

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 948**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05715343 .9**

96 Fecha de presentación: **24.01.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1706102**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.10.2006**

54 Título: **FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN METFORMINA Y UN FIBRATO, Y PROCEDIMIENTOS PARA OBTENERLAS.**

30 Prioridad:
23.01.2004 EP 04001499

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.12.2011

73 Titular/es:
**FOURNIER LABORATORIES IRELAND LIMITED
ANN GROVE
CARRIGTWOHILL, CO. CORK, IE**

72 Inventor/es:
**DAWSON, Gordon y
MC CARTHY, Leonard**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 370 948 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

Formulaciones farmacéuticas que comprenden metformina y un fibrato, y procedimientos para obtenerlas

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende metformina y un fibrato, tal como fenofibrato y a procedimientos para preparar dicha composición farmacéutica.

Antecedentes de la invención

- 10 Los productos de combinación presentan varios desafíos a los científicos farmacéuticos más allá de aquellos que son inherentes con el desarrollo de cualquier producto farmacéutico. Estos desafíos adicionales surgen por varias razones, incluyendo: un requerimiento para cerciorarse de que la combinación sea estable, un requerimiento para cerciorarse de que la forma de dosificación producida sea aceptable para los pacientes a pesar de dosis potencialmente grandes de los componentes individuales y un requerimiento para igualar el rendimiento farmacocinético de cada compuesto activo de la combinación a aquel que resulta de la administración de los fármacos como monoterapia. El último requerimiento es especialmente importante para cerciorarse de la seguridad y eficacia del producto de combinación. Estos desafíos son mayores si la fisicoquímica de los compuestos activos que se combinan es significativamente diferente. Por ejemplo, si se requiere combinar un compuesto activo hidrófobo con un compuesto activo hidrófilo o un compuesto activo soluble en agua con un compuesto activo insoluble en agua, se espera que el desafío para el formulador se agrande. Además de estas consideraciones generales, la combinación debe adoptar estrategias de formulación que enfrentan problemas farmacéuticos específicos asociados con cada uno de los compuestos activos. Por ejemplo, se puede encontrar que, un compuesto activo no se comprime bien, restringiendo así la elección de aglutinante o aditivo de compresión. Como alternativa, se puede encontrar que las propiedades de flujo de un compuesto activo no conducen a una fabricación de alta producción, determinando así una elección de emoliente, lubricante u otros componentes de fase externa.

- Las combinaciones de compuestos activos hidrófobos, insolubles en agua, con compuestos hidrófilos, solubles en agua, son un desafío particular si se sabe que las propiedades farmacocinéticas de cualquiera o ambos de los compuestos activos se ven afectadas por la formulación.

- 30 La metformina es una biguanida conocida principalmente por su actividad antihiper glucémica y se usa ampliamente en el tratamiento de diabetes no dependiente de insulina: la metformina también se puede administrar al paciente en combinación con insulina.

- 35 La metformina es libremente soluble en agua (Martindale, 33^a Ed, pág. 332 (2002)). También se sabe que es una sustancia poco compresible. Una sustancia poco compresible es una que no se aglutina para formar un comprimido al aplicar una fuerza de compresión. Por lo tanto, dichas sustancias pueden requerir procesamiento adicional y formulación especial antes de que puedan comprimirse en forma de comprimidos. Con dichas sustancias, el procesamiento adicional necesario es normalmente una etapa de granulación en húmedo, ya que la compresión no sería eficaz. Estas sustancias se pueden formular con aglutinantes u otros materiales que tienen alta capacidad de aglutinación (o que actúan como un aditivo para la compresión), de tal manera que se superen las propiedades no aglutinantes del material no compresible. Otras técnicas para ayudar a la compresión incluyen tener humedad residual en la mezcla antes de la compresión o tener el material no compresible en cantidades muy bajas en la formulación de comprimido. Los fármacos de dosis alta, tales como metformina, no conducen a compresión directa debido a la proporción relativamente baja de diluyente o aditivo de compresión en el comprimido, flujo del polvo insuficiente y poca capacidad de compresión.

- 50 Los fibratos se conocen por sus propiedades antihiperlipidémicas. De manera más específica, los fibratos actúan sobre la hipercolesterolemia al inducir una reacción en el nivel de colesterol total, así como el colesterol enlazado a lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) y una reducción aún mayor en el nivel de triglicéridos y en particular de triglicéridos enlazados a lipoproteínas de muy baja densidad (triglicéridos VLDL).

- 55 En general, los fibratos se usan para afecciones tales como hipercolesterolemia, lipidemia mixta, hipertrigliceridemia, cardiopatía coronaria y enfermedad vascular periférica (incluyendo enfermedad de la arteria carótida sintomática), y prevención de pancreatitis. El fenofibrato también puede ayudar a prevenir el desarrollo de pancreatitis (inflamación del páncreas) causada por altos niveles de triglicéridos en la sangre. Se sabe que los fibratos son útiles en el tratamiento de insuficiencia renal (patente de Estados Unidos N° 4.250.191). Los fibratos también se pueden usar para otras ubicaciones donde típicamente se usan agentes reguladores de lípidos.

- 60 El fenofibrato, también conocido como éster 1-metiletilico de ácido 2-[4-(4-clorobenzoi)fenoxi]-2-metil-propanoico, es un agente regulador de lípidos. El compuesto es insoluble en agua. (*The Physicians' Desk Referente*, 56^a Ed., pág. 513-516 (2002) y *Martindale*, 33^a Ed., pág. 889 (2002)).

- 65 El fenofibrato se describe, por ejemplo en las patentes de Estados Unidos N° 3.907.792 para "Phenoxy-Alkyl-Carboxylic Acid Derivatives and the Preparation Thereof"; 4.895.726 para "Novel Dosage Form of Fenofibrate"; 6.074.670 y 6.277.405, ambas para "Fenofibrate Pharmaceutical Composition Having High Bioavailability and

Method for Preparing It". La patente de Estados Unidos N° 3.907.792 describe una clase de compuestos fenoxi-alquil carboxílicos que comprenden fenofibrato.

Una diversidad de estudios clínicos han demostrado que los niveles elevados de colesterol total (C total), colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C), y apolipoproteína B (apo B), un complejo de membrana de LDL, están asociados con aterosclerosis humana. De manera similar, los niveles reducidos de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C) y su complejo de transporte, apolipoproteína A (apo A2 y apo A1), están asociados con el desarrollo de aterosclerosis. Las investigaciones epidemiológicas han establecido que la morbilidad y mortalidad cardiovascular varían directamente con el nivel de C total, LDL-C, y triglicéridos, e inversamente con el nivel de HDL-C.

El ácido fenofibrato, el metabolito activo de fenofibrato, produce reducciones en el colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína B, triglicéridos totales y lipoproteína rica en triglicéridos (VLDL) en pacientes tratados. Además, el tratamiento con fenofibrato da como resultado un incremento en lipoproteína de alta densidad (HDL) y apolipoproteína apoA1 y apoA11. (*The Physicians' Desk Referente*, 56ª Ed., pág. 513-516 (2002)).

El fenofibrato se usa para reducir altos niveles de triglicérido (sustancias en forma de grasas) en la sangre. Específicamente, el fenofibrato reduce LDL-C elevado, C total, triglicéridos, y Apo-B e incrementa HDL-C. El fármaco también ha sido aprobado como terapia adjunta para el tratamiento de hipertrigliceridemia, un trastorno caracterizado por niveles elevados de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) en el plasma.

El mecanismo de acción de fenofibrato no se ha establecido claramente en el hombre. El ácido fenofibrato, el metabolito activo de fenofibrato, reduce los triglicéridos en el plasma aparentemente al inhibir la síntesis de triglicéridos, dando como resultado una reducción de VLDL liberado en la circulación, y también al estimular el catabolismo de lipoproteína rica en triglicéridos (es decir, VLDL). El fenofibrato también reduce los niveles de ácido úrico en el suero en individuos hiperuricémicos y normales al incrementar la excreción urinaria de ácido úrico.

El fenofibrato es un compuesto que está asociado con una biodisponibilidad baja después de la administración oral, una propiedad que ha sido atribuida a su baja solubilidad y carácter hidrófobo. Además, la biodisponibilidad de fibrato es sustancialmente más baja cuando se administra a pacientes en ayunas en comparación con pacientes que han comido. Se han realizado esfuerzos considerables al desarrollar formas farmacéuticas de fenofibrato con biodisponibilidad mejorada y menos variabilidad entre los estados alimentado y en ayunas. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 4.895.726 describe una composición terapéutica de cápsulas de gelatina, útil en el tratamiento oral de hiperlipidemia e hipercolesterolemia, que contiene fenofibrato micronizado. La patente de Estados Unidos N° 6.074.670 se refiere a composiciones de fenofibrato de liberación inmediata que comprende fenofibrato micronizado y, al menos, un vehículo hidrosoluble inerte. La patente de Estados Unidos N° 6.277.405 se refiere a composiciones de fenofibrato micronizado que tienen un perfil de disolución especificado. Además, el documento WO 02/24192 para "Stabilised Fibrate Microparticles", describe una composición de fenofibrato en micropartículas que comprenden un fosfolípido. El documento WO 02/067901 para "Fibrate-Statins Combinations with Reduced Fed-Fasted Effects", describe una composición de fenofibrato de micropartículas que comprenden un fosfolípido y un inhibidor de hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa o estatina. El documento WO 03/013474 para "Nanoparticulate Formulations of Fenofibrate", describe composiciones de fibrato que comprenden vitamina E TGPS (vitamina E con polietilenglicol (PEG)).

El documento EP 1 054 665 describe una combinación de metformina y un fibrato escogido entre fenofibrato y benzafibrato para el tratamiento de diabetes no dependiente de insulina. En esta solicitud de patente, no se describe formulación específica ni método específico para producir una formulación farmacéutica de un fibrato y metformina.

Sumario de la invención

Un objetivo de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que aborde los desafíos generales asociados con el desarrollo de un producto farmacéutico, los desafíos específicos asociados con los compuestos activos individuales incorporados en la forma de dosificación y también los desafíos asociados con llevar las sustancias activas a combinación.

Un desafío particular asociado con esta combinación es cerciorarse de la bioequivalencia de cada compuesto activo a los componentes respectivos, cuando se administran por separado, a pesar de los problemas biofarmacéuticos asociados con fenofibrato y las diferentes propiedades fisicoquímicas de ambos compuestos activos.

