadas en la invención contienen 500 u 850 mg y se toman más de una vez al día, entonces la cantidad de estatina se ajustará por lo tanto.

10 La cantidad de metformina y la cantidad de estatina juntas proporcionan una dosificación o cantidad de la combinación que es suficiente para constituir una cantidad eficaz de la combinación. La cantidad eficaz puede ser un tratamiento supresor de un trastorno o enfermedad glucémica o lipídica o una cantidad suficiente para lograr la prevención.

15 Como se usa en este documento, una “cantidad eficaz” se refiere a la dosis o cantidad eficaz que se administrará a un paciente. La dosis o cantidad eficaz que se administrará a un paciente y la frecuencia de administración al sujeto pueden determinarse fácilmente por un especialista en la técnica mediante el uso de técnicas conocidas y por observación de los resultados obtenidos en circunstancias análogas. En la determinación de la cantidad o dosis eficaz, se consideran varios factores por el médico de diagnóstico que atienda el caso, incluyendo, pero sin limitación, la potencia y duración de la acción de los compuestos usados, la naturaleza y la gravedad de la enfermedad a tratar, así como el sexo, edad, peso, salud general y sensibilidad individual del paciente a tratar, y otras circunstancias pertinentes.

20 Las composiciones como se usan en la invención contienen cantidades terapéuticamente eficaces de los diversos ingredientes activos. La proporción de las cantidades respectivas de estatina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y de metformina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, varía por lo tanto en consecuencia. Esta proporción de estatina, o su sal farmacéuticamente aceptable, respecto a metformina, o su sal farmacéuticamente aceptable, puede variar de 1:2 a 1:20000. Se prefiere que la proporción en peso de la cantidad de estatina respecto a la cantidad de metformina que se administra al sujeto esté en un intervalo de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:2000, preferiblemente de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:2000 y, más preferiblemente, de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:2000. La proporción de estatina respecto a metformina en la composición de la invención variará si la presente composición farmacéutica se va a tomar más de una vez al día o si se va a tomar solamente una vez al día.

30 La expresión “terapéuticamente eficaz” indica la capacidad de un agente para prevenir o reducir la gravedad del trastorno que se trata, al tiempo que se evitan los efectos secundarios adversos típicamente asociados con terapias alternativas. La expresión “terapéuticamente eficaz” debe entenderse que es equivalente a la expresión “eficaz para el tratamiento, la prevención o la inhibición”, y ambas pretenden calificar la cantidad de cada agente para el uso en la terapia de combinación, que conseguirá el objetivo de mejorar la gravedad de la diabetes no insulino dependiente.

35 La cantidad de metformina es esa suficiente para constituir una cantidad eficaz de la combinación. Preferiblemente, dicha cantidad sería suficiente para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación. La cantidad terapéuticamente eficaz también puede describirse en este documento como una cantidad de la combinación eficaz para el tratamiento o la prevención de la hiperglucemia.

40 Las cantidades relativas de cada componente en la composición terapéutica pueden variarse y pueden ser como se acaban de describir anteriormente. La metformina y la estatina que se han descrito anteriormente pueden proporcionarse en la composición terapéutica de modo que se suministren las cantidades preferidas de cada uno de los componentes mediante una sola dosificación, una sola inyección o una sola cápsula, por ejemplo, o mediante hasta dos o más formas de dosificación individuales.

45 Cuando la combinación que se usará se suministra junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, se forma una composición farmacéutica. La composición farmacéutica que se usará de acuerdo con la presente invención se refiere a una composición adecuada para la prevención o tratamiento de la hiperglucemia en sujetos con diabetes no insulino dependiente. Dicha composición farmacéutica comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, una estatina y metformina.

50 Los vehículos farmacéuticamente aceptable incluyen, pero sin limitación, solución salina fisiológica, de Ringer, solución o tampón de fosfato, solución salina tamponada y otros vehículos conocidos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas que se usarán también pueden incluir estabilizantes, antioxidantes, colorantes y diluyentes o cualquier excipiente farmacéutico.

55 La combinación que se usará en la presente invención es útil para, pero sin limitación, la prevención, inhibición y tratamiento de hiperglucemia en sujetos con diabetes no insulino dependiente.

60 Como se ha descrito anteriormente, una realización de la presente invención comprende el uso de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de metformina y una estatina en asociación con al menos un vehículo, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable y, si se desea, otros ingredientes activos.

