



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 284**

51 Int. Cl.:

A61P 9/10 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05763958 .5**

96 Fecha de presentación : **13.07.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1773450**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.04.2007**

54 Título: **Combinaciones terapéuticas.**

30 Prioridad: **22.07.2004 BE 2004/0364**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.06.2011

73 Titular/es: **Jallal Messadek**
place des Béguinages, 2
4000 Liège, BE

72 Inventor/es: **Messadek, Jallal**

74 Agente: **Álvarez López, Fernando**

ES 2 361 284 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

Combinaciones terapéuticas

5 OBJETO DE LA INVENCION

La presente invención hace referencia a unas combinaciones terapéuticas compuestas por una betaína comicronizada con fenofibrato. La asociación y administración conjunta de al menos una betaína permite reducir los efectos secundarios relacionados con la administración de agentes anticolesterol como el fenofibrato, en particular sus efectos nocivos en el hígado, el páncreas y los riñones. La administración de agentes anticolesterol también provoca un aumento de las enzimas hepáticas o aminotransferasas o una elevación de los niveles de homocisteína en el organismo que la asociación o administración conjunta de al menos una betaína permite reducir. Tanto por sus propiedades cardiovasculares, antitrombóticas, antiagregantes, antiadherentes y lipotrópicas como por su actividad sobre la presión diastólica, la asociación y administración conjunta de al menos una betaína con un agente anticolesterol mejora la eficacia terapéutica de los agentes anticolesterol, al tiempo que reduce sus efectos secundarios. Dicha combinación resulta especialmente ventajosa si se compara con los tratamientos existentes en cuanto a la protección, seguridad y la mayor facilidad de uso que proporciona.

La composición de la invención se puede utilizar para el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares, enfermedades cardiovasculares oclusivas, hipertensión vascular, trastornos del metabolismo lipídico, hiperlipidemias, trastornos relacionados con el colesterol, trastornos relacionados con los triglicéridos, trastornos relacionados con las lipoproteínas, diabetes, diabetes tipo 2, enfermedades metabólicas, aterosclerosis, resistencia a la insulina, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X y síndrome metabólico.

25 ESTADO DE LA TÉCNICA

En las publicaciones "Wesphal et al, Effects of fenofibrate and gemfibrozil on plasma homocysteine" Lancet. 2001 Jul 7; 358 (9275): 39-40 y "Gotto et al, Risks and benefits of continued aggressive statin therapy", Clin Cardiol. 2003 Apr; 26 (4 Suppl 3): III3-12, se muestra que la administración de sustancias anticolesterol provoca un aumento de las aminotransferasas o un incremento de los niveles de homocisteína. El nivel elevado de homocisteína es un factor reconocido de las enfermedades vasculares.

En las publicaciones "Ethanol-induced hepatotoxicity and protective effect of betaine. Kanbak et al., Cell Biochem Funct 2001 Dec; 19(4):281-5" y "Betaine, ethanol, and the liver: a review. Barak et al, Alcohol 1996 Jul-Aug; 13(4): 395-8", se muestra que el efecto hepatoprotector de la betaína en modelos experimentales animales de esteatosis sólo se consigue con cantidades orales muy elevadas (0,5% de betaína por unidad de peso corporal, lo que equivale a 5 gramos/kilo de peso en vivo o 350 gramos para un hombre de 70 kg) pero que podría corresponderse a la gravedad del problema patológico utilizado.

El síndrome metabólico se define según Lindblad et al. en la publicación "Metabolic syndrome and ischemic heart disease in elderly men and women, Am J Epidemiol 2001; 153: 481-9", como la prevalencia de al menos 3 de los siguientes síntomas: obesidad, hipertensión, niveles elevados de triglicéridos, nivel de colesterol HDL bajo y niveles elevados de glucosa en ayunas.

Desde hace tres décadas se tiene conocimiento del uso oral de la betaína para reducir los niveles de homocisteína en humanos y está perfectamente documentado.

