



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 290 130**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01930970 .7**

86 Fecha de presentación : **01.05.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1278513**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **29.01.2003**

54

Título: **Formulación de núcleo.**

30

Prioridad: **01.05.2000 US 201567 P**
31.10.2000 US 702332

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2008

73

Titular/es: **Aeropharm Technology, L.L.C.**
3500 South Dupont Highway, Kent County
Dover, Delaware 19901, US

72

Inventor/es: **Cutie, Anthony, J. y**
Adjei, Akwete, L.

74

Agente: **Morgades Manonelles, Juan Antonio**

ES 2 290 130 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

Formulación de núcleo.

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de patente estadounidense con núm. de serie 60/201.567 presentada el 1 de mayo de 2000, que se incorpora a la presente como referencia.

Antecedentes de la invención**10 Campo de la invención**

Esta invención se refiere a una formulación en pastilla, y, en especial, a una formulación en pastilla que comprende una primera capa que contiene rosiglitazona, que cubre al menos una porción de una pastilla que comprende la biguanida, como por ejemplo la metformina (es decir, glucophage).

15 Descripción de la técnica relacionada

La metformina y la rosiglitazona, o sus sales tales como los clorhidratos, maleatos, tartratos, etc., son dos principios activos de los fármacos antidiabéticos que se emplean para tratar a los pacientes de diabetes, como por ejemplo a seres humanos. Estos dos principios activos se administran por vía oral a los pacientes que los necesitan en protocolos profesionales para la administración individual de ambos componentes. Hasta ahora, no se había revelado o sugerido una administración combinada de ambos componentes y ciertamente no en una formulación en pastilla combinada físicamente que comprendiera ambos componentes. El uso de dicha formulación en pastilla es ventajosa para los pacientes y recetadores puesto que ambos medicamentos son sinérgicos entre ellos en el cuerpo en caso de emplearse en la gestión del control de la glucosa en la sangre, es decir, de la diabetes.

Resumen de la invención

30 Esta invención se refiere a una formulación en pastilla, y, en especial, a una formulación en pastilla que comprende una primera capa que contiene rosiglitazona, que cubre al menos una porción de una pastilla que comprende una biguanida. Una biguanida habitual es la metformina. Ésta se suele utilizar a nivel clínico como una sal aceptable farmacéuticamente, preferiblemente la sal de clorhidrato. Está disponible una forma comercial de metformina clorhidrato con el nombre de glucophage. Su nombre químico es N,N-dimetilimidodicarbonimidico diamida clorhidrato. La metformina clorhidrato es una sal de clorhidrato de una base de metformina, y tal y como se emplea aquí, por “metformina” se entiende el compuesto base así como sus sales aceptables farmacéuticamente. La metformina se emplea a nivel clínico para controlar la diabetes mellitus no insulino dependiente (“NIDDM”), especialmente en pacientes que no se tratan de manera eficaz con una sulfonilurea. Aunque no se refiere químicamente a las sulfonilureas, se emplea rutinariamente en combinación con una sulfonilurea, y se ha mostrado ser sinérgico en algunos casos. También pueden emplearse otras biguanidas tales como la fenformina, buformina, etc. Adicionalmente, en el tratamiento de un paciente diabético la metformina, por ejemplo, y la rosiglitazona están presentes en cantidades eficaces para proporcionar dicho tratamiento.

45 Descripción detallada de la invención

La metformina es un principio activo de un fármaco disponible comercialmente empleado para tratar la diabetes mellitus en un huésped o mamífero, como por ejemplo, un ser humano, entre otros animales. La dosis eficaz diaria habitual para el tratamiento oral de un mamífero, es decir, un humano, oscila de 500 mg a 2550 mg.

50 Habitualmente, la dosis es una dosis individual de 500 mg a 850 mg.

La rosiglitazona clorhidrato, (Avandia®), es un principio activo de un fármaco disponible comercialmente empleado para tratar la diabetes mellitus en un huésped, como por ejemplo un ser humano. La dosis eficaz diaria habitual para la administración oral a un mamífero, es decir, un ser humano, oscila de 2 mg a 8 mg, administrada en una dosis individual.