65 Las expresiones “terapia de combinación” y “administración con” en la definición del uso de una metformina y una estatina pretenden incluir la coadministración de estos agentes de una forma sustancialmente simultánea, tal como

en una sola cápsula o dispositivo de dosificación que tiene una proporción fija de estos agentes activos o en múltiples cápsulas o dispositivos de dosificación separados que pueden tomarse juntos al mismo tiempo.

Las composiciones que se usarán en la invención se administrarán preferiblemente por vía enteral o parenteral (la administración por vía parenteral incluye subcutánea, intramuscular, intradérmica, intramamaria, intravenosa y otros métodos de administración conocidos en la técnica), o mejor aún por vía oral, aunque las otras vías de administración, por ejemplo, tal como administración por vía rectal, no se excluyen.

Para preparar composiciones farmacéuticas orales a partir de los compuestos que se usarán de acuerdo con esta invención, los vehículos inertes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos: Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, trociscos, pastillas, gránulos dispersables, cápsulas y sobres. Las composiciones para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica de preparación de composiciones farmacéuticas.

Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saporíferos, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o agentes disgregantes de comprimidos; también puede ser un material encapsulante.

En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido, que está en una mezcla con el ingrediente o ingredientes activos finamente divididos. En los comprimidos, el ingrediente o ingredientes activos están mezclados con el vehículo que tiene las propiedades de unión necesarias en proporciones adecuadas y compactados en la forma y tamaño deseados.

Los vehículos adecuados pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de magnesio, estearato de calcio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y similares.

La presente invención también incluye el uso de una formulación de metformina y estatina con material encapsulante como vehículo que proporciona una cápsula en la que la metformina y estatina (con o sin otros vehículos) están rodeadas por un vehículo, que por lo tanto está asociado con la metformina y la estatina. De una forma similar, también se incluyen sobres. Los comprimidos, polvos, sobres y cápsulas pueden usarse como formas de dosificación sólida adecuada para administración oral.

Los comprimidos pueden estar no recubiertos o recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proporcionar una acción sostenida a lo largo de un periodo más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que los ingredientes activos se mezclan con diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que los ingredientes activos se presentan como tales o mezclados con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Pueden producirse suspensiones acuosas que contienen los compuestos activos en mezcla con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes que incluyen fosfatidas de origen natural, por ejemplo, lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoicetanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán.

Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saporíferos, uno o más agentes edulcorantes.

Las suspensiones oleosas pueden formularse por suspensión de los compuestos activos en un ácido graso omega-3, un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico.

Pueden añadirse agentes edulcorantes y agentes saporíferos para proporcionar una preparación oral apetitosa. Esta preparación puede conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua proporcionan los compuestos activos en mezcla con un agente dispersante o humectante, o un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican

ES 2 334 672 T3

por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes.

5 Los jarabes y elixires que contienen la nueva combinación pueden formularse como agentes edulcorantes. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante y agentes saporíferos y colorantes.

Las formulaciones desarrolladas para metformina pueden usarse para la composición farmacéutica que se usará de acuerdo con la invención que contiene metformina y una estatina. Dichas formulaciones de la metformina se describen en las siguientes patentes: de retención gástrica (documento WO 9907342), composición de metformina de liberación controlada (documento WO 0236100), de liberación controlada con núcleo unitario (documento WO 9947125), tratamiento con 400 mg o menos de metformina (documento US 6.100.300), nuevas sales de metformina (documento WO 9929314), sistema de suministro de liberación controlada bifásica (documento WO 9947128), preparación de metformina (documento WO 9608243), de retención gástrica (documento WO 9855107), de liberación controlada (documentos WO 0103964 y WO 0239984), comprimido de metformina (documento WO 03004009), composición de liberación sostenida (documento WO 02067905), composición de liberación controlada (documento WO 0211701), de retención gástrica (documento WO 0006129), vehículos sólidos para suministro mejorado (documento WO 0137808), recubrimiento para composición de liberación sostenida (documento WO 02085335), composición de liberación modificada (WO 03002151), formulación líquida de metformina (documento WO 0247607), dispositivo de liberación controlada (documento WO 02094227), comprimido de liberación rápida de metformina (documento JP 2002326927).

