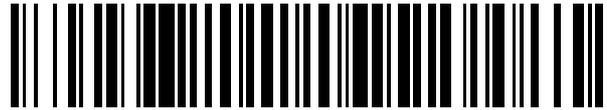


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 180**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 9/24** (2006.01)  
**A61K 9/28** (2006.01)  
**A61K 31/155** (2006.01)  
**A61K 31/426** (2006.01)  
**A61K 31/425** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2003 E 03754689 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 1539144**

54 Título: **Formulación multietapa que contiene una biguanida y un derivado de tiazolidinodiona**

30 Prioridad:

**20.09.2002 US 412180 P**  
**20.09.2002 US 412181 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.02.2015**

73 Titular/es:

**ANDRX LABS LLC (100.0%)**  
**4955 ORANGE DRIVE**  
**DAVIE, FL 33314, US**

72 Inventor/es:

**LODIN, UNCHALEE;**  
**NANGIA, AVINASH;**  
**CARDINAL, JOHN y**  
**GOLDFARB, ROBERT, I.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 529 180 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Formulación multietapa que contiene una biguanida y un derivado de tiazolidinodiona

5 **Antecedente de la invención**

La presente invención se refiere a una forma farmacéutica que comprende un fármaco antihiper glucémico, junto con un derivado de tiazolidinodiona. De forma más específica, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica oral que comprende clorhidrato de metformina junto con clorhidrato de pioglitazona.

10 Se han usado muchas técnicas para proporcionar formas farmacéuticas de liberación controlada y extendida, a fin de mantener los niveles séricos terapéuticos de medicamentos y para minimizar los efectos de las dosis de fármacos perdidas por la falta de cumplimiento terapéutico del paciente.

15 Por ejemplo, se han descrito comprimidos de liberación extendida que tienen un núcleo de fármaco osmóticamente activo rodeado por una membrana semipermeable. Estos comprimidos funcionan permitiendo que los componentes acuosos de un fluido tal como un fluido gástrico o intestinal permeen la membrana de revestimiento y disuelvan el principio activo de tal manera que la solución farmacológica resultante se pueda liberar a través de una vía de paso en la membrana de revestimiento. De forma alternativa, si el principio activo es insoluble en el fluido permeante, puede impulsarse a través de la vía de paso mediante un agente de expansión tal como un hidrogel. Se pueden encontrar algunos ejemplos representativos de estos sistemas de comprimidos osmóticos en las patentes de los EE.UU. N<sup>os</sup> 3.845.770; 3.916.899; 4.034.758; 4.077.407 y 4.783.337. La patente de los EE.UU. N<sup>o</sup> 3.952.741 enseña un dispositivo osmótico donde el agente activo se libera desde un núcleo rodeado por una membrana semipermeable solo después que se ha desarrollado una presión suficiente en la membrana para explotar o romper la membrana por una parte débil de la membrana.

El dispositivo osmótico básico descrito en las patentes anteriormente enumeradas se ha refinado con el tiempo en un esfuerzo para proporcionar un control mayor de la liberación del principio activo. Por ejemplo, las patentes de los EE.UU. N<sup>os</sup> 477.049 y 4.851.229 describen formas farmacéuticas osmóticas que comprenden una pared semipermeable que rodea un núcleo. El núcleo contiene un principio activo y un agente de modulación donde el agente de modulación da lugar a que el principio activo se libere a través de una vía de paso en la membrana semipermeable de una manera pulsada. Los refinados adicionales han incluido modificaciones de la membrana semipermeable que rodea el núcleo activo tal como las proporciones variables de los componentes que forman la membrana, por ejemplo, las patentes de los EE.UU. N<sup>os</sup> 5.178.867, 4.587.117 y 4.522.625 o el aumento del número de revestimientos que rodean el núcleo activo, por ejemplo, las patentes de los EE.UU. N<sup>os</sup> 5.650.170 y 4.892.739.

Determinadas formulaciones de liberación controlada o sostenida que emplean fármacos antihiper glucémicos tales como clorhidrato de metformina se han limitado al uso de un agente de expansión o gelificante para controlar la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica. Esta investigación limitada se ilustra por las enseñanzas del documento WO 96/08243 y por el prospecto del producto GLUCOPHAGE™ XR que es un producto de Metformina HCl de liberación controlada comercialmente disponible de Bristol-Myers Squibb Co.

Se han descrito derivados de tiazolidinodiona en la patente de los EE.UU. N<sup>o</sup> 4.687.777. El valor terapéutico de estos compuestos en el tratamiento combinado se ha descrito adicionalmente en las patentes de los EE.UU. N<sup>os</sup> 5.859.037; 5.952.356; 5.965.584; 6.150.384 y 6.172.090. Sin embargo, ninguna de estas patentes describe una forma farmacéutica que tenga las ventajas de la invención sujeto.

Se han propuesto en la materia formas farmacéuticas que contienen combinaciones de fármacos antihiper glucémicos y derivados de tiazolidinodiona. Por ejemplo, el documento EPO 0 749 751 (que se incorpora en el presente documento por referencia) enseña composiciones farmacéuticas que comprenden un potenciador de la sensibilidad a la insulina, que podría ser un compuesto de tiazolidinodiona, junto con otros antidiabéticos. De forma más específica, el documento EPO 0 749 751 enseña que el potenciador preferido de sensibilidad a la insulina es pioglitazona, que se puede combinar con otros antidiabéticos tales como metformina, fenformina o buformina, y además que estos fármacos pueden estar asociados (mezclados y/o recubiertos) con excipientes convencionales para proporcionar el enmascaramiento del sabor o la liberación sostenida. Otro ejemplo de una combinación de fármacos antihiper glucémicos y derivados de tiazolidinodiona es la patente de los EE.UU. N<sup>o</sup> 6.011.049, (que se incorpora en el presente documento por referencia). Esta patente enseña una única composición farmacéutica que contiene pioglitazona o troglitazona y metformina en formas de liberación retardada tales como bombas osmóticas o parches en la piel. Otras combinaciones de fármacos antihiper glucémicos y derivados de tiazolidinodiona se pueden encontrar en las patentes N<sup>os</sup> 6.524.621; 6.475.521; 6.451.342 y 6.153.632 y solicitudes de patente PCT WO 01/35940 y WO 01/35941, que se incorporan en el presente documento por referencia.