Hasta ahora, la metformina y la rosiglitazona clorhidrato no se habían administrado juntos para intentar mejorar la eficacia de ambos fármacos, aunque se haya propuesto la co-administración de los dos [Whitcomb; *et al.*, patente estadounidense núm. 6.011.049]. Sin embargo, hasta ahora no se había presentado una forma combinada de ambos fármacos, es decir, una única unidad integral de los mismos. La presente invención proporciona dicha única unidad integral en forma de formulación en pastilla.

65 Tal y como se ha indicado anteriormente, la concentración relativa de cada fármaco es la que se prepara como una primera capa que comprende rosiglitazona. La primera capa cubre al menos una porción de una pastilla que comprende metformina. Dependiendo del grado de administración y del metabolismo del paciente de destino que debe tratarse, y las concentraciones de cada componente que se desean de cada fármaco, la primera capa puede cubrir solo una porción de la pastilla o abarcar toda la pastilla en su conjunto. Por ejemplo, desde un cuarto de la pastilla hasta

aproximadamente tres cuartas parte del núcleo de comprimido. La primera capa comprendería la rosiglitazona, es decir, su clorhidrato, puesto que su requerimiento posológico es inferior en comparación con la metformina. Adicionalmente, es ligeramente no polar, su grado de solubilidad es más lento, y su grado de absorción depende por tanto de su grado de disolución del contenido en el tracto gastrointestinal en comparación con la metformina.

5

Debe entenderse, que dependiendo del grado de administración deseado para un paciente, tanto la primera capa como el núcleo puede contener una mezcla de los dos principios activos, o bien tanto la primera capa como el núcleo puede contener los dos principios activos en concentraciones diferentes y variables tanto de uno como de ambos principios activos.

10

La primera capa del núcleo comprende rosiglitazona, es decir, su clorhidrato, en una cantidad que oscila del 0,01% al 20% del peso total de la formulación en pastilla, en donde, la metformina en el núcleo está presente en una cantidad que oscila del 10% al 97,5% del peso total de la formulación en pastilla.

15

Donde las combinaciones de los dos principios activos están presente en la primera capa y/o en el núcleo, las cantidades de rosiglitazona, es decir, su clorhidrato, oscila de 1 mg a 45 mg en donde la metformina oscila de 100 mg a 2550 mg.

20

Por último, debe entenderse que puede añadirse y mezclarse un tercer material activo farmacológicamente, es decir un fármaco, como por ejemplo las sulfonilureas, los inhibidores de α -glucosidasa, las meglitinidas, y los inhibidores de la ECA con los principios activos en la primera capa y/o en el núcleo.