Entre esas formulaciones, se prefieren las formulaciones de metformina de una vez al día.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones adecuadas para administración oral. Pueden prepararse soluciones acuosas para administración oral por disolución de los ingredientes activos en agua y adición de saporíferos, agentes colorantes, estabilizantes y agentes espesantes adecuados según se desee. Puede añadirse etanol, propilenglicol y otros disolventes no acuosos farmacéuticamente aceptables para mejorar la solubilidad de los ingredientes activos. Las suspensiones acuosas para uso oral pueden prepararse por dispersión de los compuestos activos finamente divididos en agua junto con un material viscoso tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica.

Preferiblemente, la preparación farmacéutica usada está en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de los ingredientes activos. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de la preparación, por ejemplo, comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una cápsula, sobre, o el propio comprimido, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas formas envasadas.

Las presentes combinaciones también pueden administrarse por vía parenteral, ya sea por vía subcutánea o intravenosa, o intramuscular o intraesternal o mediante técnicas de infusión, en forma de suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles. Dichas suspensiones pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes, humectantes y de suspensión adecuados mencionados anteriormente u otros agentes aceptables. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse está el agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Con este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además los ácidos grasos poliinsaturados n-3 pueden encontrar utilidad en la preparación de inyectables.

La presente combinación también puede administrarse por inhalación, en forma de aerosoles o soluciones para nebulizadores, o por vía rectal en forma de supositorios preparados por mezcla de los ingredientes activos con un excipiente no irritante adecuado, que es sólido a temperatura normal pero líquido a temperatura rectal y que por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Preferiblemente, la presente composición que se usará es una composición de liberación controlada.

Las dosificaciones diarias pueden variar dentro de amplios límites y se ajustarán a las necesidades individuales en cada caso particular. En general, para la administración a adultos, se ha descrito anteriormente una dosificación diaria apropiada, aunque los límites que se identificaron como preferidos pueden superarse de ser conveniente. La dosificación diaria puede administrarse como una sola dosificación o dosificaciones divididas.

La presente invención comprende además kits que son adecuados para el uso para realizar el tratamiento descrito anteriormente. En una realización, el kit contiene una primera forma de dosificación que comprende metformina en una o más de las formas identificadas anteriormente y una segunda forma de dosificación que comprende una o más de las estatinas identificadas anteriormente, para una administración simultánea en cantidades suficientes para llevar a cabo el uso de la presente invención.

ES 2 334 672 T3

Los siguientes ejemplos describen realizaciones de la invención. Otras realizaciones dentro del alcance de las reivindicaciones de este documento serán evidentes para un especialista en la técnica a partir de la consideración de la memoria descriptiva o de la práctica de la invención que se describe en este documento. Se pretende que la memoria descriptiva, junto con los ejemplos, se consideren solamente ejemplares, estando el alcance y espíritu de la invención indicados por las reivindicaciones, que siguen a los ejemplos.

Ejemplo 1

El sinergismo de acción se demostró usando un modelo animal. Se usaron ratas obesas Zucker (fa/fa) como modelo de diabetes no insulino dependiente (NIDDM). La acción de la lovastatina en solitario, de la metformina en solitario y de la combinación de lovastatina + metformina se evaluó en términos de triglicéridos, colesterol total, Lipoproteínas de Alta Densidad-Colesterol (HDL-C), glucosa e insulina. Se administró el tratamiento a las ratas durante cinco días consecutivos. Se recogieron muestras de sangre tres días antes y cinco días después del inicio de los tratamientos para medir los niveles de triglicéridos, colesterol total, HDL-C, glucosa e insulina. El procedimiento seguido era:

Se formaron cuatro grupos de 8 ratas:

- un grupo con vehículo,
- un grupo que recibió una dosis de 1 mg/kg/día de lovastatina por vía oral (p. o.),
- un grupo que recibió una dosis de 50 mg/kg dos veces al día de metformina por vía oral,
- un grupo que recibió una dosis de 1 mg/kg/día de lovastatina + 50 mg/kg dos veces al día de metformina por vía oral.

El análisis estadístico consiste en un análisis de varianza de una vía seguido de múltiples comparaciones frente al grupo de vehículo (prueba t de Dunnett) para evaluar la significación de los resultados obtenidos; los valores se expresan como media $\pm$ E.T.M. Una diferencia se considerará significativa (*) para $p < 0,05$. Los resultados se expresan en milimoles por litro (mM) o nanomoles por litro (nM).