Se conoce también en la materia el documento WO 99/47125 y la patente de los Estados Unidos N<sup>o</sup> 6.099.862 que describe un comprimido de metformina osmótico revestido con un revestimiento de liberación inmediata que contiene un fármaco antihiper glucémico o un fármaco hipoglicémico.

Aunque la técnica anterior enseña formulaciones farmacéuticas que contienen un compuesto antihiper glucémico y derivados de tiazolidinodiona, la presente invención proporciona numerosos beneficios sobre las enseñanzas de la técnica anterior que se describirán a continuación.

5 Es un objeto de la presente invención proporcionar una forma farmacéutica que comprende un primer fármaco activo, que se formula para proporcionar una administración de liberación controlada o sostenida. El primer fármaco activo es un compuesto antihiper glucémico específico. La presente invención proporciona además un segundo fármaco activo que es un derivado de tiazolidinodiona específico. La novedosa forma farmacéutica descrita en el presente documento proporciona la administración de un primer y un segundo fármacos activos de tal manera que la biodisponibilidad de cualquier fármaco no está disminuida por la presencia de alimento.

15 Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar una forma farmacéutica, como se ha descrito anteriormente, que comprende la administración de un primer fármaco activo como una formulación de liberación controlada o sostenida para un compuesto antihiper glucémico específico, donde dicho mecanismo de liberación controlada o sostenida no está regulado por un polímero en expansión, junto con la administración de un segundo fármaco activo mediante liberación inmediata que comprende un derivado de tiazolidinodiona específico.

20 Es también un objeto adicional de la presente invención proporcionar una forma farmacéutica como se ha descrito anteriormente, que comprende administrar un primer fármaco activo como una formulación de liberación controlada o sostenida de un compuesto antihiper glucémico específico junto con la administración de un segundo fármaco activo mediante liberación inmediata que comprende un derivado de tiazolidinodiona específico que puede proporcionar niveles terapéuticos continuos y no pulsantes de dicho fármaco antihiper glucémico a un animal o ser humano que necesita dicho tratamiento durante un periodo de ocho horas a veinticuatro horas.

25 Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar una forma farmacéutica que comprende administrar un primer fármaco activo como una formulación de liberación controlada o sostenida de un compuesto antihiper glucémico junto con la administración de un segundo fármaco activo mediante liberación inmediata que comprende un derivado de tiazolidinodiona específico que consigue niveles punta en plasma del compuesto antihiper glucémico aproximadamente 8-12 horas después de la administración y niveles punta en plasma del derivado de tiazolidinodiona aproximadamente 1-4 horas después de la dosificación.

30 Es también un objeto de la presente invención proporcionar una forma farmacéutica que comprende un primer fármaco activo como un comprimido con un núcleo farmacéutico de liberación controlada o sostenida que tiene solo un núcleo osmótico homogéneo donde el componente del núcleo osmótico puede prepararse usando técnicas de compresión de comprimidos ordinarias.

35 Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar una forma farmacéutica que comprende la administración de un primer fármaco activo como una formulación de liberación controlada o sostenida de un compuesto antihiper glucémico específico junto con la administración de un segundo fármaco activo mediante la liberación inmediata que comprende un derivado de tiazolidinodiona específico que obtiene niveles punta en plasma del compuesto antihiper glucémico aproximadamente 8-12 horas después de la administración y niveles punta en plasma del derivado de tiazolidinodiona aproximadamente 1-12 horas después de la dosificación.

#### 40 Sumario de la invención

45 La presente invención se refiere a una forma farmacéutica como se define por la reivindicación 1, que comprende un primer fármaco activo, un fármaco antihiper glucémico junto con un segundo fármaco activo, un derivado de tiazolidinodiona. De forma más específica, la presente invención se refiere a una forma de dosificación oral que comprende un primer fármaco activo que comprende un clorhidrato de biguanida metformina junto con un segundo fármaco activo que comprende un derivado de tiazolidinodiona específico.

50 Los anteriores objetivos se cumplen mediante una forma farmacéutica que comprende un primer y un segundo fármaco activo, donde el primer fármaco activo se formula como un comprimido de liberación controlada, preferentemente un comprimido osmótico, con o sin un polímero gelificante o de expansión. El segundo principio activo puede ser parte del núcleo de liberación controlada o puede preferentemente combinarse con el núcleo de liberación controlada de manera que proporcione una liberación inmediata del segundo principio activo. Por ejemplo, el segundo principio activo puede aplicarse a un núcleo de liberación controlada revestido o sin revestir.

55 En una realización, el segundo fármaco activo, que puede ser el derivado de tiazolidinodiona específico, se proporciona como una formulación de liberación inmediata en la forma farmacéutica mientras que el componente antihiper glucémico se proporciona como una formulación de liberación controlada en la forma farmacéutica. Esta porción de liberación inmediata de la formulación proporciona niveles punta en plasma ( $T_{max}$ ) de 1-4 horas del derivado de tiazolidinodiona, mientras que la porción de liberación controlada de la formulación puede proporcionar niveles punta en plasma ( $T_{max}$ ) de 8-12 horas del componente antihiper glucémico.