En el documento DE 19910682 se muestra la asociación de la betaína con fibratos. M.F. McCarty en el trabajo "Medical Hypotheses" (2000) 55(3), 189-194, describe la asociación de una betaína con una niacina (ácido nicotínico) en una relación equimolar a fin de evitar los efectos hepatotóxicos de las niacinas. La betaína no se presenta en forma de liberación controlada.

La actividad antitrombótica de la betaína se indica en el documento WO 00/51596 del inventor.

En la publicación "Betaine supplementation decreases plasma homocysteine concentrations but does not affect body weight, body composition, or resting energy expenditure in human subjects", de Ursula Schwab et al., Am J Clin Nutr 2002; 76:961, se describe el efecto de la betaína sobre la presión diastólica, los niveles de homocisteína y el HDL de voluntarios obesos.

En la publicación "Betaine, a Promising New Agent for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis: Results of a Pilot Study", de Manal F. Abdelmalek et al., The American Journal Of Gastroenterology Vol. 96, No. 9, 2001, se describe el efecto hepatoprotector de la betaína y su efecto regulador en las aminotransferasas.

Las formas de liberación controlada de la betaína, así como la asociación de la betaína con las estatinas y el ciprofibrato se indican en el documento WO 02/062322 del inventor. En este documento no se muestra la

combinación de una de las formas de liberación controlada de la betaína con una formulación que contenga estatinas o ciprofibrato.

5 En el documento WO 02/062322 se describe la asociación de la betaína en su forma de liberación directa con las estatinas y el ciprofibrato, pero no se describe una composición farmacéutica compuesta por una forma de liberación de betaína controlada y/o lenta y/o flotante combinada con un agente anticolesterol.

10 En ninguna de las publicaciones anteriores se describe una composición farmacéutica que esté compuesta por una betaína en forma de liberación controlada y/o lenta y/o flotante combinada con un agente anticolesterol.

15 La administración de betaína permite reducir la concentración de homocisteína en sangre. El tratamiento al que se someten alrededor de la mitad de los pacientes homocistinúricos consiste en dosis orales elevadas de betaína que oscilan entre los 6 gramos y los 20 gramos al día. Estas dosis de betaína son necesarias para alcanzar unas concentraciones plasmáticas aproximadas de 200 a 400 $\mu\text{Mol/L}$ en los pacientes y, en consecuencia, reducir los niveles de homocisteína (An indirect response model of homocysteine suppression by betaine: optimizing the dosage regimen of betaine in homocystinuria, de Angela Matthews et al., Br J Clin Pharmacol, 54, 140–146). Tales cantidades son inaceptables para un paciente desde el punto de vista del «cumplimiento».

20 Por otra parte, después de la administración oral de Cystadane® (betaína anhidra en polvo) la biodisponibilidad absoluta de la betaína es muy débil, alrededor del 10% (Schwahn BC et al.: "Pharmacokinetics of oral betaine in healthy subjects and patients with homocystinuria", Br J Clin Pharm. 2003 Jan; 55 (1):6-13). En la misma publicación se indica que la betaína, después de su administración, alcanza rápidamente el pico plasmático (eficacia óptima) cuya duración es relativamente corta.

25 En el estudio "Betaine, a Promising New Agent for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis: Results of a Pilot Study" de Abdelmalek et al., la betaína se administra a dosis orales de 20 gramos al día, es decir, para alcanzar la dosis terapéuticamente eficaz para este tipo de patologías, de modo similar a las inducidas por los agentes anticolesterol, es necesario administrar grandes cantidades de betaína. Estas dosis elevadas se corresponden a las utilizadas en experimentos con animales.

30 Así pues, para poder alcanzar el umbral beneficioso de protección hepática o reducir suficientemente la homocisteína en el organismo, es necesario administrar, en combinación con los agentes anticolesterol, grandes cantidades de betaína en detrimento de la facilidad de uso del tratamiento, que puede llegar a ser limitante durante los tratamientos de larga duración y comprometer el cumplimiento estricto del paciente y, por lo tanto, el resultado terapéutico final.