Otro objetivo de la invención es obtener una formulación de un fibrato y metformina con un tamaño adecuado para administración y aceptable para los pacientes, a pesar del hecho de que la composición de la invención contenga una alta cantidad de metformina (la metformina generalmente se prescribe a 850 mg una vez o dos veces al día, o a 500 mg, tres a cuatro veces al día). Esta masa considerable de metformina debe combinarse en la misma unidad de dosificación farmacéutica con un fibrato en cantidades más pequeñas que la metformina (por ejemplo, el fenofibrato se prescribe una vez al día a 200 mg o a 160 mg para Tricor 160®). La técnica anterior enseña que dicha combinación está asociada con una gran cantidad de excipiente, para mantener una biodisponibilidad aceptable

(como se enseña en la patente de Estados Unidos N° 6.074.670).

Un objetivo adicional de la invención es obtener una formulación que dé origen a acatamiento alto por el paciente, al reducir el número de formas unitarias de administración que es necesario tomar, tales como comprimidos. La diabetes mellitus tipo II a menudo requiere tratamiento con más de una sustancia activa. Además, entre la diabetes tipo II, la predominancia de otros trastornos asociados con resistencia a la insulina (dislipidemia, hipertensión), que frecuentemente requieren formas farmacológicas adicionales de tratamiento, es alta. El acatamiento por el paciente bajo dichas circunstancias es un problema, porque las unidades de dosis individuales son necesariamente muy grandes, a la vista de las altas cantidades de sustancias activas que es necesario administrar (como se describió anteriormente), y los límites prácticos con respecto a la masa de la composición farmacéutica que pueda administrarse a un paciente como una sola unidad de dosificación.

Un objetivo adicional de la invención es evitar una posible interacción entre el fibrato y la metformina, lo que podría alterar la biodisponibilidad del fibrato y/o la metformina.

Siendo la metformina un componente hidrófilo y el fibrato un componente hidrófobo, la biodisponibilidad de ambos componentes activos puede verse impedida, en una sola combinación. La presencia de un fibrato hidrófobo, de hecho, puede alterar la biodisponibilidad de la metformina al retardar su disolución, con un efecto consecuente sobre la biodisponibilidad. Debido a que los fibratos, incluyendo fenofibrato, son tan insolubles en agua, la biodisponibilidad significativa puede ser problemática.

Por lo tanto, un objetivo adicional de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica que contenga ambos componentes activos, metformina y un fibrato, mientras mantiene una biodisponibilidad de cada uno de los dos componentes equivalente a o superior a la obtenida con metformina sola o con el fibrato solo. El objetivo de la presente invención es obtener una formulación en la que ambos productos sean bioequivalentes o suprabiodisponibles, en comparación con la biodisponibilidad de la monoterapia.

Se ha encontrado ahora, inesperadamente, que los objetivos anteriormente citados se pueden lograr con una composición farmacéutica que comprende partículas de metformina y partículas de un fibrato, en la que la metformina actúa como un vehículo para el fenofibrato, estando presentes dicha metformina y fibrato en una cantidad combinada de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 95% en peso, basado en el peso total de la composición, y en la que la relación en peso de metformina a fibrato está comprendida entre 500:90 y 850:35, y con la condición de que si la composición en peso de metformina a fibrato está comprendida entre 500:90 y 500:65, dicha composición comprende un aditivo de dispersión como un excipiente obligatorio. Dicha composición farmacéutica puede obtenerse mediante los procesos definidos en las reivindicaciones.

Los procedimientos para preparar las composiciones farmacéuticas que satisfacen los objetivos anteriormente listados, pueden lograrse con un número limitado de diferentes etapas y son baratos.

En una realización preferida de la invención, la relación en peso de metformina a fibrato está comprendida entre 500:54 y 850:65. En otra realización preferida de la invención, la relación en peso de metformina a fibrato está comprendida entre 850:54 y 850:35. En estas últimas dos realizaciones preferidas, la presencia de un aditivo de dispersión como excipiente no es obligatoria, pero es posible.

Se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que la adición de un aditivo de dispersión permite que la biodisponibilidad de cada uno de los dos productos activos, cuando se combinan en la composición de la invención, sea al menos equivalentes a la del producto correspondiente cuando se formula para monoterapia y, si es necesario, cuando la relación en peso de metformina a fibrato es menor que o igual a 500:65, para lograr la bioequivalencia de ambas sustancias activas.

En una realización de la invención, la composición farmacéutica de la invención comprende un fibrato y metformina en una cantidad combinada de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 95% en peso, preferentemente de aproximadamente el 74% a aproximadamente el 90% en peso, y más preferentemente de aproximadamente el 74 a aproximadamente 79% en peso con base en el peso total de la composición.

De acuerdo con la invención, una cantidad reducida de excipientes se puede usar, por lo tanto, en la preparación de las composiciones farmacéuticas. La composición, por lo tanto, puede mostrar un tamaño adecuado para administración mientras se mantiene la bioequivalencia a monoterapia, es decir, administración separada de metformina y un fibrato.

La cantidad de excipientes de la composición está en el intervalo de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 30% en peso, preferentemente de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 26% en peso, y más preferentemente de aproximadamente el 21% a aproximadamente el 26% en peso, con base en el peso total de la composición.

Las composiciones farmacéuticas preferidas de acuerdo con la invención, por lo tanto, comprenderán:

- de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 95% en peso, y preferentemente de aproximadamente el 74% a aproximadamente el 90% en peso de metformina combinados entre sí; y
- de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 30% en peso, y preferentemente de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 26% en peso de excipientes farmacéuticamente aceptables.

La relación de fibrato a metformina en la composición de la invención variará dependiendo de si la presente composición farmacéutica se ha de tomar más de una vez al día, o si solo se ha de tomar una vez al día. La relación también variará dependiendo del fibrato particular seleccionado.

Una realización preferida de la invención consiste en una composición de dos veces al día que contiene fibrato y metformina en una relación en peso comprendida entre 500:54 y 850:65, estando el peso total de la composición entre aproximadamente 800 mg y aproximadamente 1600 mg, y preferentemente entre aproximadamente 800 mg y aproximadamente 1300 mg.

Otra realización preferida de la invención consiste en una composición de dos veces al día que contiene fibrato y metformina en una relación en peso comprendida entre 850:54 y 850:35, estando el peso total de la composición entre aproximadamente 1000 mg y aproximadamente 1600 mg, y preferentemente entre aproximadamente 1100 mg y aproximadamente 1300 mg.

Otra realización preferida de la invención consiste en una composición de tres veces al día (tres veces por día) que contiene fibrato y metformina en una relación en peso de 500:90 a 500:65, estando el peso total de la composición entre aproximadamente 600 mg y aproximadamente 1200 mg, y preferentemente entre aproximadamente 700 mg y aproximadamente 900 mg.

Preferentemente, la composición de la presente invención consiste en partículas de metformina, fibrato y un aditivo de dispersión, estando presente este último en una cantidad igual a o menor del 20% del peso total de la composición.

Las partículas del fibrato, preferentemente fenofibrato, y las partículas de metformina se pueden unir entre sí en un aglutinante adecuado. El tamaño de partícula promedio de las partículas de fibrato será preferentemente menor que el de las partículas de metformina.

Preferentemente, las partículas de metformina y las partículas de fibrato, preferentemente fenofibrato, formarán gránulos que consisten de partículas de metformina, a las cuales se adhieren las partículas de (feno)fibrato. Los gránulos de la presente invención, por lo tanto, preferentemente comprenden partículas de metformina que sean aisladas o aglomeradas, y partículas de un fibrato adheridas a las partículas de metformina.

Las composiciones de la invención permiten además una mejora en la conformidad del paciente, con una reducción en el número de comprimidos que necesita tomar, incrementando así el acatamiento por el paciente.

Esto es significativo, ya que con un acatamiento deficiente del sujeto se puede observar un deterioro de la afección médica para la que está prescrito el fármaco, es decir, problemas cardiovasculares para acatamiento deficiente por el sujeto tratado con un fibrato o metformina.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de diabetes mellitus no dependientes de insulina (o diabetes tipo 2), dislipidemia con tolerancia a la glucosa alterada, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, para la prevención de eventos cardiovasculares, para el tratamiento y prevención de síndrome metabólico y para el tratamiento o prevención de cualquier enfermedad en la cual el tratamiento con un fibrato y metformina sea deseable, tal como obesidad.

La invención se describirá con más detalle en la siguiente descripción, con referencia a los dibujos adjuntos.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra el perfil de disolución de los productos de ensayo (relaciones de metformina a fibrato 850:80 (A,B), 850:54 (C), 500:80 (E,F), 500:54 (D)) y 80 mg de terapia de referencia de fenofibrato.

La figura 2 muestra el perfil de disolución de la composición, donde la relación de metformina a fenofibrato es de 500:80 con aditivo de dispersión (F) o sin aditivo de dispersión (E).

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

La composición de acuerdo con la presente invención comprende partículas de metformina y partículas de un fibrato, actuando la metformina como un vehículo para el fenofibrato, estando presentes dicha metformina y fibrato en una cantidad combinada de aproximadamente el 50% en peso a aproximadamente el 95% en peso, con base en el peso

total de la composición, y estando comprendida la relación de metformina a fibrato entre 500:90 y 850:35, y con la condición de que si la relación en peso de metformina a fibrato está comprendida entre 500:90 y 500:65, dicha composición comprende un aditivo de dispersión como un excipiente obligatorio. Dicha composición farmacéutica se puede obtener por los procesos como se define en las reivindicaciones.

Ventajosamente, el fibrato está en una fase cristalina, una fase amorfa, una fase semicristalina, o una fase semiamorfa.

El fibrato es fenofibrato, ácido fenofibrico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de ácido fenofibrico.

En una realización preferida de la invención, el fibrato es fenofibrato. Como se usa en este documento, el término fenofibrato se usa para dar a entender éster 1-metiletilico de ácido (2-[4-(4-clorobenzoil) fenoxi]-2-metil-propanoico) o una sal del mismo.

El fibrato puede ser de un tamaño de partícula reducido. El fibrato por ejemplo puede ser micronizado o com micronizado con un tensioactivo. Cualquier tensioactivo es adecuado, ya sea anfótero, no iónico, catiónico o aniónico. Los ejemplos de dichos agentes tensioactivos son: laurilsulfato de sodio, monooleato, monolaurato, monopalmitato, monoestearato u otro éster de polioxietilensorbitán, dioctilsulfosuccinato de sodio (DOSS; también conocido como docusato de sodio), lecitina, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico, colesterol, aceite de ricino de polioxietileno, glicéridos de ácido graso de polioxietileno, un poloxámero y mezclas de los mismos también adecuadas. El tensioactivo preferido es laurilsulfato de sodio, que puede estar (co-)micronizado con el fenofibrato, tal como se describe en el documento EP 0 330 532.