60

65

Preferentemente, la forma de dosificación de acuerdo con la invención sujeto puede administrarse una vez al día, preferentemente con o después de una comida, y lo más preferente con o después de la cena. La forma farmacéutica sujeto puede proporcionar niveles terapéuticos del fármaco a lo largo del día, obteniéndose niveles punta en plasma ( $T_{max}$ ) entre 8-12 horas después de la administración.

5

### Descripción detallada de la invención

La invención sujeto se refiere a una formulación farmacéutica o forma farmacéutica que comprende un primer fármaco activo que comprende un fármaco antihiperoglucémico junto con un segundo fármaco activo que comprende un derivado de tiazilidinodiona. El fármaco antihiperoglucémico es clorhidrato de metformina. El fármaco antihiperoglucémico se administra en una manera de liberación controlada desde el núcleo de un comprimido, preferentemente un núcleo de comprimido osmótico con o sin un polímero gelificante o de hinchado. El núcleo de comprimido debe incluir el fármaco antihiperoglucémico y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización de la presente invención, el núcleo del comprimido incluye el fármaco antihiperoglucémico, un agente aglutinante y un potenciador de la absorción, y el núcleo del comprimido está preferentemente revestido con un revestimiento polimérico para formar una membrana semipermeable alrededor del comprimido y perforado para crear una vía de paso en cada lado de la membrana. El segundo fármaco activo comprende un derivado de tiazilidinodiona, y se aplica preferentemente a la membrana del núcleo del comprimido y proporciona una liberación inmediata de dicho derivado de tiazilidinodiona.

10

15

20

El término, fármacos antihiperoglucémicos como se usa en esta memoria descriptiva, se refiere a fármacos que son útiles en el control o la gestión de la diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNDI). Los fármacos antihiperoglucémicos incluyen las biguanidas tales como metformina, fenformina o buformina o similares, y sus sales, isómeros o derivados farmacéuticamente aceptables. La presente invención se dirige al clorhidrato de metformina.

25

El término derivado de tiazilidinodiona como se usa en esta memoria descriptiva se refiere a fármacos que son útiles para controlar o gestionar DMNDI. Estos incluyen, pero no se limitan a, troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona, ciglitazona o similares, y sus sales, isómeros o derivados farmacéuticamente aceptables. La presente invención se dirige al clorhidrato de pioglitazona.

30

El término agente aglutinante se refiere a cualquier aglutinante farmacéuticamente aceptable convencionalmente conocido tal como polivinil pirrolidona, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, etilcelulosa, polimetacrilato, alcohol polivinílico, ceras y similares, Se pueden usar también las mezclas de los agentes de unión anteriormente mencionados. Los agentes de unión preferidos son materiales solubles en agua tales como polivinil pirrolidona que tienen un peso molecular promedio de 25.000 a 3.000.000. El agente aglutinante puede comprender aproximadamente alrededor de 0,1 a aproximadamente 40 % del peso total del núcleo y preferentemente aproximadamente 3 % a aproximadamente 15 % del peso total del núcleo.

35

En una realización preferida, el núcleo puede comprender opcionalmente un potenciador de la absorción. El potenciador de la absorción puede ser cualquier tipo de potenciador de la absorción comúnmente conocido en la técnica tal como un ácido graso, un tensioactivo, un agente quelante, una sal biliar o sus mezclas. Los ejemplos de algunos potenciadores de la absorción preferidos son ácidos grasos tales como ácido cáprico, ácido oleico y sus monoglicéridos, tensioactivos tales como lauril sulfato, taurocolato de sodio y polisorbato 80, agentes quelantes tales como ácido cítrico, ácido fítico, ácido etilendiamina tetraacético (EDTA) y ácido etilenglicol-bis( $\beta$ -aminoetil éter)-N,N,N,N-tetraacético (EGTA). El núcleo puede comprender aproximadamente de 0 a aproximadamente 20 % del potenciador de la absorción basándose en el peso total del núcleo y lo más preferentemente 2 % a aproximadamente 10 % del peso total del núcleo.

40

45

En una realización de la presente invención, que no emplea un polímero gelificante o de hinchazón, el núcleo de la presente invención se forma preferentemente granulando un fármaco antihiperoglucémico con un agente aglutinante y comprimiendo los gránulos con la adición de un lubricante y un potenciador de la absorción para formar un comprimido. El núcleo puede formarse también mediante granulación en seco de los ingredientes del núcleo pasándolos a través de un compactador de rodillo y comprimiendo los gránulos con la adición de un lubricante en los comprimidos. Puede emplearse también la compresión directa para el empastillado. Se conocen en la técnica otros procedimientos de granulación comúnmente conocidos. Adicionalmente, pueden emplearse también otros excipientes tales como lubricantes, pigmentos o colorantes en la formulación de la invención sujeto.

50

55

El término polímero gelificante o de hinchazón se refiere a polímeros que gelifican, se hinchan o expanden en presencia de agua o fluidos biológicos. Los ejemplos representativos de polímeros gelificantes o de hinchazón son hidroxipropilmetilcelulosa de elevado peso molecular (tales como METHOCEL® K100M, que está comercialmente disponible de Dow Chemical) y óxidos de polietileno de elevado peso molecular (tales como POLYOX WSR 301, WSR 303 o WSR COAGULANT). Se describen otros polímeros gelificantes o de hinchazón en la Patente de los estados unidos N° 4.522.625 (que se incorpora en el presente documento por referencia).