35 Por las razones expuestas, la administración equimolar de niacinas y betaína también puede afectar a la facilidad de uso respecto a la cantidad terapéutica de niacinas que debería administrarse, es decir, de 4 a 8 gramos en tres tomas diarias, ya que para dicha dosis sería necesario añadir la misma cantidad de betaína, lo que equivaldría a un combinación de fármacos de entre 8 y 16 gramos por día. Además, con las dosis utilizadas en el estudio de Abdelmalek et al., no queda claro que la cantidad equimolar sea suficiente para alcanzar el efecto hepatoprotector de la betaína.

45 Por las mismas razones de facilidad de uso, utilizar niacinas con liberación lenta en dosis de entre 1000 y 2000 mg al día continuaría siendo limitante (dosis de 2 a 4 gramos de la combinación de niacina con liberación prolongada y betaína con liberación inmediata) y sólo proporcionaría niveles bajos de entre 100 y 200 mg de betaína total circulante, una cantidad insuficiente para conseguir el efecto protector necesario.

50 En cuanto a la asociación de una betaína con un fibrato, los autores del documento DE 19910682 describen el uso de una dosis diaria de hasta 20 gramos de betaína con liberación inmediata. En el ejemplo 3 se describe la formulación de un comprimido efervescente que contiene 2 gramos de betaína (con liberación inmediata) más 1,2 gramos de gemfibrozilo, más los excipientes para la efervescencia, que según el estado de la técnica de las formas galénicas debería proporcionar un comprimido efervescente con un peso total de \pm 4-5 gramos y con más de 2 centímetros de diámetro. Un fármaco así no sería muy conveniente para su uso a largo plazo, ya que su tamaño y presentación podrían comprometer el estricto cumplimiento de su uso. Además, la cantidad de betaína utilizada pone en riesgo la consecución de la protección hepática o la reducción de la homocisteína deseadas.

55 En cuanto a la combinación de una betaína con estatinas en el documento WO 02/062322, el inventor describe una combinación donde la betaína está en forma de liberación inmediata, es decir, para conseguir un efecto protector es necesario administrar varios gramos al día. Las estatinas se administran a dosis muy bajas (de 0,2 mg a 80 mg al día) y la combinación con una betaína con liberación inmediata en la cantidad suficiente para la hepatoprotección o el efecto terapéutico (es decir, varios gramos) podría comprometer la absorción óptima de esas estatinas dada su pequeña proporción en la combinación antes mencionada. De hecho, en dicha combinación las estatinas quedarían anuladas por el exceso de betaína y, por lo tanto, al reducirse la cantidad de estatinas que pudieran alcanzar el torrente sanguíneo se vería comprometida su eficacia terapéutica. Una combinación con esta formulación, con la betaína como surfactante, presentaría la desventaja de eliminar o enmascarar la minúscula cantidad terapéutica de

las estatinas administradas, de ahí la necesidad de administrar una cantidad determinada de betaína para evitar la pérdida o el enmascaramiento de la sustancia anticolesterol.

5 Así pues, las combinaciones de betaína de liberación inmediata con los agentes anticolesterol descritas anteriormente presentan un gran número de inconvenientes. Estos inconvenientes se deben principalmente a: posibles interacciones de las betaínas con los agentes anticolesterol en los sitios de absorción; las grandes cantidades de betaína que se han de administrar para alcanzar las concentraciones terapéuticas con fines protectores que no se alcanzan con las anteriores combinaciones; la falta de control de la presencia de betaínas y la concentración en el organismo. Además, las combinaciones anteriores describen la limitación de las formas galénicas que carecen de la facilidad de uso, un factor que, según se ha comprobado, influye en el incumplimiento en tratamientos de larga duración, y que comprometen el resultado terapéutico final.