En una realización preferida de la invención, las partículas de fibrato tienen un tamaño de partícula promedio menor de aproximadamente 20 μm , preferentemente menor de aproximadamente 10 μm .

El fibrato también puede estar en forma de nanopartículas que se pueden obtener usando, por ejemplo, técnicas de molienda, homogenización o precipitación. Los métodos para hacer composiciones de nanopartículas también se describen en la patente de Estados Unidos Nº 5.518.187 para "Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; patente de Estados Unidos Nº 5.718.388 para "Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; patente de Estados Unidos Nº 5.862.999 para "Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; patente de Estados Unidos Nº 5.665.331 para "Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers"; patente de Estados Unidos Nº 5.662.883 para "Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers"; patente de Estados Unidos Nº 5.560.932 para "Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents"; patente de Estados Unidos Nº 5.543.133 para "Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles"; patente de Estados Unidos Nº 5.534.270 para "Method of Preparing Stable Drug Nanoparticles"; patente de Estados Unidos Nº 5.510.118 para "Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles"; patente de Estados Unidos Nº 5.470.583 para "Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation"; y solicitud de patente de Estados Unidos 2003/0 224 058 para "Nanoparticulate fibrato formulations", todas las cuales se incorporan específicamente por referencia.

Las dispersiones de fibrato en nanopartículas se pueden obtener moliendo: por ejemplo, un fibrato, preferentemente fenofibrato, para obtener una dispersión de nanopartículas que comprende dispersar las partículas de fibrato en un medio de dispersión líquido, en el que el fibrato es poco soluble, seguido de la aplicación de medios mecánicos en presencia de medios de trituración para reducir el tamaño de partícula del fibrato al tamaño de partícula promedio eficaz deseado. El medio de dispersión puede ser, por ejemplo, agua, aceite de girasol, metanol, t-butanol, glicerina, polietilenglicol (PEG), hexano o glicol. Un medio de dispersión preferido es agua.

Las partículas de fibrato, preferentemente fenofibrato, se pueden reducir de tamaño en presencia de al menos un estabilizador de superficie. Como alternativa, las partículas de fibrato se pueden poner en contacto con uno o más estabilizadores de superficie después de la frotación. Otros compuestos, tales como un diluyente, se pueden añadir a la composición de fibrato/estabilizador de superficie durante el procedimiento de reducción de tamaño. Las dispersiones se pueden fabricar continuamente o de un modo discontinuo. Se pueden usar combinaciones de más de un estabilizador de superficie. Los estabilizadores de superficie útiles que se pueden usar incluyen, aunque sin limitación, excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos. Dichos excipientes incluyen diversos polímeros, oligómeros de peso molecular bajo, productos naturales y agentes tensioactivos. Los estabilizadores de superficie incluyen agentes tensioactivos no iónicos, aniónicos, catiónicos, iónicos y zwitteriónicos. Los estabilizadores de superficie adecuados son aquellos mencionados en la solicitud de patente de Estados Unidos 2003/0224058, cuyo contenido se incorpora aquí por referencia y se describe más adelante.

Otro método de formación de fibrato en nanopartícula deseado, preferentemente fenofibrato, es por microprecipitación. Este es un método para preparar dispersiones estables de agentes activos poco solubles en presencia de uno o más estabilizadores de superficie y uno o más agentes activos de superficie mejoradores de la estabilidad de coloides libres de cualquier rastro de disolventes tóxicos o de impurezas de metales pesados solubilizados. Dicho método comprende, por ejemplo: (1) disolver el fibrato en un disolvente adecuado; (2) añadir la

formulación de la etapa (1) a una solución que comprende, al menos, un estabilizador de superficie; y (3) precipitar la formulación de la etapa (2) usando un compuesto no disolvente apropiado. El método puede ir seguido de retirada de cualquier sal formada, si está presente, por diálisis o diafiltración y concentración de la dispersión por medios convencionales.

5 El fibrato en nanopartículas también se puede obtener por homogenización: los métodos de homogenización ilustrativos para preparar composiciones de nanopartículas de agente activo se describen en la patente de Estados Unidos N° 5.510.118, para "Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles". Dicho método comprende dispersar partículas de un fibrato, preferentemente fenofibrato, en un medio de dispersión
10 líquido, seguido por someter la dispersión a homogenización para reducir el tamaño de partícula del fibrato al tamaño de partícula deseado. Las partículas de fibrato se pueden reducir en tamaño en presencia de al menos un estabilizador de superficie. Como alternativa, las partículas de fibrato se pueden poner en contacto con uno o más estabilizadores de superficie ya sea antes o después de frotación. Otros compuestos, tales como un diluyente, se pueden añadir a la composición de fenofibrato/estabilizador de superficie ya sea antes, durante o después del
15 procedimiento de reducción de tamaño. Las dispersiones se pueden fabricar continuamente o en un modo discontinuo.

De acuerdo con la invención, el fibrato en nanopartículas tiene un tamaño de partículas promedio menor de aproximadamente 2000 nm, por ejemplo, menor de aproximadamente 1900 nm, menor de aproximadamente 1800
20 nm, menor de aproximadamente 1700 nm, menor de aproximadamente 1600 nm; preferentemente menor de aproximadamente 1500 nm, por ejemplo, menor de aproximadamente 1400 nm, menor de aproximadamente 1300 nm, menor de aproximadamente 1200 nm, menor de aproximadamente 1100 nm; preferentemente menor de aproximadamente 1000 nm, por ejemplo, menor de aproximadamente 900 nm, menor de aproximadamente 800 nm, menor de aproximadamente 700 nm, menor de aproximadamente 600 nm; preferentemente menor de
25 aproximadamente 500 nm, por ejemplo, menor de aproximadamente 400 nm, menor de aproximadamente 300 nm, menor de aproximadamente 250 nm, menor de aproximadamente 200 nm; preferentemente menor de aproximadamente 100 nm, por ejemplo, menor de aproximadamente 75 nm, o menor de aproximadamente 50 nm.

30 Cuando se preparan los gránulos de la invención, la metformina se puede usar ya sea como la base libre o en forma de una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como clorhidrato, acetato, benzoato, citrato, fumarato, embonato, clorofenoxiacetato, glicolato, palmoato, aspartato, metansulfonato, maleato, paraclorofenoxiisobutirato, formato, lactato, succinato, sulfato, tartrato, ciclohexancarboxilato, hexanoato, octonoato, decanoato, hexadecanoato, octodecanoato, bencensulfonato, trimetoxibenzoato, paratoluenosulfonato, adamantancarboxilato, glicoxilato, glutamato, pirrolidoncarboxilato, naftalensulfonato, 1-glucosafosfato, nitrato,
35 sulfito, ditionato o fosfato.

Entre estas sales, son particularmente preferidos clorhidrato, fumarato, embonato y clorofenoxiacetato, siendo especialmente preferido el clorhidrato.

40 Ventajosamente, las partículas de metformina tienen un tamaño promedio en el intervalo de entre 50 μm y 500 μm .

La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende partículas de metformina y partículas de un fibrato, estando presentes la metformina y el fibrato en una cantidad combinada total de aproximadamente el 70% a
45 aproximadamente el 95% en peso, con base en el peso total de la composición, y siendo la relación de metformina a fibrato muy particularmente igual a las siguientes relaciones: 500:80, 500:54, 850:80, u 850:54, o siendo la relación en peso insuficientemente diferente de estas relaciones exactas para tener un efecto material del funcionamiento de la invención.

Las composiciones muy preferentemente son tales que al menos aproximadamente el 70% del fibrato se disuelve en
50 aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente el 80% del fibrato se disuelve en aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente el 85% del fibrato se disuelve en aproximadamente 45 minutos, como se mide usando el método de cuchilla giratoria a 75 rpm, de acuerdo con la farmacopea europea, en un medio de disolución que contiene laurilsulfato de sodio 0,025 M.

55 Como se muestra en los ejemplos 9 y 10, para una relación de metformina a fibrato por debajo de 500:65 (es decir, 500:80), el perfil de disolución, en ausencia de un aditivo de dispersión, no se ajusta al requerimiento anteriormente citado. La adición de un aditivo de dispersión es necesaria para mejorar esta disolución.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el aditivo de dispersión está presente en una cantidad
60 menor de o igual al 20% en peso, preferentemente del 5% al 15% en peso, y muy preferentemente del 5% al 10% en peso.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede comprender uno o más excipientes conocidos en la
65 técnica.

Dichos excipientes incluyen (a) estabilizadores de superficie, (b) aditivo de dispersión, (c) aglutinantes, (d) cargas,

(e) agentes lubricantes, (f) emolientes, (g) agentes de suspensión, (h) edulcorantes, (i) agentes saborizantes, (j) conservantes, (k) tamponantes, (l) agentes humectantes, (m) disgregantes, (n) agentes efervescentes o humectantes, (p) agentes de liberación controlada, (q) aceleradores de absorción, (r) absorbentes, (s) plastificantes.

5 (a) Estabilizadores de superficie

Los ejemplos de estabilizadores de superficie que se pueden usar dentro del marco de la invención son polímeros, oligómeros de peso molecular bajo, productos naturales y agentes tensioactivos incluyendo agentes tensioactivos no iónicos, aniónicos, catiónicos, iónicos y zwitteriónicos, así como mezclas de los mismos.

10 Los ejemplos representativos de estabilizadores de superficie incluyen hidroxipropilmetilcelulosa (ahora conocidos como hipromelosa), hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato, gelatina, caseína, lecitina (fosfátidos), dextrano, goma arábiga, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro benzalconio, estearato de calcio, monoestearato de glicerol, alcohol cetosteárico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitán (por ejemplo, los Spans® tales como Span® 80 y Span® 20), éteres alquílicos de polioxietileno (por ejemplo, éteres de macrogol, tales como cetomacrogol 1000), derivados de aceite de ricino de polioxietileno (por ejemplo, los Tweens® tales como por ejemplo, Tween 20® y Tween 80® (ICI Speciality Chemicals)); polietilenglicoles (por ejemplo, Carbowaxs 3550® y 934® (Union Carbide)), estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ftalato de hipromelosa, celulosa no cristalina, silicato de magnesio-aluminio, trietanolamina, alcohol polivinílico (PVA), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como Tyloxapol®, Superione®, y Triton®, poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68® y F108®, que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908®, también conocida como Poloxamine 908®, que es un copolímero de bloque tetrafuncional derivado de adición secuencial de

15 20 25 30 35

Si se desea, las composiciones de fibrato en nanopartículas, preferentemente fenofibrato, de la invención se pueden formular para que sean libres de fosfolípidos.