60

El núcleo formado tal como se describe en el presente documento se recubre con una membrana semipermeable, preferentemente un revestimiento polimérico semipermeable. La membrana semipermeable es permeable al paso

65

de fluidos externos tales como agua o fluidos biológicos acuosos y es impermeable al paso del fármaco antihiper glucémico en el núcleo. Los materiales que son útiles en la formación de la membrana semipermeable son etilcelulosa, ésteres de celulosa, diésteres de celulosa, triésteres de celulosa, éteres de celulosa, éster-éter de celulosa, acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, acetato propionato de celulosa, y acetato butirato de celulosa. Se describen otros polímeros adecuados en las patentes de los EE.UU. N<sup>os</sup> 3.845.770; 3.916.899; 4.008.719; 4.036.228 y 4.612.008 (que se incorporan en el presente documento por referencia). El material de membrana semipermeable más preferido es acetato de celulosa que comprende un contenido de acetilo de 39,3 a 40,3 y está comercialmente disponible de Eastman Fine Chemicals.

En una realización alternativa, la membrana semipermeable puede incluir uno de los polímeros anteriormente descritos y un agente potenciador del flujo. El agente potenciador del flujo puede aumentar el volumen del fluido incluido en el núcleo para permitir que se dispense sustancialmente toda la forma farmacéutica del agente antihiper glucémico a través de la vía de paso y/o de la membrana porosa. El agente potenciador del flujo puede ser material soluble en agua o un material entérico. Los ejemplos de los materiales preferidos que son útiles como potenciadores del flujo son cloruro de sodio, cloruro de potasio, sacarosa, sorbitos, manitol, polietilenglicol (PEG), propilenglicol, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, alcoholes polivinílicos, copolímeros de ácido metacrílico, poloxámeros (tales como LUTROL F68, LUTROL F127, LUTROL F108, que está comercialmente disponibles de BASF) y sus mezclas. Un potenciador del flujo preferido es PEG 400.

El potenciador del flujo puede ser también un fármaco que es soluble en agua tal como metformina o sus sales farmacéuticamente aceptables, o el potenciador del flujo puede ser un fármaco que es soluble en las condiciones intestinales. Si el potenciador del flujo es un fármaco, la presente forma farmacéutica tiene la ventaja añadida de proporcionar una liberación inmediata del fármaco, que se ha seleccionado como potenciador del flujo.

El agente potenciador del flujo comprende de aproximadamente 0 a aproximadamente 40 % del peso total del revestimiento, lo más preferente de 2 % a aproximadamente 20 % en peso del peso total del revestimiento. El agente potenciador se disuelve o lixivia desde la membrana semipermeable para formar lechos filtrantes en la membrana semipermeable que permiten que el fluido penetre en el núcleo y disuelva el principio activo.

La membrana semipermeable puede formarse también utilizando un excipiente comúnmente conocido tal como un plastificante. Algunos plastificantes comúnmente conocidos incluyen adipato, azelato, enzoato, citrato, estearato, isoebucato, sebacato, citrato de trietilo, citrato de n-butilo, citrato de tri-n-butilo, ésteres de ácido cítrico, y los descritos en la Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Vol. 10 (1969), publicada por John Wiley & Sons. Los plastificantes preferidos son triacetina, monoglicérido acetilado, aceite de olivo, aceite de oliva, aceite de sésamo, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethyl, glicerina sorbitol, oxalato de dietilo, malato de dietilo, fumarato de dietilo, succinato de dibutilo, malonato de dietilo, ftalato de dioctilo, sebacato de dibutilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, tributirato de glicerol y similares. Dependiendo del plastificante concreto, se pueden usar cantidades de aproximadamente 0 a aproximadamente 25 %, y preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 % del plastificante basándose en el peso total del revestimiento.

Generalmente, el revestimiento de la membrana alrededor del núcleo comprenderá entre aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % y preferentemente aproximadamente 2 % a aproximadamente 3 % basándose en el peso total del núcleo y el revestimiento.

La membrana de revestimiento que rodea el núcleo comprende además una vía de paso que permitirá la liberación controlada del fármaco desde el núcleo. Tal como se usa en el presente documento, el término vía de paso incluye una apertura, orificio, agujero, área debilitada o un elemento erosionable tal como un tapón de gelatina que se erosiona para formar una vía de paso osmótica para la liberación del fármaco antihiper glucémico desde la forma farmacéutica. Son bien conocidas las vías de paso utilizadas de acuerdo con la invención sujeto y se describen en las Patentes de los EE.UU. N<sup>os</sup> 3.845.770; 3.916.899; 4.034.758; 4.077.407; 4.783.337 y 5.071.607.

Independiente del antihiper glucémico se incluye un segundo fármaco activo, clorhidrato de pioglitazona. Este segundo fármaco activo puede formularse para proporcionar una liberación inmediata del clorhidrato de pioglitazona. En una realización de la presente invención, se aplica clorhidrato de pioglitazona en forma de una capa a un núcleo de liberación controlada o sostenida que comprende el fármaco antihiper glucémico como una capa que utiliza un aglutinante y otros excipientes farmacéuticos convencionales tales como potenciadores de la absorción, tensioactivos, plastificantes, agentes antiespumantes y combinaciones de los anteriores. Puede estar presente un potenciador de la absorción en la capa del derivado de tiazilidinodiona en una cantidad de hasta aproximadamente un 30 % en p/p en comparación con el peso del derivado de tiazilidinodiona. Puede estar presente un agente aglutinante en una cantidad de hasta un 150 % en p/p del derivado de tiazilidinodiona. Puede incorporarse una segunda formulación de un fármaco activo en una forma farmacéutica individual mediante revestimiento sobre la membrana semipermeable de la forma farmacéutica mediante métodos convencionales.