15 De manera sorprendente, el inventor descubrió que el hecho de combinar una betaína con una forma de liberación controlada y/o lenta y/o flotante con un agente anticolesterol evita dichos inconvenientes. Las combinaciones de la invención mejoran la facilidad de uso en cuanto al cumplimiento de los tratamientos, son más seguras y eficaces, y este resultado se alcanza al mismo tiempo que se reduce la cantidad de betaína e incluso la cantidad de agente anticolesterol que se ha de administrar. Al controlar de forma óptima la presencia de betaína y la concentración en el organismo, las combinaciones de la invención, en lo que respecta a las numerosas propiedades farmacológicas de la betaína, son más efectivas terapéuticamente y más seguras en comparación con las combinaciones anteriores de los tratamientos existentes. El uso de formas de liberación controladas y/o lentas y/o flotantes de betaína en las combinaciones de la invención constituye, por las ventajas que aporta, una mejora muy importante en el estado de la técnica.

25 Formas de poner en práctica el invento

Para los fibratos se pueden adoptar técnicas de micronización donde al menos se utiliza una betaína como tensioactivo o surfactante, lo que permite evitar el uso de otros surfactantes y los efectos secundarios vinculados a tales surfactantes. La invención tiene pues como objetivo el proceso de preparación de un fibrato micronizado (con un tamaño medio de peso inferior a 10 μm , en particular inferior a 5 μm , preferentemente inferior a 2 μm o incluso inferior a 1 μm), en el que el fibrato sólido es micronizado en presencia de betaína y la relación en peso de fibrato/betaína es ventajosamente inferior a 1.

35 La betaína puede utilizarse como un surfactante, en particular en las formas micronizada, micro y/o nano esferoide o esferonizada del fenofibrato. La betaína como surfactante puede presentarse en forma de liberación inmediata total o parcialmente y/o en forma de liberaciones controladas total o parcialmente.

40 La ventaja de utilizar una betaína como surfactante o tensioactivo en las combinaciones de la invención radica en el hecho de que la betaína tiene una toxicidad muy débil, al contrario de lo que ocurre con otros surfactantes utilizados con agentes anticolesterol, como el lauril sulfato sódico utilizado en las formulaciones de fenofibrato micronizado, principalmente en Tricor®. En este caso, la betaína puede desempeñar el papel de surfactante o tensioactivo de la sustancia terapéutica reduciendo los efectos secundarios de los agentes anticolesterol y de sustancia terapéutica protectora para varias patologías, en concreto las enfermedades cardiovasculares y el síndrome metabólico. La betaína también se usa en este caso para mejorar la biodisponibilidad del fenofibrato en comparación con la biodisponibilidad del agente mencionado sin surfactante o tensioactivo.

45 De ahí que la composición según la invención carezca de tensioactivos del tipo lauril sulfato sódico. Según la forma adoptada, la composición contiene como surfactante o tensioactivo, lógicamente sólo betaína, concretamente la glicina-betaína. La betaína, concretamente la glicina-betaína, representa más del 90% del peso, preferentemente más del 95% del peso, más específicamente más del 99% del peso de los surfactantes o tensioactivos de la composición.

50 La betaína, concretamente la glicina-betaína, preferentemente en su forma anhidra, como surfactante o tensioactivo puede mezclarse con el fenofibrato antes, durante o después de la micronización o nanonización (reducción en partículas más pequeñas que las micras). La betaína, concretamente la glicina-betaína, mejora la biodisponibilidad del fenofibrato cuando el fenofibrato está micronizado o nanonizado en presencia de la betaína, concretamente la glicina-betaína. En cada forma determinada, esta mezcla estará compuesta adicionalmente de excipientes, principalmente excipientes destinados a asegurar y/o controlar una mejor biodisponibilidad, el perfil de liberación, el tiempo de residencia o absorción gástricas mediante el organismo, y dichos excipientes serán apropiados para su mezcla antes, durante o después de la micronización.

60 El término «betaína» y/o «al menos una betaína» y/o «betaínas» en el campo de la presente invención hace referencia a las betaínas descritas y reivindicadas en las solicitudes de patentes WO 00/51596, WO 02/062322 y PCT/IB 02/04923 del inventor.