40 Los ejemplos de estabilizadores de superficie catiónicos incluyen, aunque sin limitación, polímeros, biopolímeros, polisacáridos, celulósicos, alginatos, fosfolípidos y compuestos no poliméricos, tales como estabilizadores zwitteriónicos, poli-n-metilpiridinio, cloruro de antrilpiridinio, fosfolípidos catiónicos, quitosano, polilisina, polivinilimidazol, polibreno, metacrilato de polimetilo-bromuro de trimetilamonio (PMMTMABr), bromuro de hexildesiltrimetilamonio (HDMAB) y metacrilato-dimetilsulfato de polivinilpirrolidona-2-dimetilaminoetileno.

45 Otros estabilizadores catiónicos útiles incluyen, aunque sin limitación, lípidos catiónicos, compuestos de sulfonio, fosfonio y amonio cuaternario, tales como cloruro de esteariltrimetilamonio, bromuro de bencil-di(2-cloroetil)etilamonio, cloruro o bromuro de coco-trimetilamonio, cloruro o bromuro de coco-metildihidroxiethylamonio, cloruro de decilthetilamonio, cloruro o bromuro de decildimetilhidroxiethylamonio, cloruro o bromuro de alquildimetilhidroxiethylamonio, cloruro o bromuro de coco-dimetilhidroxiethylamonio, sulfato de miristiltrimetilamonio, cloruro de N-alquilo (C₁₂₋₁₈) dimetilbencilamonio, cloruro de N-alquil (C₁₄₋₁₈) dimetil-bencilamonio, cloruro de N-tetradecildimetilbencilamonio monohidratado, cloruro de dimetildidecilamonio, cloruro de N-alquil (C₁₂₋₁₄) dimetil 1-naftilmetilamonio, halogenuro de trimetilamonio, sales de alquil-trimetilamonio y sales de dialquil-dimetilamonio, cloruro de lauriltrimetilamonio, sal de alquiamidoalquildialquilamonio etoxilada y/o una sal de trialquilamonio etoxilada, cloruro de dialquibencendialquilamonio, cloruro de N-didecildimetilamonio, N-tetradecildimetilbencilamonio, cloruro monohidratado, cloruro de N-alquil (C₁₂₋₁₄) dimetil 1-naftilmetilamonio y cloruro de dodecildimetilbencilamonio, cloruro de dialquibencenalquilamonio, cloruro de lauriltrimetilamonio, cloruro de alquibencilamonio, bromuro de alquibencilmetilamonio, bromuros de trimetilamonio de C₁₂, C₁₅, C₁₇, cloruro de dodecibenciltrietilamonio, cloruro de poli-dialildimetilamonio (DADMAC), cloruros de dimetilamonio, halogenuros de alquildimetilamonio, cloruro de tricetilmetilamonio, bromuro de deciltrimetilamonio, bromuro de dodeciltrietilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, cloruro de metiltrioctilamonio (ALIQAT® 336), POLIQUAT® 10, bromuro de tetrabutilamonio, bromuro de benciltrimetilamonio, ésteres de colina (tales como ésteres de colina de ácidos grasos), cloruro de benzalconio, compuestos de cloruro de estearalconio (tales como cloruro de esteariltrimonio y cloruro de di-estearildimonio), bromuro o cloruro de cetilpiridinio, sales de halogenuro de polioxietilalquilaminas cuaternizadas, MUZAPOL® y ALKAQUAT® (Alkaril Chemical Company), sales de alquilpiridinio; aminas, tales como alquilaminas, dialquilaminas, alcanolaminas, polietilenoaminas, N,N-

50 55 60 65

dialquilaminoalquilacrilatos, y vinilpiridina, sales de amina, tales como acetato de laurilamina, acetato de estearilamina, sal de alquilpiridinio, y sal de alquilimidazolio, y óxidos de amina; sales de imidazolinio; acrilamidas cuaternarias protonadas; polímeros cuaternarios metilados, tales como poli[cloruro de dialildimetilamonio] poli[cloruro de N-metilvinilpiridinio]; y guar catiónica.

5 Los estabilizadores de superficie catiónicos ejemplares y otros estabilizadores de superficie catiónicos útiles se describen en J. Cross y E. Singer, *Cationic Surfactants: Analytical and Biological Evaluation* (Marcel Dekker, 1994); P. and D. Rubingh (Editor), *Cationic Surfactants: Physical Chemistry* (Marcel Dekker, 1991); y J. Richmond, *Cationic Surfactants: Organic Chemistry*, (Marcel Dekker, 1990).

10 Los estabilizadores de superficie particularmente preferidos para su uso dentro del marco de la presente invención son laurilsulfato de sodio, sulfosuccinato de sodio (docusato de sodio, DOSS) y ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán.

15 (b) Auxiliar de dispersión

Los ejemplos de aditivo de dispersión para su uso dentro del marco de la presente invención incluyen lactosa y lactosa monohidrato, dextrosa, dextratos, sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, crospovidona, poliplasdon, croscarmelosa de sodio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, glicolato de almidón de sodio, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, goma guar, silicato de magnesio-aluminio, polacrilina de sodio, polacrilina de potasio, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, almidón.

20 Se observará que ciertos excipientes se conocen en la técnica de galénica que son capaces de jugar papeles diferentes de acuerdo con las circunstancias exactas en las cuales se usan, y en particular la cantidad en la cual se usan. En particular, algunos de los aditivos de dispersión de la presente invención se conocen como cargas, en cuyo caso se usan en una cantidad de más de 20% en peso en relación con el peso total de la composición y algunos de los aditivos de dispersión de la presente invención se conocen como agentes disgregantes, en cuyo caso se usan en una cantidad menor del 5% en peso en relación con el peso total de la composición. Las especies usadas como aditivos de dispersión dentro del marco de la presente invención se usan en una cantidad que es igual o mayor del 5% y menor de o igual al 20% en peso en relación con el peso total de la composición.

25 (c) Aglutinantes

Los ejemplos de aglutinantes para su uso dentro del marco de la presente invención incluyen goma arábica, ácido algínico, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carboxietilcelulosa, dextrina, etilcelulosa, gelatina, goma guar, aceite vegetal hidrogenado, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, glucosa líquida, silicato de magnesio-aluminio, maltodextrina, metilcelulosa, polimetacrilatos, povidona, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, almidón, goma de xantano, goma tragacanto, zeína y mezclas de los mismos.

40 Se puede usar cualquier aglutinante que permita una mejora en la capacidad de compresión de metformina, tal como, por ejemplo, almidón pregelatinizado, glucosa o sacarosa.

En una realización particularmente preferida de la invención, el aglutinante se selecciona a partir de povidona y/o hidroxipropil(metil)celulosa.

45 (d) Cargas

Los ejemplos de cargas que se pueden usar dentro del marco de la presente invención incluyen carbonato de calcio, sulfato de calcio, sacarosa, dextratos, dextrina, fosfato de calcio, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, caolín, lactosa, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, manitol, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silificada, polimetacrilatos, cloruro de potasio, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, cloruro de sodio, sorbitol, almidón, talco y fosfato de calcio y mezclas de los mismos.

55 (e) Agentes lubricantes

Los ejemplos de agentes lubricantes (lubricantes) que se pueden usar dentro del marco de la presente invención incluyen estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral ligero, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, ácido esteárico, talco y estearato de cinc y mezclas de los mismos.

60 (f) Emolientes

Los ejemplos de emolientes que se pueden usar dentro del marco de la presente invención incluyen dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco y fosfato de calcio y mezclas de los mismos.

65 (g) Agentes de suspensión

5 Los ejemplos de agentes de suspensión que se pueden usar dentro del marco de la presente invención incluyen goma arábica, agar, carragenina, goma guar, alginato de sodio, almidón, tragacanto, goma de xantano, carmelosa de sodio, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa dispersable, alginato de propilenglicol, silicato de aluminio-magnesio, bentonita, carbómeros, sílice anhidra coloidal, alcohol polivinílico, povidona y gelatina.

(h) Edulcorantes

10 Los ejemplos de edulcorantes que se pueden usar dentro del marco de la presente invención incluyen cualquier edulcorante natural o artificial, tal como sacarosa, dextrosa, glicerina, lactosa, glucosa líquida, manitol, sorbitol, xilitol, acesulfamo de potasio, aspartamo, sacarina, sacarina de sodio, ciclamato de sodio y mezclas de los mismos.

(i) Agentes saborizantes

15 Los ejemplos de agentes saborizantes que se pueden usar dentro del marco de la presente invención incluyen etilmaltol, etilvainillina, ácido fumárico, ácido málico, maltol, mentol, vainillina, Magnasweet® (nombre comercial de MAFCO), sabor de goma de mascar y sabores de frutas y similares.

20 (j) Conservantes

25 Los ejemplos de conservantes que se pueden usar dentro del marco de la presente invención incluyen alcohol, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, bronopol, butil-parabeno, cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, glicerina, imidurea, metilparabeno, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, acetato fenil mercuríco, borato fenil merclúrico, nitrato fenilmercuríco, sorbato de potasio, propilenglicol, propil parabeno, benzoato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico y tiomersal.

(k) Tamponantes

30 Los ejemplos de tamponantes que se pueden usar dentro del marco de la presente invención incluyen fosfato, bicarbonato, tris-hidroximetiletamina, glicina, borato, citrato.

(l) Agentes humectantes

35 Los ejemplos de agentes humectantes que se pueden usar dentro del marco de la presente invención incluyen alcohol cetílico, laurilsulfato de sodio, poloxámeros, derivados de ácido graso de polioxietilensorbitán, polisorbato, monoestearato de glicerol.

(m) Disgregantes

40 Los ejemplos de disgregantes que se pueden usar dentro del marco de la presente invención incluyen ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, crospovidona, goma guar, silicato de magnesio-aluminio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polacrilina de sodio, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, glicolato de almidón de sodio, almidón y mezclas de los mismos.

45

(n) Agentes efervescentes

50 Los ejemplos de agentes efervescentes que se pueden usar dentro del marco de la presente invención incluyen parejas efervescentes tales como un ácido orgánico y un carbonato o bicarbonato. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, ácido cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico, succínico y algínico y anhídridos y sales ácidas. Los carbonatos y bicarbonatos adecuados incluyen, por ejemplo carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato de sodio-glicina, carbonato de L-lisina, y carbonato de arginina. Como alternativa, sólo puede estar presente el componente de bicarbonato de sodio de la pareja de efervescente.

55

(o) Humectantes

60 Como un ejemplo de humectante que se puede usar dentro del marco de la presente invención, se puede mencionar el glicerol.