Quando el derivado de tiazolidinodiona está revestido sobre una membrana semipermeable de un núcleo de comprimido osmótico, el revestimiento de tiazolidinodiona se aplica desde una solución o suspensión de revestimiento que emplea una mezcla de un disolvente acuoso y orgánico. Los disolventes orgánicos usuales incluyen acetona, alcohol isopropílico, metanol y etanol. Si se emplea una mezcla de disolventes acuosos y orgánicos, la relación del agua al disolvente orgánico debe variar desde 98:2 a 2:98, preferentemente 50:50 a 2:98. Si se emplea un sistema de disolvente mixto, la cantidad de aglutinante requerida para el revestimiento del derivado de tiazolidinodiona sobre la membrana semipermeable puede ser reducida. Se han obtenido, por ejemplo, revestimientos satisfactorios a partir de un sistema disolvente mixto donde la relación del aglutinante al derivado de tiazolidinodiona es de 1:9 a 1:11. Aunque se pueden obtener revestimientos aceptables cuando se aplica el revestimiento de tiazolidinodiona directamente a la membrana semipermeable, una solución preferida es revestir en primer lugar la membrana semipermeable con un revestimiento de precintado para la aplicación del revestimiento de tiazolidinodiona. Tal como se usa en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, un revestimiento de precintado es un revestimiento que no contiene un ingrediente farmacéutico activo y que se dispersa o disuelve rápidamente en agua.

La solución o suspensión de revestimiento de tiazolidinodiona puede contener también un tensioactivo y un agente formador de poros. Un agente formador de poros es preferentemente un material soluble en agua tal como cloruro de sodio, cloruro de potasio, sacarosa, sorbitol, manitol, polietilenglicol (PEG), propilenglicol, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, alcoholes polivinílicos, copolímeros de ácido metacrílico, poloxámeros (tales como LUTROL F68, LUTROL F127, LUTROL F108 que están comercialmente disponibles de BASF) y sus mezclas.

En una realización alternativa, la forma de dosificación de la presente invención puede comprender también una cantidad de liberación inmediata eficaz del fármaco antihiper glucémico. La cantidad del fármaco de liberación inmediata eficaz del fármaco antihiper glucémico puede revestirse sobre la membrana semipermeable de la forma farmacéutica o puede incorporarse en la membrana semipermeable.

Además, se pueden usar diversos diluyentes, excipientes, lubricantes, colorantes, pigmentos, dispersantes, etc, que se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (1995), para optimizar las anteriores formulaciones relacionadas de la invención sujeto.

Las biguanidas, tales como metformina, se administran comúnmente en formas farmacéuticas que contienen 500 mg, 750 mg, 850 mg, y 1000 mg. Derivados de tiazolidinodiona, por ejemplo, pioglitazona, se administran comúnmente en formas farmacéuticas que contienen 15 mg, 30 mg y 45 mg. La presente invención se dirige a la combinación terapéutica anteriormente relacionada.

Una realización preferida de la forma de dosificación tendrá la siguiente composición:

PRIMER FÁRMACO ACTIVO

<u>Núcleo:</u>	Cantidad (% de núcleo)	
fármaco	50-98 %	(75-95 % preferido)
aglutinante	0,1-40 %	(3-15 % preferido)
potenciador de la absorción	0-20 %	(2-10 % preferido)
lubricante	0-5 %	(0,5-1 % preferido)
<u>Revestimiento</u>	Cantidad (% de revestimiento)	
Polímero semipermeable	50-99 %	(75-95 % preferido)
potenciador del flujo	0-40 %	(2-20 % preferido)
plastificante	0-25 %	(2-15 % preferido)
<u>SEGUNDO FÁRMACO ACTIVO</u>	Cantidad (% de la forma farmacéutica total)	
fármaco	0,1-20 %	(1-10 % preferido)
aglutinante	0,1-30 %	(1-15 % preferido)
tensioactivo	0-20 %	(0,1-15 % preferido)
formador de poros	0-25 %	(0,1-15 % preferido)
polímero (opcional)	0-30 %	(0,1-20 % preferido)

Las formas farmacéuticas preparadas de acuerdo con la presente invención presentan el siguiente perfil de disolución cuando se ensayan en un equipo USP de Tipo 2 a 75 rpm en 900 ml de fluido intestinal estimulado

(tampón fosfato a pH 7,5) y a 37 °C:

Liberación del primer fármaco activo		
Tiempo (horas)	% liberación	
2	0-25 %	(0-15 % preferido)
4	10-45 %	(20-40 % preferido)
8	30-90 %	(45-90 % preferido)
12	NIA 50 %	(NIA 60 % preferido)
16	NIA 60 %	(NIA 70 % preferido)
20	NIA 70 %	(NIA 80 % preferido)

NIA = NO INFERIOR A

5

Liberación del segundo fármaco activo		
Tiempo (horas)	% liberación	
0,5	NIA 60 %	(NIA 75 % preferido)

### Ejemplos

Se proporcionan los siguientes por medio solo de ejemplo y no se pretende que sean limitantes.

10

#### Ejemplo 1

Se preparó un comprimido de liberación controlada que contenía 850 mg de metformina HCl y 15 mg de pioglitazona de la siguiente forma:

15

Primer fármaco activo	
I. Núcleo	(% composición del núcleo)
Metformina HCl	90,54 %
Povidona K-30 <sup>1</sup> , USP	4,38 %
Fosfato de sodio tribásico	4,58 %
Estearato de magnesio	0,5

<sup>1</sup>peso molecular aproximado = 50.000; viscosidad dinámica (solución al 10 % p/v a 20°C) = 5,5-8,5 m Pa s.