25

Entre los inhibidores de la alfa-glucosidasa [Jean-Bernard Ducep *et al.*, Patente estadounidense núm. 5.504.078], los derivados de bisglucosilmoranolina [Patente británica núm. GB 2 088 365 A], y los derivados de glucosilmoranolina [Patente europea núm. 87112480.6] se incluyen los siguientes medicamentos: 1,5-Dideoxi-4-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-1,5-[6,7-dideoxi-7-D-glucoheptopiranosil]imino]-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-4-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-1,5-[(1-deoxi-D-fructofuranosil)imino]-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-4-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-1,5-[(4-deoxi-4-D-glucopiranosil)imino]-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-4-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-N-[6-deoxi-1-(6-O-D-glucopiranosil)-.alfa.-D-glucopiranosil]-1,5-imino-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-4-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-N-[6,7-dideoxi-1-(6-O-D-glucopiranosil)-7-.alfa.-D-glucoheptopiranosil]-1,5-imino-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-4-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-1,5-[(4-deoxi-4-D-glucopiranosil)metilimino]-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-4-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-N-[4-deoxi-1-(4-O-D-glucopiranosil)-.alfa.-D-glucopiranosil]-1,5-imino-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-4-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-N-[4-deoxi-1-(6-O-D-glucopiranosil)etil]imino]-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-4-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-N-[4-deoxi-1-(6-O-D-glucopiranosil)-.alfa.-D-glucopiranosil]-1,5-imino-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-4-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-N-[4-deoxi-1-(4-O-D-glucopiranosil)-4-.alfa.-D-glucopiranosil]metil]-1,5-imino-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-4-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-N-[4-deoxi-1-(6-O-D-glucopiranosil)-4-.alfa.-D-glucopiranosil]metil]-1,5-imino-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-4-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-1,5-[(6-deoxi-1-O-metil-6-R-D-glucopiranosil)imino]-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-4-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-1,5-[(1-deoxi-2-O-metil--D-fructofuranosil)imino]-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-4-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-1,5-[(4-deoxi-1-O-metil-4--D-glucopiranosil)imino]-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-4-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-N-[6-deoxi-1-(1-O-metil-6-O--D-glucopiranosil)-.alfa.-D-glucopiranosil]-1,5-imino-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-4-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-N-[6,7-dideoxi-1-(1-O-metil-6-O--D-glucopiranosil)-7-.alfa.-D-glucoheptopiranosil]-1,5-imino-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-4-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-1,5-[(4-deoxi-1-O-metil-4--D-glucopiranosil)metilimino]-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-4-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-N-[4-deoxi-1-(1-O-metil-4-O-8-D-glucopiranosil)-.alfa.-D-glucopiranosil]-1,5-imino-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-4-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-1,5-[[2-(1-O-metil-1--D-arabinofuranosil)etil]imino]-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-4-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-N-[4-deoxi-1-(1-O-metil-6-O--D-glucopiranosil)-.alfa.-D-glucopiranosil]-1,5-imino-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-4-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-N-[4-deoxi-1-(1-O-metil-4-O--D-glucopiranosil)-4-.alfa.-D-glucopiranosil]metil]-1,5-imino-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-4-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-N-[4-deoxi-1-(1-O-metil-6-O--D-glucopiranosil)-4-.alfa.-D-glucopiranosil]metil]-1,5-imino-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-6-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-1,5-[6,7-dideoxi-7-D-glucoheptopiranosil]imino]-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-6-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-1,5-[(1-deoxi-D-fructofuranosil)imino]-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-6-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-1,5-[(4-deoxi-4-D-glucopiranosil)imino]-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-6-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-N-[6-deoxi-1-(6-O-D-glucopiranosil)-.alfa.-D-glucopiranosil]-1,5-imino-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-6-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-N-[6,7-dideoxi-1-(6-O-D-glucopiranosil)-7-.alfa.-D-glucoheptopiranosil]-1,5-imino-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-6-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-1,5-[(4-deoxi-4-D-glucopiranosil)metilimino]-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-6-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-N-[4-deoxi-1-(4-O-D-glucopiranosil)-.alfa.-D-glucopiranosil]-1,5-imino-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-6-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-1,5-[[2-(1-D-arabinofuranosa)etil]imino]-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-6-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-N-[4-deoxi-1-(6-O-D-glucopiranosil)-.alfa.-D-glucopiranosil]-1,5-imino-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-6-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-N-[4-deoxi-1-(4-O-D-glucopiranosil)-4-.alfa.-D-glucopiranosil]metil]-1,5-imino-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-6-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-N-[4-deoxi-1-(4-O-D-glucopiranosil)-4-.alfa.-D-glucopiranosil]metil]-1,5-imino-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-6-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-1,5-[(6-deoxi-1-O-metil-6--D-glucopiranosil)imino]-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-6-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-1,5-[(6,7-dideoxi-1-O-metil-7-13-D-glucoheptopiranosil)imino]-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-6-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-1,5-[(1-deoxi-2-O-metil-13-D-fructofuranosil)imino]-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-6-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-1,5-[(4-deoxi-1-O-metil-4--D-glucopiranosil)imino]-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-6-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-N-[6-deoxi-1-(1-O-metil-6-O-1-D-glucopiranosil)-.alfa.-D-glucopiranosil]-5,5-imino-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-6-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-N-[6,7-dideoxi-1-(1-O-metil-6-O--D-glucopiranosil)-7-.alfa.-D-glucoheptopiranosil]-1,5-imino-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-6-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-1,5-[(4-deoxi-1-O-metil-4--D-glucopiranosil)metilimino]-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-6-