(p) Agentes de liberación controlada

65 Los ejemplos de liberación controlada que se pueden usar para sostener, retardar, modificar o controlar de otra manera la liberación dentro del alcance de la presente invención incluyen, aunque sin limitación: ácido algínico, poliésteres alifáticos, bentonita, carbómeros, carragenina, acetato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa,

ceratonina, cera de carnauba, quitosano, etilcelulosa, goma guar, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, cera microcristalina, parafina, polimetacrilatos, povidona, goma de xantano, cera amarilla.

(q) Aceleradores de absorción

5 Como ejemplos de aceleradores de absorción que se pueden usar dentro del marco de la presente invención, se pueden mencionar compuestos de amonio cuaternario.

(r) Adsorbentes

10 Como ejemplos de adsorbentes que se pueden usar dentro del marco de la presente invención, se pueden mencionar caolín y bentonita.

(s) Plastificantes

15 Los ejemplos de plastificantes que se pueden usar dentro del alcance de la presente invención incluyen, aunque sin limitación: citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethyl, benzoato de bencilo, clorobutanol, dextrina, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, glicerina, monoestearato de glicerina, manitol, ácido palmítico, polietilenglicol, ftalato-acetato de polivinilo, propilenglicol, sorbitol, ácido esteárico, triacetina, citrato de tributilo, trietanolamina, citrato de triethyl.

20 En una realización de la invención, los excipientes de la invención se pueden seleccionar del grupo que consiste de hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, lactosa monohidratada, croscarmelosa de sodio, povidona, crospovidona, gomas guar y xantano, polietilenglicol, celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, metilcelulosa, goma arábiga, goma de tragacanto, óxido de polietileno, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, laurilsulfato de sodio, docusato de sodio y mezclas de los mismos.

25 Las composiciones de la invención se pueden administrar a un sujeto por cualesquiera medios convencionales incluyendo, aunque sin limitación, administración oral, rectal, ocular, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea), intracisternal, pulmonar, intravaginal, intraperitoneal, local (por ejemplo, polvos, pomadas o gotas), o como una pulverización bucal o nasal. Como se usa aquí, el término "sujeto" se usa para significar un animal, preferentemente un mamífero, incluyendo un humano o no humano. Los términos paciente y sujeto se pueden usar intercambiamente.

30 Una forma de dosificación preferida de la invención es una forma de dosificación sólida, aunque se puede utilizar cualquier forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. Las formas de dosificación sólidas ejemplares incluyen, aunque sin limitación, comprimidos, cápsulas, sellos, pastillas, polvos, píldoras o gránulos, y la forma de dosificación puede ser, por ejemplo, una forma de dosificación de función rápida, una forma masticable, una forma de dosificación de liberación controlada, una forma de dosificación liofilizada, una forma de dosificación de liberación retardada, una forma de dosificación de liberación prolongada, una forma de dosificación de liberación pulsátil, una forma de dosificación de liberación inmediata y liberación controlada mixta o una combinación de las mismas. Se prefiere una forma de dosificación sólida, tal como un comprimido o cápsula.

35 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación líquidas pueden comprender diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes. Los emulsionantes ilustrativos son alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites tales como aceite de semilla de algodón, aceite de nuez molida, aceite de germen de maíz, aceite de olivo, aceite de ricino y aceite de ajonjolí, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles, ésteres de ácido graso de sorbitán o mezclas de estas sustancias y similares. Además de esos diluyentes inertes, la composición también puede incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, saborizantes y agentes perfumantes.

40 La cantidad eficaz de fibrato y metformina en las composiciones de la invención serán una cantidad eficaz para tratamiento o prevención de trastorno de enfermedad glucémica o lipídica.

45 Como se usa en este documento, "cantidad eficaz" significa la dosis o cantidad eficaz que se ha de administrar a un paciente y la frecuencia de administración al sujeto la puede determinar fácilmente un experto en la materia mediante el uso de técnicas conocidas y al observar los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. La dosis o cantidad eficaz que se ha de administrar a un paciente y la frecuencia de administración al sujeto la puede determinar fácilmente un experto en la materia mediante el uso de técnicas conocidas y al observar los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. Para determinar la cantidad eficaz o dosis, un número de factores son considerados o el médico que hace el diagnóstico, incluyendo pero sin limitarse a la potencia y duración de acción de los compuestos usados; la naturaleza y gravedad de la enfermedad que ha de ser tratada, así como el sexo,

edad, peso, salud general y respuesta individual del paciente que ha de ser tratado, y otras circunstancias relevantes.

5 En una realización, cuando el fibrato es fenofibrato, la cantidad de fenofibrato preferentemente se escoge de aproximadamente 10 a 300 mg, más preferentemente de 40 a 160 mg, y aún más preferentemente aún de 40 a 90 mg.

10 En una realización adicional, cuando el fibrato es fenofibrato, la composición de la invención contiene una dosis diaria de fenofibrato, tal como 160 mg de dosis de fenofibrato como se usa en Tricor®160, o una dosis bioequivalente a dicha formulación de Tricor®160.

15 La cantidad de metformina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se puede escoger en una cantidad que varía de aproximadamente 100 mg a 200 mg, preferentemente de 200 mg a 1500 mg, y aún más preferentemente de aproximadamente 500 mg a 1000 mg.

20 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden comprender por ejemplo 850 mg de metformina y 80 mg de fenofibrato; 850 mg de metformina y 54 mg de fenofibrato; 500 mg de metformina y 80 mg de fenofibrato; 500 mg de metformina y 54 mg de fenofibrato; 500 mg de metformina y 40 mg de fenofibrato; 500 mg de metformina y 45 mg de fenofibrato, 500 mg de metformina y 71 mg de fenofibrato u 850 mg de metformina y 71 mg de fenofibrato, dependiendo de si la composición se toma una vez al día o más de una vez al día.

25 Para minimizar el tamaño de la combinación de metformina-fibrato a fin de dar a la composición farmacéutica un tamaño adecuado para la administración oral, el contenido de fármaco total de la composición se puede reducir mientras se mantiene bioequivalencia a los compuestos activos administrados individualmente. Por ejemplo, la composición de la invención puede contener 150 mg o 70 mg de fenofibrato con 1400 o 700 mg de metformina respectivamente, y permanecer bioequivalente para una composición que contiene 160 mg u 80 mg de fenofibrato y 1500 mg u 850 mg de metformina.

30 En otra realización de la invención, la composición puede ser una formulación de liberación lenta, por ejemplo, con una cantidad reducida de sustancia activa. Se describen diferentes formulaciones de liberación sostenida de metformina en varias patentes, tales como la patente de Estados Unidos N° 6.475.521, patente de Estados Unidos N° 5.972.389, patente EP N° 1.335.708.

35 En una realización preferida de la invención, cuando la composición está en forma de un comprimido para administración de una vez al día, la cantidad de fenofibrato está comprendida entre 160 y 130 mg y el peso del comprimido puede variar de 1200 mg a 2000 mg, más preferentemente de 1200 mg a 1700 mg y aún más preferentemente de 1400 mg a 1500 mg.

40 En otra realización preferida de la invención, cuando la composición está en forma de un comprimido para administración dos veces al día, la cantidad de fenofibrato está comprendida entre 65 y 80 mg y el peso del comprimido puede variar de 80 mg a 1600 mg, más preferentemente de 800 mg a 1300 mg y aún más preferentemente de 1100 mg a 1300 mg.

45 En otra realización preferida de la invención, cuando la composición está en forma de un comprimido para administración tres veces al día, la cantidad de fenofibrato está comprendida entre 40 y 54 mg y el peso del comprimido puede variar de 600 mg a 1200 mg, más preferentemente de 700 mg a 900 mg y aún más preferentemente de 700 mg a 800 mg.

50 En otra realización preferida de la invención, cuando la composición está en forma de un comprimido para administración cuatro veces al día, el peso del comprimido puede variar de 500 mg a 1000 mg, más preferentemente de 600 mg a 900 mg y aún más preferentemente de 650 mg a 750 mg.

55 La invención proporciona composiciones cuando los perfiles farmacocinéticas del fibrato y de metformina no se ven sustancialmente afectados cuando se administran a un ser humano, en el sentido de que no hay diferencia sustancial en la cantidad de fármaco absorbido o la velocidad de absorción de fármaco cuando la composición de la invención se administran en comparación con la coadministración separada de cada componente.

60 La invención también abarca una composición como se ha definido anteriormente, en la que la administración de la composición es bioequivalente a la co-prescripción de una composición que contiene cualquiera de fibrato o metformina. La "bioequivalencia" se establece por un intervalo de confianza (IC) al 90% de entre 0,80 y 1,25 para $C_{máx}$ y AUC bajo las directrices reguladoras de la USFDA o un IC al 90% para AUC de entre 0,80 a 1,25 y un IC al 90% para $C_{máx}$ de entre 0,70 a 1,43 bajo las directrices reguladoras de la EMEA europea.

65 Se ha encontrado, sorprendentemente, que para una relación de metformina a fibrato inferior a 500:65 (es decir, 500:80) y para cumplir con los requerimientos de disolución y bioequivalencia, dicha composición con una cantidad reducida de excipiente debe contener una pequeña cantidad de aditivo de dispersión.

En una realización de la invención, las composiciones de la invención presentan un perfil de disolución específico. La disolución rápida de un agente activo administrado es preferible, ya que la disolución más rápida generalmente conduce a un inicio de acción rápido y mayor biodisponibilidad. Para mejorar el perfil de disolución y biodisponibilidad de fibratos y en particular fenofibrato, sería útil incrementar la disolución del fármaco de modo que pudiera lograr un nivel cercano al 100%.

Las composiciones de la invención preferentemente tienen un perfil de disolución en el que, en aproximadamente 15 minutos, se disuelve al menos aproximadamente el 70% del fibrato, preferentemente fenofibrato. En otra realización más de la invención, preferentemente al menos aproximadamente el 80% del fibrato, preferentemente fenofibrato, se disuelve en aproximadamente 30 minutos. En otra realización de la invención, al menos aproximadamente el 85% del fibrato, preferentemente fenofibrato, se disuelve en aproximadamente 45 minutos.