Los resultados se describen en la tabla 1 a continuación:

TABLA 1

Efectos de lovastatina en solitario, metformina en solitario y lovastatina + metformina sobre biomarcadores séricos en ratas obesas Zucker (fa/fa) dosificadas por vía oral durante cinco días

Tratamiento mg/kg	Triglicéridos (nM)		Colesterol Total (mM)		HDL-C (mM)		Glucosa (mM)		Insulina (mM)	
	T0	T5	T0	T5	T0	T5	T0	T5	T0	T5
Vehículo	4,22 0,35	4,79 0,32	2,42 0,06	2,53 0,06	1,95 0,04	2,12 0,06	8,44 0,62	8,28 0,36	0,67 0,15	0,49 0,05
Lovastatina 1 mg/kg, p. o.	4,18 0,41	4,79 0,48	2,38 0,11	2,54 0,10	2,00 0,08	2,16 0,08	7,88 0,44	8,21 0,26	0,35 0,09	0,39 0,07
Metformina 50 mg/kg, p. o.	4,08 0,32	5,17 0,42	2,55 0,11	2,72 0,11	2,08 0,08	2,25 0,08	8,27 0,69	7,73 0,31	0,34 0,03	0,38 0,02
Lovastatina + Metformina 1 + 50 mg/kg, p. o.	4,10 0,33	4,40 0,30	2,40 0,10	2,43 0,06	1,96 0,08	2,07 0,06	7,69 0,54	7,00* 0,23	0,29 0,05	0,36 0,05

ES 2 334 672 T3

Los resultados obtenidos muestran el sinergismo de acción de lovastatina y metformina sobre la glucemia.

La metformina usada en solitario conduce a una glucemia de 7,73 mM y la lovastatina en solitario conduce a una glucemia de 8,21 mM. La combinación de metformina y lovastatina conduce a una glucemia de 7,00 mM.

Ejemplo 2

La acción de la simvastatina en solitario, de la metformina en solitario y de la combinación de simvastatina + metformina se evaluó en términos de triglicéridos, colesterol total, Lipoproteínas de Alta Densidad-Colesterol (HDL-C), glucosa e insulina.

Se usaron ratas ZUCKER fa/fa macho de 10/11 semanas de edad (Charles River, Francia) en el estudio. Se alojaron 2 por jaula en una sala de temperatura (21-24,5°C) y humedad relativa (45-65%) controladas con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h con acceso *ad libitum* a agua corriente filtrada y pienso de laboratorio en gránulos convencional (SAFE, Francia) durante todo el estudio. Después de la aclimatación, se distribuyeron aleatoriamente en 6 grupos de 8 de acuerdo con su trigliceridemia:

- Grupo 1: vehículo
- Grupo 2: simvastatina 0,5 mg/kg
- Grupo 3: simvastatina 1 mg/kg
- Grupo 4: metformina 50 mg/kg (dos veces al día)
- Grupo 5: simvastatina 0,5 mg/kg + metformina 50 mg/kg (dos veces al día)
- Grupo 6: simvastatina 1 mg/kg + metformina 50 mg/kg (dos veces al día).

Se administró el tratamiento a las ratas por vía oral una vez (simvastatina) o dos veces al día (metformina) durante cinco días consecutivos a un tiempo constante. En grupos de 5 y 6, se administró simvastatina en el momento de la segunda administración de metformina. Se recogieron muestras de sangre tres días antes y cinco días después del inicio del tratamiento para medir los parámetros mencionados anteriormente.

Los resultados se describen en la Tabla 2 a continuación. Estos resultados se expresan en milimoles por litro (mM) o nanomoles por litro (nM).

Los valores se expresan como media $\pm$ E.T.M. El análisis estadístico consiste en:

- un análisis de varianza de una vía (ANOVA) seguido de prueba t de Dunnett; una diferencia se considera significativa si $P \leq 0,05$ frente a vehículo (*).
- o prueba de Student-Newman-Keuls; una diferencia se considera significativa si $P \leq 0,05$ frente a simvastatina 0,5 mg/kg (\$) o $P < 0,05$ frente a metformina 50 mg/kg (f).