65

ES 2 290 130 T3

O(.alfa.,D-glucopiranosil)-N-[4-deoxi-1-(1-O-metil-4-O-1-D-glucopiranosil)-.alfa.-D-glucopiranosil]-1,5-imino-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-6-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-1,5-{[2-(1-O-metil-1-B-D-arabinofuranosil)etil]imino}-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-6-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-N-[4-deoxi-1-(1-O-metil-6-O--D-glucopiranosil)-.alfa.-D-glucopiranosil]-1,5-imino-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-6-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-N-([4-deoxi-1-(1-O-metil-4-O-B-D-glucopiranosil)-4-.alfa.-D-glucopiranosil]metil)-1,5-imino-D-glucitol; 1,5-Dideoxi-6-O(.alfa.,D-glucopiranosil)-N-([4-deoxi-1-(1-O-metil-6-O-D-glucopiranosil)-4-.alfa.-D-glucopiranosil]metil)-1,5-imino-D-glucitol.

El listado de medicamentos incluye la adición de ácido en formas de sales con dichos ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, hidrocórico, hidrobromico, sulfúrico, fosfórico y ácidos similares; con ácidos carboxílicos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, fumárico, maleico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico y dihidroximaleico, benzoico, 2-acetoxibenzoico, mandélico y ácidos similares; y con ácidos sulfónicos orgánicos tales como el ácido metanosulfónico y el ácido p-toluensulfónico.

Las sulfonilureas son una clase de compuestos que se han empleado ampliamente para tratar la diabetes. Dichos compuestos son bien conocidos, por ejemplo, tal y como se han descrito en las Patentes estadounidenses números 3.454.635; 3.669.966; 2.968.158; 3.501.495; 3.708.486; 3.668.215; 3.654.357; y 3.097.242. Las sulfonilureas que se prefieren especialmente para ser empleadas en las combinaciones de esta invención son la gliburida, gliquidona, glipizida, tolbutamida, tolazamida, glisoxepida, clorpropamida, glibornurida, gliclazida, glimepirida, fenbutamida, y tolclclamida. Pueden añadirse y mezclarse otros medicamentos, como por ejemplo un antibiótico, una vitamina, un fármaco que actúa en el corazón, o en el hígado, con los principios activos en la primera capa y/o en el núcleo.

El núcleo resultante con la primera capa que lo envuelve se prepara mediante cualquier medio convencional conocido en la técnica farmacéutica, como por ejemplo la compresión, tecnología de compresión, tecnología de pulverización, o encapsulación en una presentación aceptable farmacéuticamente, como una cápsula de gelatina. En particular, la formulación en pastilla de la presente invención se suele fabricar preferiblemente mediante compresión en un comprimido.

La formulación en pastilla resultante de la presente invención es útil para tratar la diabetes mellitus. Sorprendentemente, la formulación en pastilla resultante de la invención es fácil de administrar y eficaz clínicamente en comparación con la administración de la metformina individualmente o de la rosiglitazona, es decir su clorhidrato, tal y como se ha demostrado mediante la co-administración de los dos agentes [Whitcomb; *et al.*, Patente estadounidense núm. 6.011.049], donde en general, la incidencia de los efectos adversos no se vio afectada por la edad o un estado menopáusico, y además, en los pacientes tratados con la terapia combinada se consiguió un mejor control glicémico que con ambas monoterapias.

Debe entenderse, sin embargo, que para cada sujeto específico que debe tratarse, por ejemplo, un mamífero, deberían ajustarse los regímenes de dosificación específicos a las necesidades individuales. Debe entenderse además que las dosificaciones que se describen en el presente documento se exponen tan solo a modo de ejemplo y que éstas no limitan de modo alguno, el alcance de la aplicación de la presente invención.

La formulación en pastilla de la presente invención puede administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un portador comestible. Para el propósito de la administración terapéutica oral, se pueden incorporar excipientes en la formulación en pastilla. La formulación en pastilla en cuestión también puede contener los siguientes coadyuvantes: un aglutinante tal como la celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como el almidón o la lactosa, un agente desintegrante tal como el ácido algínico, Primogel®, el almidón de maíz y otros similares; un lubricante como el estearato de magnesio o Sterotex; un deslizante tal como el dióxido de silicio coloidal; y puede añadirse un agente endulzante tal como la sacarosa o la sacarina o un agente aromatizante tal como la menta, el salicilato de metilo o el aroma de naranja.