#### (a) Granulación

20 El clorhidrato de metformina se desaglomeró haciéndolo pasar a través de un tamiz de malla 40 y se recogió en un recipiente limpio revestido de polietileno. La povidona, K-30, y fosfato de sodio tribásico se disolvieron en agua purificada. A continuación se añadió la metformina HCl desaglomerada a un granulador de lecho fluidizado con pulverizador en la parte superior y se granuló pulverizando la solución aglutinante de povidona y fosfato de sodio tribásico en las siguientes condiciones: temperatura de entrada del aire de 50-70 °C: presión de atomización del aire de 1-3 bares (100-300 kPa) y una velocidad de pulverización de 10-100 ml/min.

25

Tras agotarse la solución aglutinante, los gránulos se secan en el granulador hasta que la pérdida durante el secado es de menos del 2 %. Los gránulos secos se pasan a través de un equipo de molienda comil equipado con el equivalente de un tamiz de malla 18.

30

#### (b) Empastillado

35 El estearato de magnesio se hizo pasar a través de un tamiz de acero inoxidable de malla 40 y se mezcla con los gránulos de metformina HCl durante aproximadamente cinco (5) minutos. Tras mezclar, los gránulos se comprimen en una prensa rotatoria ajustada con punzones cóncavos normalizados redondos de 15/32" (38,1/81,3 cm) (punzón inferior plano, punzón superior con un peine de indentación de aproximadamente 1 mm).

35

Como se ha indicado anteriormente, el orificio puede formarse por cualquier medio comúnmente empleado en la industria farmacéutica.

40

(c) Revestimiento de precintado (opcional)

El comprimido del núcleo se puede revestir para su precintado con un material de tipo Opadry u otro material soluble en agua adecuado disolviendo en primer lugar el material opadry, preferentemente Opadry Clear, en agua purificada. La solución Opadry se pulverizó a continuación sobre el comprimido del núcleo utilizando una cesta del revestidor en las siguientes condiciones: temperatura del aire de escape de 38-42 °C.: presión de atomización de 28-40 psi (193,05-275,8 kPa) y una tasa de pulverización de 10-15 ml/min. El comprimido del núcleo se revistió con una solución de precintado hasta que se obtuvo un nivel de revestimiento teórico de aproximadamente 2-4 %.

II <u>Membrana semipermeable</u>	(% composición de membrana)
Acetato de celulosa (398-10) <sup>2</sup>	85 %
Triacetina	5 %
PEG 400	10 %
<hr/>	
<sup>2</sup> contenido en acetilo 39,3-40,3 %	

(a) Procedimiento de revestimiento de membrana semipermeable

El acetato de celulosa se disolvió en acetona agitando a la vez con un homogeneizador. Se añadieron polietilenglicol 400 y triacetina a la solución de acetato de celulosa y se agitaron hasta que se obtuvo una solución transparente. La solución transparente del revestimiento se pulverizó a continuación sobre los comprimidos revestidos con el precinto en un revestidor de lecho fluidizado empleando las siguientes condiciones: temperatura del producto de 16-22 °C; presión de atomización de aproximadamente 3 bares (300 kPa) y una tasa de pulverización de 120-150 ml/min. El comprimido del núcleo precintado se revistió hasta que se obtuvo un nivel de revestimiento de aproximadamente el 3 %.

III. <u>Aplicación de una capa al segundo fármaco activo</u>	(% composición del segundo componente)
Pioglitazona HCl	43,5 %
Tween 80	2,0 %
Hidroxipropil metilcelulosa	54,5 %

Se disolvieron Tween 80 e hidroxipropil metilcelulosa en agua purificada. A continuación se dispersó la pioglitazona HCl en esta solución. La suspensión resultante se pulverizó a continuación sobre los comprimidos anteriormente descritos.

**Ejemplo 2**

Se preparó un comprimido de liberación controlada que contenía 850 mg de Metformina HCl y 15 mg de pioglitazona de la siguiente forma:

I. Núcleo	<u>Primer fármaco activo</u> (% composición del núcleo)
Metformina HCl	88,555 %
Povidona K-90 <sup>3</sup> , USP	6,368 %
Laurilsulfato de sodio	4,577 %
Estearato de magnesio	0,5 %
<hr/>	
<sup>3</sup> peso molecular aproximado = 1.000.000, viscosidad dinámica (solución al 10 % p/v a 20°C) = 300-700 m Pa s.	

(a) Granulación

Metformina HCl y el lauril sulfato de sodio se desaglomeraron haciéndolos pasar a través de un tamiz de malla 40 y se recogieron en un recipiente limpio revestido de polietileno. La povidona, K-90, se disolvió en agua purificada. Se añadieron a continuación Metformina HCl desaglomerado y lauril sulfato de sodio a un granulador de lecho fluidizado con pulverizador en la parte superior y se granularon mediante pulverización con la solución aglutinante de povidona en las siguientes condiciones: temperatura de entrada del aire de 50-70 °C, presión de atomización del aire de 1-3 bares (100-300 kPa) y una tasa de pulverización de 10-100 ml/min.

Tras agotar la solución aglutinante, se secaron los gránulos en el granulador hasta que la pérdida en secado es menor de un 2 %. Los gránulos secos se pasaron a través de un equipo de molienda comil equipado con el equivalente de un tamiz de malla 18.

(b) Empastillado

El estearato de magnesio se hizo pasar a través de un tamiz de acero inoxidable de malla 40 y se mezcló con gránulos de metformina HCl durante aproximadamente (5) minutos. Tras el mezclado, los gránulos se comprimieron en una prensa rotatoria ajustada con punzones cóncavos normalizados redondos de 15/32" (38,1/81,3 cm) (punzón

inferior plano, punzón superior con un peine de indentación de aproximadamente 1 mm).