La disolución generalmente se mide en un medio que es discriminatorio. Dicho medio de disolución producirá dos curvas de disolución diferentes para dos productos que tengan perfiles de disolución muy diferentes en jugos gástricos; es decir, el medio de disolución es predictivo de disolución *in vivo* de una composición. Un medio de disolución ejemplar es un medio acuoso que contiene el tensioactivo laurilsulfato de sodio a 0,025 M. La determinación de la cantidad disuelta se puede llevar a cabo por espectrofotometría. El método de cuchilla giratoria (75 rpm) de acuerdo con la farmacopea europea se puede usar para medir la disolución.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de diabetes mellitus no dependiente de insulina (o diabetes tipo 2), dislipidemia (opcionalmente asociada con tolerancia a la glucosa alterada), hiperlipidemia, hipercolesterolemia o afecciones relacionadas, para la prevención de acontecimientos cardiovasculares, cardiopatía coronaria y enfermedad vascular periférica (incluyendo enfermedad de la arteria carótida sintomática), para el tratamiento y prevención de síndrome metabólico y para el tratamiento o prevención de cualquier enfermedad en la cual el tratamiento con un fibrato y metformina es deseable, tal como obesidad.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden usar como terapia adjunta a la dieta para la reducción de LDL-C, C total, triglicéridos y Apo B en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta (tipos Ha y IIb de Fredrickson). Estas composiciones también se pueden usar como terapia adjunta a la dieta para el tratamiento de pacientes adultos con hipertriglicidemia (hiperlipidemia de tipo IV y V de Fredrickson). Los niveles marcadamente elevados de triglicéridos en el suero (por ejemplo, >2000 mg/dl), de hecho, pueden incrementar el riesgo de desarrollar pancreatitis.

La composición de la invención puede comprender además, o se puede administrar en combinación con, una o más sustancias activas seleccionadas del grupo que consiste de activadores de PPAR γ , inhibidores de HMG CoA y antihipertensivos.

Los ejemplos de activadores de PPAR γ incluyen, aunque sin limitación, compuestos de tiazolidindiona, tales como rosiglitazona, pioglitazona, ciglitazona, englitazona, darglitazona y análogos y derivados y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos de inhibidores de HMG CoA reductasa (o estatinas) incluyen, aunque sin limitación, lovastatina; pravastatina; simvastatina (Zocor®); velostatina; atorvastatina (Lipitor®) y otras 6-[2-(pirrol-1-ilo sustituido)alquil]piran-2-onas y derivados, como se describe en la patente de Estados Unidos N° 4.647.576; fluvastatina (Lescol®); fluindostatina (Sandoz XU-62-320); análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona, como se describe en el documento WO 86/03488; rivastatina y otros ácidos piridildihidroxiheptenoico, como se describe en la patente europea 491226A; dicloroacetato; análogos de imidazol de mevalonolactona, como se describe en la solicitud de PCT WO 86/07054; derivados de ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propan-fosfónico, como se describe en la patente francesa N° 2,596,393; derivados de pirrol, furano y tiofeno 2,3-di-sustituidos, como se describe en la solicitud de patente europea N° 0221025; análogos de naftilo de mevalonolactona, como se describe en la patente de Estados Unidos N° 4.686.237; octahidronaftalenos, tales como aquellos descritos en la patente de Estados Unidos N° 4.499.289; análogos ceto de mevinolina (lovastatina), como se describe en la solicitud de patente europea N° 0.142.146 A2; compuestos de ácido fosfínico; así como otros inhibidores de HMG CoA reductasa.

Los ejemplos de antihipertensivos incluyen, aunque sin limitación, diuréticos ("píldoras de agua"), beta bloqueadores, alfa bloqueadores, alfa-beta bloqueadores, inhibidores del nervio simpático, inhibidores de enzima de convertidores de angiotensina (ACE), bloqueadores de canales de calcio, bloqueadores de receptor de angiotensina.

Una realización preferida de la presente invención comprende una composición farmacéutica, que comprende partículas de metformina y partículas de un fibrato, en asociación con al menos un vehículo, adyuvante u otro excipiente farmacéuticamente aceptable, entendiéndose que el vehículo, adyuvante u otro excipiente no tiene un efecto farmacológico directo como una sustancia activa en el marco de la invención. Aunque la presencia de una tercera o posterior sustancia activa, más allá de la metformina y el fibrato, no se excluye en la presente invención, las composiciones de acuerdo con la presente invención preferentemente contendrán sólo la metformina y el fibrato como las dos sustancias activas únicas. Las composiciones preferidas de acuerdo con la presente invención, por lo

tanto, consistirá esencialmente en una metformina combinada con un fibrato individual, siendo los otros elementos presentes en la composición excipientes que no tienen actividad farmacológica intrínseca y, por lo tanto, que no modifican materialmente la naturaleza de las acciones de la combinación de metformina + fibrato en el funcionamiento de la presente invención.

La presente invención también se refiere a procedimientos para preparar una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente, que consiste en gránulos que comprenden partículas de metformina y partículas de un fibrato, actuando la metformina como un vehículo para el fibrato. Preferentemente, los gránulos de la presente invención consisten en partículas de metformina, a los que se adhieren partículas de fenofibrato. Los gránulos de la presente invención, por lo tanto, comprenden preferentemente partículas de metformina que son aisladas o aglomeradas, y partículas de un fibrato, que se adhieren a dichas partículas de metformina.

Los procedimientos preferidos de acuerdo con la presente invención permiten la producción de gránulos, que comprenden partículas de metformina y partículas de un fibrato. Estos procedimientos incluyen un proceso de granulación de lecho fluidizado, en el que una dispersión acuosa de fibrato se pulveriza sobre un lecho fluidizado de metformina, un proceso de granulación de alta cizalla y un proceso de granulación de "un solo recipiente".

En una realización preferida de acuerdo con la presente invención, el proceso para preparar gránulos es un proceso de granulación de lecho fluidizado que comprende las etapas de:

- a) preparar una dispersión acuosa del fibrato, preferentemente en presencia de al menos un aditivo de dispersión, al menos un aglutinante y/o estabilizador de superficie;
- b) pulverizar la dispersión resultante sobre un lecho fluidizado de metformina, obteniendo así los gránulos;
- c) secar los gránulos resultantes

De acuerdo con una realización de este proceso, la dispersión preparada en la etapa a) puede comprender, además, uno o más aditivos por ejemplo, una barrera de liberación controlada, un tensioactivo (o emulsionante) y/o un plastificante.

De acuerdo con otra realización de este procedimiento, la dispersión en la etapa a) se prepara a partir de una dispersión de nanopartículas de fibrato, preferentemente fenofibrato, que se puede obtener como se describe por ejemplo en la solicitud de patente de Estados Unidos 2003/0224058.

En otra realización preferida, el proceso para preparar gránulos es un proceso de granulación de alta cizalla que comprende las etapas de:

- a) someter a alta cizalla una mezcla de metformina, el fibrato y opcionalmente un aditivo de dispersión, preferentemente en presencia de al menos un aglutinante y/o estabilizador de superficie;
- b) añadir agua a la mezcla de alta cizalla obteniendo así los gránulos;
- c) secar los gránulos resultantes en un secador de lecho fluidizado.

De acuerdo con una realización de este proceso, una barrera de liberación controlada se añade en la etapa a) a la mezcla de metformina y fibrato, y un tensioactivo (emulsionante) y/o un plastificante se añaden en la etapa b).

En otra realización preferida, el proceso para preparar gránulos es un proceso de granulación de "un solo recipiente" que comprende las etapas de:

- a) someter a alta cizalla una mezcla de metformina, el fibrato y opcionalmente al menos un aditivo de dispersión, preferentemente en presencia de al menos un aglutinante y/o estabilizador de superficie;
- b) añadir agua a la mezcla de alta cizalla obteniendo así los gránulos.
- c) secar los gránulos resultantes en un sistema de un solo recipiente.

La etapa de secado en el sistema de "un recipiente" se lleva a cabo haciendo pasar gas seco a través del lecho de gránulos, y aplicando calor al mismo, por ejemplo, mediante una camisa externa, por radiación de microondas o una combinación de estos métodos.

Sorprendentemente, se ha encontrado que tanto el método de granulación con alta cizalla como el de granulación de "un solo recipiente" permiten que se produzcan composiciones análogas a aquellas producidas por el método de granulación en lecho fluidizado. El uso de granulación de alta cizalla permite un proceso con tiempos de procesamiento relativamente cortos. El uso de granulación en "un recipiente" da un proceso con tiempos de procesamiento relativamente cortos y una reducción en el número de etapas de procesamiento requeridas para producir el producto.

En otra realización más de la invención, una composición farmacéutica se puede preparar mediante un proceso que comprende a) añadir recipientes adecuados y, opcionalmente, una o más sustancias activas seleccionadas entre el grupo que consiste de activadores de PPAR γ , inhibidores de HMG CoA reductasa y antihipertensivos, a los gránulos

como se definió antes y b) formular la mezcla resultante o combinación en la composición deseada.

A continuación se dan varias formulaciones de comprimido ilustrativas de la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar las reivindicaciones en ningún aspecto, sino más bien proporcionar formulaciones de comprimido ilustrativas de la invención. Dichos comprimidos ilustrativos también pueden comprender un agente de revestimiento.

Los comprimidos de estos ejemplos son adecuados para administración oral, es decir, se pueden tragar fácilmente. El peso de 850 mg/80 mg de la forma de dosificación o de 850 mg/71 mg de la forma de dosificación de liberación controlada de los ejemplos está comprendido entre aproximadamente 1080 y 1440 g.

En estos ejemplos, el contenido de fármaco total es de aproximadamente el 60 al 90% en peso, con base en el peso total de los comprimidos.

Ejemplo 1: Fabricación de una composición farmacéutica mediante granulación en lecho fluidizado (proceso a)

Una composición farmacéutica que comprende fenofibrato y metformina se preparó como sigue:

1. Agua, povidona y fenofibrato (co-micronizado con laurilsulfato de sodio y que tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 8 μm) se agitan juntos para formar la dispersión A.
2. Metformina (que tiene un tamaño de partícula promedio de entre 125 μm y 250 μm) se coloca en el recipiente de un granulador de lecho fluidizado y se fluidiza con aire a 60 °C - 70 °C.
3. La dispersión A se pulveriza sobre el lecho fluidizado de metformina para efectuar la granulación.
4. Los gránulos se secan.
5. Los gránulos se tamizan a través de un tamiz de 1 mm.
6. Se añaden celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a los gránulos y se mezclan.
7. Opcionalmente, la mezcla se puede comprimir en forma de comprimidos. Los comprimidos pueden estar recubiertos. La mezcla también se puede poner en cápsulas.

Ejemplo 2: Fabricación de una composición farmacéutica mediante granulación de alta cizalla (proceso B)

Una composición farmacéutica que comprende fenofibrato y metformina se preparó como sigue:

1. Povidona, fenofibrato (co-micronizado con laurilsulfato de sodio y que tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 8 μm) y metformina (que tiene un tamaño de partícula promedio de entre 125 μm y 250 μm) se agitan juntos y se someten a alta cizalla.
2. Se añade agua a esta mezcla para efectuar la granulación.
3. Los gránulos resultantes se transfieren a un secador de lecho fluidizado y se seca.
4. Los gránulos secos se tamizan a través de un tamiz de 1 mm.
5. Se añaden celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a los gránulos y se mezclan.
6. Opcionalmente, la mezcla se puede comprimir en forma de comprimidos. Estos comprimidos pueden estar recubiertos.