La formulación en pastilla en cuestión de la invención puede contener otros materiales diversos que modifican la forma física de la unidad posológica (la formulación en pastilla en cuestión), como por ejemplo, los recubrimientos. Por lo tanto, la formulación en pastilla en cuestión de la presente invención puede recubrirse con azúcar, shellac u otros agentes de recubrimiento entéricos. Los materiales que se utilizan en la preparación de estas distintas composiciones deben ser puros desde el punto de vista farmacéutico y no tóxicos en las cantidades que se utilizan.

En una realización alternativa de la invención.

La formulación en pastilla resultante (que posee una primera capa que recubre el núcleo completa o parcialmente), está tratada de manera que al menos una porción de la funda exterior, comprende un material biodegradable con un grado de degradación o de metabolismo predeterminado en el huésped sometido a tratamiento, que se forma incluyendo las partículas de la primera capa y/o del núcleo.

El material biodegradable es un compuesto de alto peso molecular, que es aceptable fisiológicamente y que se descompone en el cuerpo del ser humano o de otro animal, siendo absorbido.

ES 2 290 130 T3

El material biodegradable, del que se compone la funda exterior, que posee un grado de degradación o de metabolismo predeterminado o bien se descompone, se selecciona de aquellos materiales bien conocidos por la técnica, que no reaccionan con la metformina y/o la rosiglitazona, es decir, su maleato, clorhidrato. En dichos materiales se incluyen, los polímeros biodegradables, tales como los poliortoésteres, polianhídridos, las poliamidas basadas en el ácido glutámico, los cianoacrilatos de polialquileno, poliésteres de ácido láctico y glicólico, los polímeros poliláctidos, los polímeros celulósicos, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, cloruro de polivinilo, las gomas naturales y sintéticas, los poliacrilatos, el poliestireno, etc. Adicionalmente, se hace referencia a las Patentes estadounidenses núms. 4.166.800, y 4.389.330, que describen los materiales adicionales para formar fundas exteriores.

La funda exterior que encapsula las partículas de rosiglitazona, es decir, su clorhidrato, de la primera capa y/o las partículas de metformina del núcleo se obtiene mediante cualquier proceso de microencapsulación convencional de manera que se forman las microesferas de metformina y/o rosiglitazona, es decir, su clorhidrato, como por ejemplo un proceso de eliminación de solvente, una técnica de separación de fase, coacervación etc. A este respecto, se hace referencia a las Patentes estadounidenses núms. 4.166.800 y 4.389.330, Conte *et al.*, J. Controlled Release, vol. 26, (1993), páginas 39-47; y a la Patente estadounidense núm. 4.839.177.

En una variación de la realización alternativa anterior, la formulación en pastilla resultante está tratada de manera que solo la zona superficial superior de la primera capa posee un recubrimiento de funda de la misma. A este respecto, se hace referencia a la Patente estadounidense núm. 5.916.584, que describe el proceso para formar dicha funda. La formulación en pastilla resultante que posee la primera capa encapsulada por la funda que comprende el material de la funda, el cual es uno que proporciona un tiempo de retraso antes de la liberación de los principios activos, como por ejemplo, el clorhidrato de rosiglitazona y la metformina, en el paciente sometido a tratamiento de la diabetes mellitus.

Debe entenderse que tanto para la metformina como para la rosiglitazona, se puede utilizar cualquier forma aceptable farmacéuticamente, como por ejemplo los ácidos libres, las bases libres, las sales y diversas formas de hidratos, incluidas las formas de semihidratos, siendo estos medicamentos, así como otros materiales farmacéuticos que se emplean en el proceso de formulación como los materiales excipientes aceptables, conocidos generalmente por aquellos que están familiarizados con la técnica.

Se entiende que esta invención abarca cualesquiera otras biguanidas, es decir, fármacos que poseen la acción de estimulación de la glicólisis anaeróbica, así como aquellas, como la metformina, que aumentan la sensibilidad hacia la insulina en los tejidos periféricos del huésped, como por ejemplo, un ser humano u otro animal. Estos compuestos también están involucrados en la inhibición de la absorción de glucosa del intestino, la supresión de la gluconeogénesis hepática, y la inhibición de la oxidación de los ácidos grasos. Entre los ejemplos de otras biguanidás habituales que se incluyen en esta solicitud son la fenformina, la buformina, etc.