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 2

Efectos de simvastatina en solitario, metformina en solitario y simvastatina + metformina sobre biomarcadores séricos en ratas obesas Zucker (falsa) dosificadas por vía oral durante 5 días

5

10

15

20

25

30

35

40

Tratamiento mg/kg	Triglicéridos (mM)		Colesterol Total (mM)		HDL C (mM)		Glucosa (mM)		Insulina (nM)	
	T0	T5	T0	T5	T0	T5	T0	T5	T0	T5
Vehículo	4,21 0,33	5,01 0,41	2,49 0,13	2,50 0,12	2,34 0,10	2,37 0,10	6,67 0,32	9,84 0,65	0,47 0,03	0,61 0,16
Simvastatina 0,5 mg/kg	4,61 0,20	5,23 0,39	2,46 0,11	2,46 0,13	2,32 0,10	2,32 0,12	6,63 0,18	9,44 0,68	0,55 0,10	0,76 0,13
Simvastatina 1 mg/kg	4,67 0,42	5,89 0,47	2,48 0,11	2,60 0,14	2,34 0,12	2,43 0,12	7,08 0,48	8,35 0,29	0,63 0,11	0,67 0,09
Metformina 50 mg/kg	4,18 0,28	5,12 0,37	2,47 0,14	2,32 0,14	2,30 0,12	2,16 0,11	6,69 0,21	9,23 0,36	0,63 0,10	0,71 0,15
Simvastatina 0,5 mg/kg + Metformina 50 mg/kg	5,04 0,44	6,24 0,55	2,58 0,11	2,58 0,05	2,40 0,08	2,43 0,04	7,13 0,38	7,14 0,15*/†/\$	0,59 0,11	0,49 0,04
Simvastatina 1 mg/kg + Metformina 50 mg/kg	4,35 0,34	5,32 0,58	2,35 0,17	2,37 0,17	2,22 0,13	2,29 0,14	6,44 0,13	7,46 0,29*/†	0,48 0,06	0,57 0,16

Los resultados obtenidos muestran el sinergismo de acción de simvastatina y metformina sobre la glucemia.

45

La metformina usada en solitario conduce a una glucemia de 9,23 mM y la simvastatina en solitario conduce a una glucemia de 9,44 mM (0,5 mg/kg) o 8,35 mM (1 mg/kg). La combinación de metformina y simvastatina conducen a una glucemia de 7,14 mM (0,5 mg/kg simvastatina) o 7,46 mM (1 mg/kg de simvastatina).

50 Ejemplo 3

La acción de la simvastatina en solitario, de la metformina en solitario y de la combinación de simvastatina + metformina se evaluó en términos de triglicéridos, colesterol total, ácidos grasos no esterificados (NEFA), glucosa e insulina.

55

Se usaron en el estudio ratones C57BL/Ks J Rj-db (db/db) macho de 12 semanas de edad (Janvier, Francia), que pesaban en el intervalo diana de 30 a 50 g. Se alojaron 5 por jaula en una sala de temperatura (19,5-24,5°C) y humedad relativa (45-65%) controlada con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h, con acceso *ad libitum* a agua corriente filtrada y pienso de laboratorio en gránulos irradiado (ref. A04, SAFE, Francia) durante todo el estudio. Después de la

60

aclimatación, se distribuyeron aleatoriamente en grupos de 10 de acuerdo con una glucemia homogénea:

- Grupo 1: Vehículo
- Grupo 2: Metformina 150 mg/kg
- Grupo 3: Simvastatina 30 mg/kg

65

ES 2 334 672 T3

- Grupo 4: Metformina 150 mg/kg + Simvastatina 30 mg/kg
- Grupo 5: Simvastatina 300 mg/kg
- Grupo 6: Metformina 150 mg/kg + Simvastatina 300 mg/kg

A los ratones se les administró el tratamiento por vía oral una vez al día durante 5 días consecutivos a un tiempo constante. Se recogieron muestras de sangre tres días antes y cinco días después del inicio del tratamiento para medir los parámetros mencionados anteriormente.

Los resultados se describen en la Tabla 3 a continuación. Estos resultados se expresan en milimoles por litro (mM) o nanomoles por litro (nM).

Los valores se expresan como media $\pm$ E.T.M. El análisis estadístico consiste en un análisis de varianza de una vía (ANOVA) seguido de una prueba de Student-Newman-Keuls; una diferencia se considera significativa si $P \leq 0,05$ frente a vehículo (*) o si $P \leq 0,05$ frente a simvastatina 30 mg/kg (°).