Ejemplo 3: Fabricación de una combinación mediante la granulación en "un solo recipiente" (proceso C)

Una composición farmacéutica que comprende fenofibrato y metformina se preparó como sigue:

1. Povidona, fenofibrato (co-micronizado con laurilsulfato de sodio y que tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 8 μm) y metformina (que tiene un tamaño de partícula promedio de entre 125 μm y 250 μm) se agitan juntos y se someten a alta cizalla.
2. Se añade agua a esta mezcla para efectuar la granulación.
3. Los gránulos resultantes se secan dentro del sistema de "un recipiente" haciendo pasar gas seco a través del lecho de gránulos, aplicando calor mediante una camisa externa, por radiación de microondas o por una combinación de dos o más de estos métodos.
4. Los gránulos se tamizan a través de un tamiz de 1 mm.
5. Se añaden celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a los gránulos y se mezclan.
6. Opcionalmente, la mezcla se puede comprimir en forma de comprimidos. Estos comprimidos pueden estar recubiertos.

Ejemplo 4: Composición A

Un comprimido que tiene la siguiente composición se preparó de acuerdo con el proceso A:

Componente	Por comprimido (mg)
Fenofibrato	80
Metformina	850,00
Laurilsulfato de sodio	2,72
Povidona	44,84
Crospovidona	62,27
Celulosa microcristalina	186,80
Dióxido de silicio coloidal	12,45
Estearato de magnesio	6,23
Total	1245,30

Ejemplo 5: Composición B

5 Un comprimido que tiene la siguiente composición se preparó de acuerdo con el proceso B:

Componente	Por comprimido (mg)
Fenofibrato	80
Metformina	850,00
Laurilsulfato de sodio	2,72
Povidona	44,84
Crospovidona	62,27
Celulosa microcristalina	186,80
Dióxido de silicio coloidal	12,45
Estearato de magnesio	6,23
Total	1245,30

Ejemplo 6: Composición C

10 Un comprimido que tiene la siguiente composición se preparó de acuerdo con el proceso B:

Componente	Por comprimido (mg)
HCl de metformina	850,00
Fenofibrato	54,00
Laurilsulfato de sodio	1,90
Povidona	43,68
Celulosa microcristalina	181,45
Dióxido de silicio coloidal	12,10
Crospovidona	60,48
Estearato de magnesio	6,05
Peso total del comprimido	1209,66

Ejemplo 7: Composición D

15 Un comprimido que tiene la siguiente composición se preparó de acuerdo con el proceso B:

Componente	Por comprimido (mg)
HCl de metformina	500,00
Fenofibrato	54,00
Laurilsulfato de sodio	1,90
Povidona	26,80
Celulosa microcristalina	111,34
Dióxido de silicio coloidal	7,42
Crospovidona	37,11
Estearato de magnesio	3,71
Peso total del comprimido	742,29

Ejemplo 8: Composición E (referencia)

- 5 Un comprimido que tiene la siguiente composición se preparó de acuerdo con el proceso B:

Componente	Por comprimido (mg)
HCl de metformina	500,00
Fenofibrato	80,00
Laurilsulfato de sodio	2,82
Povidona	28,10
Celulosa microcristalina	116,74
Dióxido de silicio coloidal	7,78
Crospovidona	38,91
Estearato de magnesio	3,89
Peso total del comprimido	778,24

- 10 Se midieron los perfiles de liberación de estas composiciones (Composición A, B, C, D y E) frente a monoterapia de fenofibrato y frente a monoterapia de metformina. También se analizaron la bioequivalencia de fenofibrato y metformina.

Los resultados se presentan en las siguientes tablas, donde se usan las siguientes abreviaturas:

- 15 AUC: área bajo la curva de tiempo de concentración.
 $C_{m\acute{a}x}$: concentración máxima ($\mu\text{g/ml}$)
 IC: Intervalo de confianza

Ejemplo 9: Análisis de bioequivalencia de fenofibrato y metformina

	A	B	C	D	E
FENOFIBRATO, AUC	0,922-1,604	0,886-1,023	1,029-1,118	0,999-1,068	0,908-1,004
FENOFIBRATO, $C_{m\acute{a}x}$	0,906-1,141	0,845-1,064	1,011-1,196	0,925-1,021	0,756-0,884
METFORMINA, AUC	0,982-1,074	0,963-1,053	0,943-1,119	0,955-1,023	0,912-1,027
METFORMINA, $C_{m\acute{a}x}$	0,945-1,074	0,967-1,099	0,947-1,133	0,952-1,065	0,967-1,099

- 20 **Ejemplo 10: Perfil de disolución**
- El propósito de este ejemplo era evaluar la disolución de una composición de acuerdo con la invención.
- 25 La disolución de comprimidos de metformina y fenofibrato con formulaciones como se detalla en los ejemplos 4-8 y

como se prepara con detalle en los ejemplos 1 y 2 se ensayó en un medio de disolución.

El medio de disolución utilizado era un medio acuoso que contenía el tensioactivo laurilsulfato de sodio a 0,025 M. La determinación de la cantidad disuelta se llevó a cabo mediante HPLC, y los ensayos se repitieron 12 veces. El método de cuchilla giratoria (Farmacopea Europea) se usó en las siguientes condiciones:

- Volumen del medio: 1000 ml;
- Temperatura del medio: 37 °C;
- Velocidad de rotación de la cuchilla: 75 rpm;
- Muestras tomadas: 5, 15, 30, 45 y 60 minutos.

Los datos de disolución para todos los lotes fabricados para las composiciones A, B, C y D se listan en la siguiente tabla:

Lote	% de fenofibrato disuelto en varios puntos en el tiempo				
	5 minutos	15 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos
Composición A	37,70	81,20	93,20	95,30	96,60
Composición B	38,00	81,80	91,80	93,20	93,90
Composición C	58,40	82,90	87,90	88,80	89,30
Composición D	64,80	83,90	90,10	91,80	92,30
Composición E	42,70	65,20	75,20	79,50	82,80

Los perfiles de disolución de metformina no se han presentado aquí. Para todos los lotes, se logra un 100% de disolución de metformina en el punto en el tiempo de 15 minutos. A los 5 minutos, la disolución de metformina varía del 56,9% al 100%.

Como se puede observar, la composición E no se disuelve tan rápido como la otra composición y, como consecuencia, la composición E no satisface el requerimiento para bioequivalencia (ejemplo 9: $C_{m\acute{a}x}$ 0,756-0,884). Para mejorar la disolución de esta composición (relación de metformina a fenofibrato: 500:80), se diseñó otra formulación, como se muestra en ejemplos adicionales más adelante.

La patente de Estados Unidos N° 6.277.405, para "Fenofibrate Pharmaceutical Composition Having High Bioavailability and Method for Preparing It", proporciona una composición de fenofibrato micronizada que tiene un perfil de disolución de al menos 10% en 5 minutos, 20% en 10 minutos, 50% en 20 minutos y 75% en 30 minutos.

Los resultados anteriores (composiciones A, B, C, D) muestran que las composiciones de la invención presentan un perfil de disolución rápida, al menos tan rápido como el de la composición del documento US 6.277.405.

Como se muestra en el ejemplo 9, los parámetros farmacocinéticos del fibrato y metformina de las composiciones de la invención (A, B, C, D) son los mismos que aquellos obtenidos cuando la metformina o fibrato se administra como una sola composición, a un ser humano. De manera específica, no hubo diferencia sustancial en la velocidad o cantidad de absorción de fármaco cuando la composición se administró frente a la coadministración. Por lo tanto, las composiciones de la invención, preferentemente composiciones de metformina y fenofibrato, permiten presentar la misma farmacocinética de fibrato y de metformina, cuando se administraron como un solo producto.

Ejemplo 11: Composición F

Un comprimido que tiene la siguiente composición se preparó de acuerdo con el proceso B:

Componente	Por comprimido (mg)
Fenofibrato	80
Metformina	500,00
Laurilsulfato de sodio	2,77
Lactosa monohidrato	50,01
Povidona	30,51
Crospovidona	15,13
Celulosa microcristalina	75,63
Dióxido de silicio coloidal	0,76

Componente	Por comprimido (mg)
Estearato de magnesio	1,51
Opadry AMB	30,25
Total	786,58

Ejemplo 12: Perfil de disolución de la composición F

Lote	% de fenofibrato disuelto en varios puntos en el tiempo				
	5 minutos	15 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos
Composición E	42,70	65,20	75,20	79,50	82,80
Composición F	45,43	82,02	91,07	92,82	94,12

5 Al añadir un aditivo de dispersión (en este caso lactosa, en una cantidad del 6,4%), el perfil de disolución de la composición F (relación de metformina a fenofibrato: 500:80) mejoró significativamente. Este aditivo de dispersión se requiere absolutamente para obtener una composición que satisfaga los requerimientos de bioequivalencia y disolución.

10 **Ejemplo 13: Composición G**

Un comprimido que tiene la siguiente composición se preparó de acuerdo con el procedimiento detallado a continuación:

Componente	Por comprimido (mg)
Nanopartículas de fenofibrato	80,00
Metformina	850,00
Docusato de sodio	1,59
HPMC	16,00
Laurilsulfato de sodio	5,61
Sacarosa	80,00
Crospovidona	11,11
Celulosa microcristalina	33,32
Dióxido de silicio coloidal	2,22
Estearato de magnesio	1,11
Total	1080,95

15 Los comprimidos se fabricaron de acuerdo con el proceso A delineado en el ejemplo 1, con la excepción de que la dispersión A se prepara mezclando juntos agua, sacarosa y una dispersión de nanopartículas de fenofibrato que se puede obtener, por ejemplo, como se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos 2003/0224058, cuyo contenido se incorpora por referencia.

20 **Ejemplo 14: Composición H de liberación controlada (referencia)**

Un comprimido que tiene la siguiente composición se preparó de acuerdo con el proceso detallado a continuación:

Componente	Por comprimido (mg)
HCl de Metformina	850
Fenofibrato	80
Laurilsulfato de sodio	65,22
Lactosa monohidratada	80,05
Povidona	48,84
Polimetacrilato	125
Mono/di-glicéridos	7,5

ES 2 370 948 T3

Componente	Por comprimido (mg)
Polisorbato 80	3
Celulosa microcristalina	121,06
Dióxido de silicio coloidal	1,21
Crospovidona	24,21
Estearato de magnesio	2,42
OpadryAMB	48,42
Total	1456,93

Los comprimidos se fabricaron de acuerdo con el proceso A delineado en el ejemplo 1, con la excepción de que la dispersión A se prepara mezclando juntos agua, povidona, fenofibrato, polimetacrilato, mono/di-glicéridos y polisorbato 80.