Documentos mencionados en la descripción

Esta lista de documentos mencionados por el solicitante ha sido incorporada exclusivamente para la información del lector. Pero no forma parte integrante del documento de patente europea. Aunque se haya puesto el máximo esmero en la recopilación de los documentos, no pueden excluirse errores u omisiones, no asumiendo la EPO ninguna responsabilidad a este respecto.

Documentos de la patente mencionados en la descripción

- US 20156700 P
- US 6011049 A, Whitcomb
- US 5504078 A, Jean-Bernard Ducep
- GB GB2088365 A
- EP 87112480 A
- US 3454635 A
- US 3669966 A
- US 2968158 A
- US 3501495 A
- US 3708486 A

ES 2 290 130 T3

• US 3668215 A

• US 3654357 A

5 • US 3097242 A

• US 4166800 A

10 • US 4389330 A

• US 4839177 A

Bibliografía no relacionada con la patente mencionada en la descripción

15 • **CONTE** *et al.* *J. Controlled Release*, 1993, vol. 26, 39-47.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una formulación en pastilla que comprende:

- 5 (a) una primera capa que contiene rosiglitazona o sales aceptables farmacéuticamente de la misma; y
(b) un núcleo, del cual al menos una porción está envuelto por dicha primera capa, que comprende una biguanida;
y
10 (c) en donde dicha rosiglitazona, dicha biguanida o ambas son en forma de microesfera.

2. La formulación según se ha definido en la Reivindicación 1, en donde dicha rosiglitazona está presente en una cantidad que oscila desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 15 mg y siendo dicha biguanida metformina presente en una cantidad que oscila desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 4000 mg.

3. La formulación según se ha definido en la Reivindicación 2 que comprende además:

20 (a) una funda biodegradable que se compone de polímeros biodegradables, poliamidas basadas en el ácido glutámico, polialquileno, cianoacrilatos, poliésteres de ácido láctico y ácido glicólico, polímeros poliláctidos, polímeros celulósicos, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, cloruro de polivinilo, gomas naturales y sintéticas, poliacrilatos, o poliestireno o mezclas de cualquiera de ellos; y

25 (b) en donde dicha funda biodegradable (i) cubre al menos una porción de dicha primera capa y (ii) sirve para retardar la liberación de dicha rosiglitazona.

4. La formulación según se ha definido en la Reivindicación 1 en donde dicho núcleo contiene metformina o sales aceptables farmacéuticamente de la misma.

5. Un método para producir la formulación según se ha definido en la Reivindicación 3, que comprende:

30 (a) producir una funda exterior hueca que comprende una funda biodegradable que se compone de polímeros biodegradables, poliamidas basadas en el ácido glutámico, cianoacrilatos de polialquileno, poliésteres de ácido láctico y ácido glicólico, polímeros poliláctidos, polímeros celulósicos, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, cloruro de polivinilo, gomas naturales y sintéticas, poliacrilatos, o poliestireno o cualquier mezcla de los mismos;

35 (b) introducir un núcleo, que contiene metformina y posee una capa exterior que contiene rosiglitazona o sales de la misma que envuelve parcialmente dicho núcleo, en dicha funda exterior hueca en donde dicha rosiglitazona, dicha biguanida o ambas son en forma de microesfera; y

40 (c) sellar dicho núcleo en dicha funda exterior hueca.

6. Un método para producir la formulación según se ha definido en la Reivindicación 4, que comprende:

45 (a) formar un núcleo de dicha metformina; y

(b) depositar una capa de dicha rosiglitazona en al menos una porción de una superficie de dicho núcleo.

7. Una formulación según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus en un paciente que necesita de la misma, en donde cada uno de dichos principios activos están presente en una cantidad eficaz.

8. Una formulación según la Reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus en un paciente que necesita de la misma en donde la biguanida es fenformina.

55 9. Una formulación según la Reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus en un paciente que necesita de la misma; en donde la biguanida es buformina.

60

65