65 Los términos «betaína» y/o «al menos una betaína» y/o «betaínas» empleados en la presente invención hacen referencia a los compuestos escogidos en los grupos formados por betaínas lipídicas, lípidos de betaínas, y/o

betaínas de fórmula $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+ - (\text{CH}_2)_n - \text{COO}^-$ siendo n un número entero de 1 a 5, (preferentemente la glicina-betaína n = 1), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus ésteres, sus precursores y sus mezclas.

Los términos «betaínas lipídicas» y «lípidos de betaína» hacen referencia a los lípidos de betaína que son elementos estructurales de las membranas que se encuentran comúnmente en los helechos, los musgos, los hongos, las amebas, los microorganismos eucariotas, como las plantas salvajes y las algas. Los lípidos de betaína son glicerolípidos no fosfóricos asociados a ésteres que, por su estructura general, engloban lo que comúnmente se conoce como «fosfatidilcolina». Los glicerolípidos más comunes contienen una porción de diacilglicerol a la cual se une un grupo polar. Este grupo polar puede ser una porción carbohidrato como en los galactolípidos, muy abundantes en las plantas, o un fosforil-éster, como en los glicerofosfolípidos, la clase lipídica más común entre los animales. Los lípidos de betaína representan una tercera clase de glicerolípidos en la que un alcohol de amina cuaternaria se une mediante una unión éter a la porción diacilglicerol. Se pueden obtener por extracción, biosíntesis o por síntesis. Los lípidos de betaína más comunes son el diacilgliceril-O-4'-(N, N, N-trimetil) homoserina y una isoforma similar, el diacilgliceril-O-2'-(hidroximetil) (N, N, N-trimetil)-β-alanina.

Los aspectos y particularidades de la invención se describen en las reivindicaciones.

La invención se refiere a una composición farmacéutica de uso oral compuesta por fenofibrato en forma de un comicronizado o conanonizado con betaína, en particular con glicina-betaína.

La invención se refiere además a una composición de fenofibrato que contenga fenofibrato en forma de un comicronizado o reducido a partículas inferiores a 1 μm (nanonizado), en presencia de betaína, en particular una glicina-betaína o una sal de la misma. Preferentemente al menos el 50% del fenofibrato de la composición estará en forma de un comicronizado o reducido en partículas inferiores a 1 μm en presencia de betaína.

Los ejemplos 1, 2 y 4-7 no forman parte de la invención.

Ejemplo 1 Comprimido de fibrato de betaína

Ingrediente	mg/ comprimido
Betaína anhidra	450,00
Fenofibrato micronizado (de 5 a 20 μm)	100,00
Lactosa Ph. Eur.	48,00
Etilcelulosa (Liberación .RTM)	110,00
Agua pura pH. Eur.	150,00*
Alcohol cetosteárico Ph. Eur.	42,00
Estearato magnésico Ph. Eur.	20,00
Talco Ph. Eur.	30,00
TOTAL	800,00
* Eliminado durante el proceso	

Obtención del proceso

Se granularon la betaína (preferentemente glicina-betaína anhidra) y la lactosa, se transfirieron a un granulador y se vaporizaron con etilcelulosa y agua. A continuación, se secaron los gránulos a 60 grados C y se pasaron a través de una criba de 0,4 mm. Los gránulos obtenidos se mezclaron con alcohol cetosteárico y se mezcló el conjunto enérgicamente. La mezcla obtenida se pasó a través de una criba de 0,5 mm, se dejó enfriar, y después se mezcló con fenofibrato micronizado, talco purificado y estearato de magnesio. El resultado obtenido se comprimió a fin de obtener comprimidos equivalentes a 800 mg de peso.