Tal como se ha indicado anteriormente, el orificio puede formarse mediante cualquier medio comúnmente empleado en la industria farmacéutica.

5

(c) Revestimiento de precintado (opcional)

El comprimido del núcleo se puede revestir para su precintado con un material de tipo Opadry u otro material soluble en agua adecuado disolviendo en primer lugar el material Opadry, preferentemente Opadry Clear en agua purificada. La solución Opadry se pulverizó a continuación sobre el comprimido del núcleo en las siguientes condiciones: temperatura del aire de escape de 38-42 °C; presión de atomización de 28-40 psi (193,05-275,8 kPa) y tasa de pulverización de 10-15 ml/min. El comprimido del núcleo se revistió con la solución de precintado hasta que se obtuvo un nivel de revestimiento teórico de aproximadamente un 2 %.

10

<u>II Membrana semipermeable</u>	(% composición de membrana)
Acetato de celulosa (398-10) <sup>4</sup>	85 %
Triacetina	5 %
PEG 400	10 %
<sup>4</sup> contenido en acetilo 39,3--40,3 %	

15

(a) Procedimiento de revestimiento de membrana semipermeable

Se disolvió acetato de celulosa en acetona agitando a la vez con un homogeneizador. Se añadieron polietilenglicol 400 y triacetina a la solución de acetato de celulosa y se agitaron. A continuación se pulverizó la solución de revestimiento sobre los comprimidos revestidos con precinto en un revestidor de lecho fluidizado que empleaba las siguientes condiciones: temperatura del producto de 16-22 °C; presión de atomización de aproximadamente 3 bares (300 kPa) y tasa de pulverización de 120-150 ml/min. El comprimido del núcleo precintado se revistió hasta que se obtuvo un nivel de revestimiento teórico de aproximadamente un 3 %.

20

<u>III. Aplicación de una capa al segundo fármaco activo</u>	(% composición del segundo componente)
Pioglitazona HCl	43,5 %
Tween 80	2,0 %
Hidroxipropil metilcelulosa	54,5 %

25

Se disolvieron Tween 80 e hidroxipropil metilcelulosa en agua purificada. A continuación se dispersó HCl de pioglitazona en esta solución. Se pulverizó a continuación la suspensión resultante sobre los comprimidos anteriormente descritos.

### 30 **Ejemplo 3**

Se preparó como sigue un comprimido de liberación controlada que contenía 500 mg de Metformina HCl y 15 mg de pioglitazona:

35

I. Primer fármaco activo

Se preparó un comprimido osmótico de 500 mg tal como se ha descrito en el Ejemplo 2 anterior excepto que se usó una copa de compuesto durante el empastillado. El comprimido osmótico de 500 mg tiene la siguiente composición:

<b>NÚCLEO</b>	
Metformina HCl	500 mg/comprimido
Povidona K-90, USP	35,96 mg/comprimido
Laurilsulfato de sodio, NF	25,84 mg/comprimido
Estearato de magnesio, NF	2,82 mg/comprimido
<b>REVESTIMIENTO DE PRECINTADO</b>	
Opadry Clear (YS-1-7006)	23,53 mg/comprimido
<b>REVESTIMIENTO SR</b>	
Acetato de celulosa, 398-10, NF	23,56 mg/comprimido
Triacetina, USP	1,39 mg/comprimido
Polietilenglicol 400, NF	2,77 mg/comprimido
Peso total	615,87 mg/comprimido

40

II. Aplicación de una segunda capa de fármaco activo

Se aplicó una cantidad de liberación inmediata de HCl de pioglitazona al comprimido de 500 mg con núcleo de metformina HCl preparado en la etapa I. El comprimido final tiene la siguiente composición:

45

Comprimido osmótico de Metformina HCl	615,87 mg/comprimido
Revestimiento de pioglitazona	
Pioglitazona HCl	16,53 mg/comprimido
Tween 80	2,0 mg/comprimido
Polyplasdone XL	15,0 mg/comprimido
Opadry Clear (YS-1-7006)	8,47 mg/comprimido
Revestimiento de color	
Opadry White	10,0 mg/comprimido
Revestimiento de abrillantado	
Cera de candelilla en polvo	2,0 mg/comprimido

5 Se aplicó directamente el revestimiento de pioglitazona a comprimidos osmóticos de 500 mg de Metformina HCl. Se preparó el revestimiento de pioglitazona disolviendo 0,252 kg de Opadry Clear, 0,269 kg de Poliplasdone XL y 0,036 kg de Tween 80 en 9,908 kg de agua purificada utilizando un homogeneizador. Una vez que se disolvieron estos ingredientes, se dispersaron 0,296 kg de HCl de pioglitazona en la solución y se homogeneizaron. A continuación se aplicó directamente la dispersión homogeneizada a los comprimidos osmóticos de 500 mg de Metformina HCl utilizando un revestidor de cesta O'Hara Labcoat de 24" (60,96 cm) con las siguientes condiciones:

Tasa de pulverización	15-27 ml/min
Temperatura de salida	42-47 °C
Presión en la boquilla	25 psi (172,4 kPa)
Velocidad de la cesta	5-9 rpm
Caudal del aire de entrada	300-400 CFM.

10 Tras aplicar el revestimiento de pioglitazona al núcleo del comprimido osmótico de 500 mg de metformina HCl, se aplicó un revestimiento estético o de color Opadry White al comprimido revestido de pioglitazona. El revestimiento de color se preparó dispersando 0,179 kg de Opadry White en 1,791 kg de agua purificada. La suspensión de Opadry White se aplicó al comprimido revestido con pioglitazona utilizando un revestidor de cesta O'Hara Labcoat de 24" (60,96 cm) en las siguientes condiciones:

15	Tasa de pulverización	20-35 ml/min
	Temperatura de salida	35-45°C
	Presión en la boquilla	25 psi (172,4 kPa)
	Velocidad de la cesta	9 rpm
	Caudal del aire de entrada	390-500 CFM

Una vez que se ha aplicado el revestimiento de color, se pulieron los comprimidos utilizando 0,036 kg de polvo de cera de candelilla.