TABLA 3

Efectos de simvastatina en solitario, metformina en solitario y simvastatina + metformina sobre biomarcadores séricos en ratones db/db macho dosificados por vía oral durante 5 días

Tratamiento mg/kg	Triglicéridos (mM)		Colesterol Total (mM)		NEFA (mM)		Glucosa (mM)		Insulina (nM)	
	T0	T5	T0	T5	T0	T5	T0	T5	T0	T5
Vehículo	1,39 0,10	1,80 0,16	3,12 0,06	3,42 3,42	0,632 0,050	0,791 0,056	36,90 2,18	31,58 1,32	4,91 0,62	2,91 0,67
Metformina 150 mg/kg	1,30 0,18	1,34 0,12	3,07 0,07	3,63 0,11	0,654 0,048	0,798 0,051	37,00 2,03	23,03 2,02*	4,60 0,71	2,82 0,51
Simvastatina 30 mg/kg	1,34 0,10	1,49 0,09	2,96 0,12	3,33 0,16	0,646 0,038	0,897 0,039	36,27 2,00	25,95 1,83*	4,60 0,72	2,74 0,35
Metformina 150 mg/kg + Simvastatina 30 mg/kg (n = 9)	1,33 0,16	1,13 0,09	3,05 0,06	3,17 0,07	0,622 0,065	0,721 0,044	36,73 1,99	22,97 2,34*	5,44 0,72	3,25 0,45
Simvastatina 300 mg/kg	1,44 0,16	0,78 0,06	2,95 0,20	2,87 0,22	0,639 0,054	0,785 0,055	36,91 2,13	21,18 2,13*	4,86 0,98	2,37 0,61
Metformina 150 mg/kg + Simvastatina 300 mg/kg	1,11 0,17	0,60 0,06	3,17 0,07	2,61 0,08	0,623 0,027	0,617 0,031	36,91 2,22	17,12 2,27* [°]	6,85 0,95	2,38 0,37

Los resultados obtenidos muestran que la acción combinada de simvastatina y metformina hace posible controlar o disminuir la glucemia.

La metformina usada en solitario conduce a una glucemia de 23,03 mM y la simvastatina en solitario conduce a una glucemia de 25,95 mM (30 mg/kg) o 21,18 mM (300 mg/kg). La combinación de metformina y simvastatina conduce a una glucemia de 22,97 mM (30 mg/kg simvastatina) o 17,12 mM (300 mg/kg de simvastatina).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de metformina, una estatina y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para la preparación de una composición farmacéutica para controlar o disminuir la glucemia en sujetos con diabetes no insulino dependiente.
2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la estatina se selecciona del grupo que consiste en lovastatina, fluvastatina, atorvastatina, simvastatina, pravastatina, itavastatina y rosuvastatina.
- 10 3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que la metformina está en forma de una sal seleccionada del grupo que consiste en clorhidrato, acetato, benzoato, citrato, fumarato, embonato, clorfenoxiacetato, glicolato, palmoato, aspartato, metanosulfonato, maleato, paraclorofenoxiisobutirato, formiato, lactato, succinato, sulfato, tartrato, ciclohexanocarboxilato, hexanoato, octanoato, decanoato, hexadecanoato, octodecanoato, bencenosulfonato, trimetoxibenzoato, paratoluenosulfonato, adamantanocarboxilato, glicoxilato, glutamato, pirrolidonacarboxilato, naltalenosulfonato, 1-glucosafosfato, nitrato, sulfito, ditionato y fosfato.
- 15 4. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 3, en el que la metformina está en forma de una sal seleccionada del grupo que consiste en clorhidrato, fumarato, embonato y clorfenoxiacetato.
- 20 5. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la estatina está en forma de una sal seleccionada del grupo que consiste en ión sodio, ión potasio, ión magnesio, ión calcio y un catión de amonio tal como ión tetrametilamonio.
- 25 6. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicha composición contiene de 0,1 a 100 mg de estatina.
7. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicha composición contiene de 200 a 2000 mg de metformina.
- 30 8. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la proporción en peso de estatina respecto a metformina está en el intervalo de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:20000.
9. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicha composición está en forma de polvos, comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, trociscos, pastillas, gránulos dispersables, cápsulas o sobres.
- 35 10. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicha composición está en forma de una solución, una suspensión o una emulsión.
11. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la composición farmacéutica es una composición de liberación controlada.
- 40 12. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la composición farmacéutica se administra por vía oral.
- 45 13. El uso de metformina y una estatina en la fabricación de un kit que comprende metformina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y una estatina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la coadministración simultánea de metformina y la estatina para controlar o disminuir la glucemia en sujetos con diabetes no insulino dependiente.
- 50 14. La combinación de metformina y una estatina para el uso para controlar o disminuir la glucemia en sujetos con diabetes no insulino dependiente.