Los comprimidos obtenidos se recubrieron con una película que presentaba las siguientes características:

Ingrediente	mg/ comprimido
Hidropropilmetilcelulosa Ph. Eur. 15 cps (Metocel E15)	0,77
Hidroxipropilmetilcelulosa Ph. Eur. 5 cps (Metocel E5)	3,87
Opaspray M-1-7111B (33% sólidos)	2,57
Polietilenglicol 400 USNF	0,52
Talco purificado Ph. Eur.	0,27
Agua purificada pH	55,52*
* Eliminado durante el proceso	

Ejemplo 2 Comprimido de fibrato de betaína

	Ingrediente	mg/ comprimido
5	Betaína anhidra	350,00
	Fenofibrato micronizado (de 5 a 20 µm)	60,00
	Lactosa Ph. Eur.	35,00
10	Etilcelulosa USNF (Etocel 45 CP)	90,00
	Agua pura pH. Eur.	120,00*
	Alcohol cetosteárico Ph. Eur.	32,00
15	Estearato magnésico Ph. Eur.	17,00
	Talco Ph. Eur.	16,00
	TOTAL	600,00

* Eliminado durante el proceso

20 Obtención del proceso

Se granularon la betaína (preferentemente glicina-betaína monohidrato), el fenofibrato micronizado y la lactosa, se transfirieron a un granulador y se vaporizaron con etilcelulosa y agua. A continuación, se secaron los gránulos a 60 grados C y se pasaron a través de una criba de 0,4 mm. Los gránulos obtenidos se mezclaron con alcohol cetosteárico y se mezcló el conjunto enérgicamente. La mezcla obtenida se pasó a través de una criba de 0,5 mm, se dejó enfriar, y después se mezcló con talco purificado y estearato de magnesio. El resultado obtenido se comprimó a fin de obtener comprimidos equivalentes a 600 mg de peso.

Los comprimidos obtenidos se recubrieron con una película con las mismas características del ejemplo 1:

30 **Ejemplo 3 Comprimido de fibrato de betaína**

El ejemplo 2 se repite con las mismas proporciones, pero la betaína y el fenofibrato se comicronizan de forma preliminar con un agente tensioactivo.

35 **Ejemplo 4 Comprimido de niacina de betaína**

	Ingrediente	mg/ comprimido
40	Niacina	455,00
	Betaína	285,00
	Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (Metocel E15LV, Dow)	45,00
	Hidroxipropilmetilcelulosa 2208 (Metocel K100 mCR, Dow)	98,00
45	Aceite vegetal hidrogenado (Lubritab, Mendell)	75,00
	Gliceril behenato 0,50 (Compritol 888)	17,00
50	Estearato magnésico	25,00
	TOTAL	1000,00

Obtención del proceso

Para obtener el comprimido se calienta el agua purificada a 95 grados C en un recipiente de acero inoxidable. Se añade lentamente el Metocel E15LV en polvo y se mezcla hasta obtener una suspensión homogénea. La velocidad de rotación se ajusta con el fin de evitar la entrada excesiva de aire en la solución a través del vórtice. A continuación, se añade agua muy fría poco a poco y se mezcla enérgicamente a una temperatura inferior a 20 grados C hasta que se obtiene una solución clara. Se continúa con el mezclado durante 20 minutos más. El aceite vegetal hidrogenado se pasa por la criba nº 16 y se agrega al mezclador. A continuación, la niacina y el monohidrato betaína en polvo se agregan al mezclador y se mezclan durante unos 15 minutos, después se agrega Metocel K100 mCR y se mezcla todo durante 15 minutos más. Después, se vaporiza la solución de Metocel E 15LV en la mezcla, que se mezcla durante 2 minutos más. Los precipitados secos obtenidos se pasan por la criba nº 16. El resultado final se comprime en una prensa excéntrica con el fin de obtener comprimidos de 1000 mg.

65 **Ejemplo 5 Cápsula de betaína estatina**

Preparación de precipitado de betaína/estatina con liberación prolongada.

5 Se realiza una mezcla compuesta en un 37% de Eudragit RPL RTM comprimible, en un 61% de betaína anhidra, un 1% de estearato de talco y un 1% de magnesio. Después de introducir el tratamiento en un mezclador Turbula T2C, la mezcla se compacta con el aparato EKO Korsch con 40,00 N/cm² y se transforma en precipitados mediante el granulador Erweka TG II S. Después, se clasifican los precipitados con una máquina de vibración que sólo retiene fracciones de un diámetro entre 100 y 150 µm. Los precipitados obtenidos se utilizan para rellenar las cápsulas de varios compartimentos, uno de los cuales contiene una estatina (de 20 a 250 mg) destinada a ser liberada de inmediato en el tracto gastrointestinal y, el otro, está destinado a contener el precipitado de la betaína (de 400 a 1000 mg) preparado para crear una forma flotante en el estómago o al principio del tracto gastrointestinal.