- 5 En este ejemplo, el polimetacrilato funciona como una barrera de liberación controlada. El polisorbato 80 sirve para emulsionar los mono/di-glicéridos que, a su vez, sirven para plastificar el polimetacrilato.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica comprende partículas de metformina y partículas de fibrato, comprendiendo la composición de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 95% en peso de fibrato y metformina combinados juntos, y de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 30% en peso de excipientes farmacéuticamente aceptables, estando comprendida la relación en peso de metformina a fibrato entre 500:90 y 850:35, y en la que el fibrato se selecciona entre el grupo que consiste en fenofibrato, ácido fenofibrato o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del ácido fenofibrato; con la condición de que si la relación en peso de metformina a fibrato está comprendida entre 500:90 y 500:65, dicha composición comprende un aditivo de dispersión como un excipiente obligatorio, pudiendo obtenerse dicha composición farmacéutica mediante un proceso que comprende las etapas de:
- a) preparar una dispersión acuosa del fibrato, preferentemente en presencia de al menos dicho aditivo de dispersión, al menos un aglutinante y/o estabilizador de superficie;
 - b) pulverizar la dispersión resultante sobre un lecho fluidizado de metformina, obteniéndose así los gránulos;
 - c) secar los gránulos resultantes.
2. Composición farmacéutica comprende partículas de metformina y partículas de fibrato, comprendiendo la composición de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 95% en peso de fibrato y metformina combinados juntos, y de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 30% en peso de excipientes farmacéuticamente aceptables, estando comprendida la relación en peso de metformina a fibrato entre 500:90 y 850:35, y en la que el fibrato se selecciona entre el grupo que consiste en fenofibrato, ácido fenofibrato o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del ácido fenofibrato; con la condición de que si la relación en peso de metformina a fibrato está comprendida entre 500:90 y 500:65, dicha composición comprende un aditivo de dispersión como un excipiente obligatorio, pudiendo obtenerse dicha composición farmacéutica mediante un proceso que comprende las etapas de:
- a) someter a alta cizalla una mezcla de metformina y el fibrato, y opcionalmente dicho aditivo de dispersión, preferentemente en presencia de al menos un aglutinante y/o estabilizador de superficie;
 - b) añadir agua a la mezcla sometida a alta cizalla, obteniéndose así los gránulos;
 - c) secar los gránulos resultantes en un secador de lecho fluidizado.
3. Composición farmacéutica comprende partículas de metformina y partículas de fibrato, comprendiendo la composición de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 95% en peso de fibrato y metformina combinados juntos, y de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 30% en peso de excipientes farmacéuticamente aceptables, estando comprendida la relación en peso de metformina a fibrato entre 500:90 y 850:35, y en la que el fibrato se selecciona entre el grupo que consiste en fenofibrato, ácido fenofibrato o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del ácido fenofibrato; con la condición de que si la relación en peso de metformina a fibrato está comprendida entre 500:90 y 500:65, dicha composición comprende un aditivo de dispersión como un excipiente obligatorio, pudiendo obtenerse dicha composición farmacéutica mediante un proceso que comprende las etapas de:
- a) someter a alta cizalla una mezcla de metformina y el fibrato, y opcionalmente dicho aditivo de dispersión, preferentemente en presencia de al menos un aglutinante y/o estabilizador de superficie;
 - b) añadir agua a la mezcla sometida a alta cizalla, obteniéndose así los gránulos;
 - c) secar los gránulos resultantes en un sistema de un solo recipiente.
4. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la relación en peso de metformina a fibrato está comprendida entre 500:54 y 850:65.
5. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la relación en peso de metformina a fibrato está comprendida entre 850:54 y 850:35.
6. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que al menos el 70% del fibrato se disuelve en aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente el 80% del fibrato se disuelve en aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente el 85% del fibrato se disuelve en aproximadamente 45 minutos, como se mide usando el método de cuchilla giratoria a 75 rpm de acuerdo con la farmacopea europea, en un medio de disolución que contiene laurilsulfato de sodio 0,025 M.
7. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende: de aproximadamente el 74% a aproximadamente 90% en peso de fibrato y metformina combinados juntos; y de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 26% en peso de excipientes farmacéuticamente aceptables.
8. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicho fibrato está en una fase cristalina, una fase amorfa, una fase semicristalina o una fase semiamorfa.

9. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el fibrato es fenofibrato.
- 5 10. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende de 40 a 90 mg de fenofibrato.
11. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el fibrato está micronizado o co-micronizado.
- 10 12. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el fibrato está co-micronizado con un tensioactivo.
13. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que las partículas de fibrato tienen un tamaño promedio de menos de aproximadamente 20 μm , preferentemente de menos de aproximadamente 10 μm .
- 15 14. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que el fibrato está en forma de nanopartículas que tienen un tamaño promedio de menos de aproximadamente 2000 nm, preferentemente de menos de aproximadamente 1500 nm, preferentemente de menos de aproximadamente 1000 nm, preferentemente de menos de aproximadamente 500 nm, y preferentemente de menos de aproximadamente 100 nm.
- 20 15. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que la metformina está en forma de la base libre o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 25 16. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que comprende de 500 a 1000 mg de metformina.
- 30 17. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que comprende 850 mg de metformina y 80 mg de fenofibrato; 850 mg de metformina y 54 mg de fenofibrato; 500 mg de metformina y 80 mg de fenofibrato; 500 mg de metformina y 54 mg de fenofibrato; 500 mg de metformina y 40 mg de fenofibrato; 500 mg de metformina y 45 mg de fenofibrato, 500 mg de metformina y 71 mg de fenofibrato, o 850 mg de metformina y 71 mg de fenofibrato.
- 35 18. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, que comprende 850 mg de metformina y 80 mg de fenofibrato; 850 mg de metformina y 54 mg de fenofibrato; 500 mg de metformina y 80 mg de fenofibrato; o 500 mg de metformina y 54 mg de fenofibrato.
- 40 19. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en la que la composición está formulada para administración oral.
20. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que es un comprimido.
21. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que es una cápsula.
- 45 22. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, en la que el comprimido tiene un peso de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1500 mg.

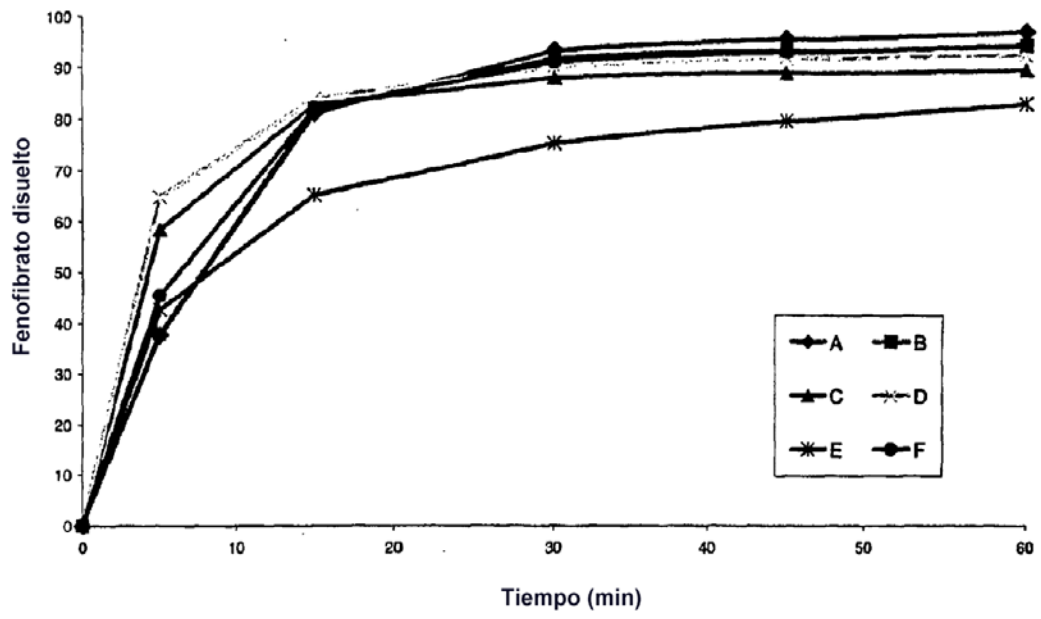


Figura 1

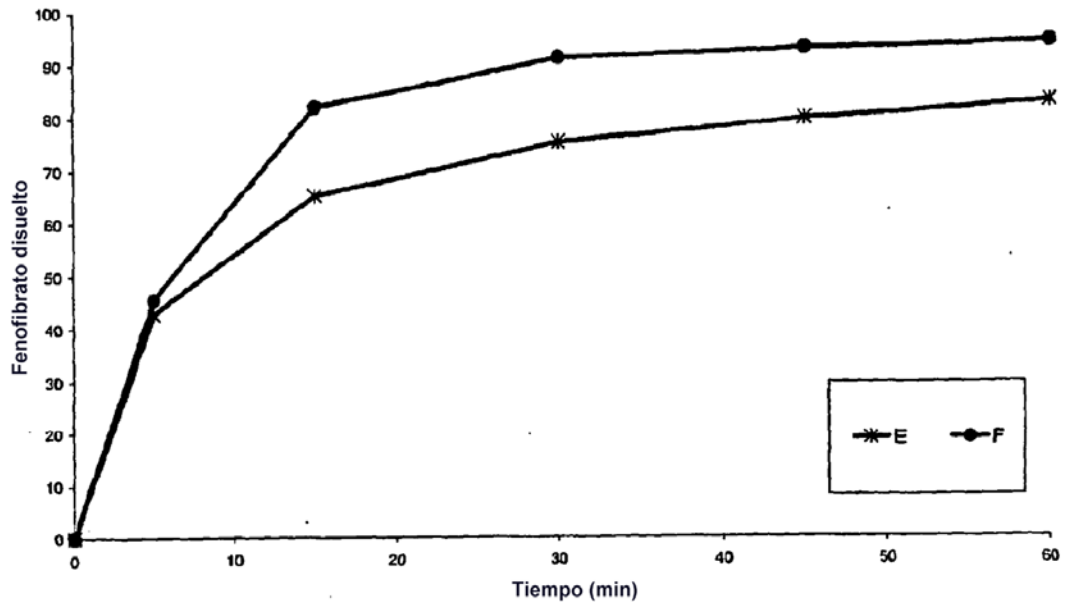


Figura 2