10 El ejemplo 5 se realizó con atorvastatina, cerivastatina, cilastatina, fluvastatina, lovastatina, nistatina, pentostatina, pravastatina, simvastatina, y somatostatina.

15 **Ejemplo 6**

Se repitió el ejemplo 5 pero la estatina fue formulada con forma de liberación controlada, por ejemplo mediante una capa de poliacrilato (metacrilato) no soluble en agua.

20 **Ejemplo 7**

25 Se repitieron los ejemplos 5 y 6 pero, en lugar de utilizar una estatina, se utilizaron los siguientes compuestos respectivamente: befibrato bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, calcio clofibrato, aluminio clofibrato, clofibrato piridoxina, clofibrada, fenofibrato, fenofibrato micronizado, gemfibrozilo, colestiramina, colesevelam, colestipol, niacimida, nicotinato de inositol, hexaniacinato, nicotinato de sodio y ácido nicotínico.

Ejemplo 8

30 Se repitieron los ejemplos 1 y 2, pero utilizando fenofibrato micronizado en presencia de glicina-betaína, el fenofibrato comicronizado tenía un tamaño inferior a 2 µm.

Ejemplo 9

35 Se repitió el ejemplo 8, pero utilizando fenofibrato nanonizado (reducido en partículas de una tamaño inferior a 0,5 µm, en particular inferior a 250 nm) en presencia de glicina-betaína.

Los ejemplos descritos ilustran pero no limitan la invención.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Combinaciones terapéuticas, de uso oral, caracterizadas porque están compuestas por fenofibrato comicronizado con betaína, en particular glicina-betaína o una sal de la misma.
2. Combinaciones terapéuticas, según la reivindicación anterior, caracterizadas porque el fenofibrato es comicronizado o reducido a partículas inferiores a 1 μm , en presencia de betaína, en particular glicina-betaína o una sal de la misma.
- 10 3. Combinaciones terapéuticas, según la reivindicación anterior, caracterizadas porque preferentemente al menos el 50% del fenofibrato de la composición es comicronizado o reducido a partículas inferiores a 1 μm en presencia de betaína.
- 15 4. Combinaciones terapéuticas, según la reivindicación 1, caracterizadas porque dicha composición contiene lógica y únicamente la betaína como surfactante o tensioactivo, en concreto la glicina-betaína, dicha betaína representa más del 90% del peso, preferentemente más del 95% del peso, más específicamente más del 99% del peso de los surfactantes o tensioactivos de la composición.
- 20 5. Combinaciones terapéuticas, según la reivindicación anterior, caracterizadas porque el fenofibrato se emplea en forma de micro y/o nano esferoides y/o esferonizadas en presencia de betaína y opcionalmente en presencia de uno o más excipientes.
- 25 6. Combinaciones terapéuticas, según la reivindicación anterior, caracterizadas porque dichos excipientes pueden, de forma opcional, asegurar una liberación controlada de una betaína y/o un agente anticolésterol y/o un aumento de la biodisponibilidad.
7. Combinaciones terapéuticas, según las reivindicaciones 4 a 6, caracterizadas porque dicha composición está destinada a mejorar la biodisponibilidad del fenofibrato.
- 30 8. Combinaciones terapéuticas, según reivindicaciones anteriores, caracterizadas por un proceso de preparación de fenofibrato micronizado con un tamaño medio inferior a 10 μm , en particular inferior a 5 μm , preferentemente inferior a 2 μm , más preferentemente inferior a 1 μm , en el que se microniza fenofibrato sólido en presencia de betaína, y la relación fibrato/betaína en peso es ventajosamente inferior a 1.