#### 20 **Ejemplo 4**

Se preparó un comprimido de liberación controlada que contenía 500 mg de Metformina HCl y 15 mg de pioglitazona de la siguiente forma:

#### 25 I. Primer fármaco activo

Se preparó un comprimido osmótico de 500 mg tal como se ha descrito en el Ejemplo 2 anterior excepto que se usó una copa de compuesto durante el empastillado. El comprimido osmótico de 500 mg tiene la siguiente composición.

<b>NÚCLEO</b>	
Metformina HCl	500 mg/comprimido
Povidona K-90, USP	35,96 mg/comprimido
Laurilsulfato de sodio, NF	25,84 mg/comprimido
Estearato de magnesio, NF	2,82 mg/comprimido
<b>REVESTIMIENTO DE PRECINTADO</b>	
Opadry Clear (YS-1-7006)	23,53 mg/comprimido
<b>REVESTIMIENTO DE LA MEMBRANA SEMIPERMEABLE</b>	
Acetato de celulosa, 398-10, NF	23,56 mg/comprimido
Triacetina, USP	1,39 mg/comprimido
Polietilenglicol 400, NF	2,77 mg/comprimido
Peso total	615,87 mg/comprimido

30

#### II. Aplicación de la capa de segundo fármaco activo

Se aplicó una cantidad de liberación inmediata de HCl de pioglitazona al comprimido osmótico de 500 mg revestido con un precinto de metformina HCl preparado en la Etapa I. El comprimido final tiene la siguiente composición.

Comprimido osmótico de Metformina HCl	615,87 mg/comprimido
Revestimiento de precintado	
Opadry Clear (YS-1-7006)	13,8 mg/comprimido
Revestimiento de pioglitazona	
Pioglitazona HCl	16,53 mg/comprimido
Tween 80	2,0 mg/comprimido
Cloruro sódico	4,27 mg/comprimido
Opadry Clear (YS-1-7006)	2,0 mg/comprimido
Revestimiento de color	
Opadry White	8,10 mg/comprimido
Revestimiento de abrillantado	
Cera de candelilla	0,20 mg/comprimido

- 5 Se preparó solución de revestimiento de precintado disolviendo 0,258 kg de Opadry Clear en 2,576 kg de agua purificada y se pulverizó la solución sobre aproximadamente 12,088 kg de núcleos de comprimidos de 500 mg de Metformina HCl revestidos con acetato de celulosa utilizando un revestidor de cesta Ohara Labcoat III de 24" (60,96 cm). Se aplicó el revestimiento de precintado a los comprimidos osmóticos de 500 mg de Metformina HCl en las siguientes condiciones:

Tasa de pulverización	20-35 ml/min
Temperatura de salida	35-45°C
Presión en la boquilla	25 psi (172,4 kPa)
Velocidad de la cesta	9 rpm
Caudal del aire de entrada	390-500 CFM

- 10 Se aplicó el revestimiento de pioglitazona a los comprimidos osmóticos de 500 mg de Metformina HCl. Se preparó el revestimiento de pioglitazona disolviendo 0,040 kg de Opadry Clear, 0,085 kg de cloruro de sodio y 0,040 kg de Tween 80 en 4,915 kg de agua purificada utilizando un homogeneizador. Una vez que se disolvieron estos ingredientes, se dispersaron 0,328 kg de HCl de pioglitazona en la solución y se homogeneizaron. A continuación se aplicó la dispersión homogeneizada a los comprimidos osmóticos de 500 mg de Metformina HCl utilizando un revestidor de cesta Ohara Labcoat III de 24" (60,96 cm) con las siguientes condiciones:

Tasa de pulverización	10-30 ml/min
Temperatura de salida	35-45°C
Presión en la boquilla	20-40 psi (137,9-275,8 kPa)
Presión de aire modelo	20-40 psi (137,9-275,8 kPa)
Velocidad de la cesta	8-12 rpm
Caudal del aire de entrada	250-450 CFM

- 20 Una vez que se ha aplicado el revestimiento de pioglitazona a los comprimidos osmóticos de 500 mg de Metformina HCl revestidos con precinto, se aplicó un revestimiento estético o de color de Opadry White al comprimido revestido con pioglitazona. Se preparó el revestimiento de color dispersando 0,159 kg de Opadry White en 1,585 kg de agua purificada. Se aplicó la suspensión de Opadry White al comprimido revestido con pioglitazona utilizando condiciones similares a las descritas anteriormente para la aplicación del revestimiento de precintado. Una vez que se aplicó el revestimiento de color, se pulieron los comprimidos utilizando 0,004 kg de polvo de cera candelilla.

## 25 Ejemplo 5

Se preparó un comprimido de liberación controlada que contenía 1000 mg de Metformina HCl y 30 mg de pioglitazona de la siguiente forma:

### 30 I. Primer fármaco activo

Se preparó un comprimido osmótico de 1000 mg como se ha descrito en el Ejemplo 2 anterior. El comprimido osmótico de 1000 mg tiene la siguiente composición:

<b>NÚCLEO</b>	
Metformina HCl	1000 mg/comprimido
Povidona K-90, USP	78,86 mg/comprimido
Laurilsulfato de sodio, NF	51,69 mg/comprimido
Esterato de magnesio, NF	5,66 mg/comprimido
<b>REVESTIMIENTO DE PRECINTADO</b>	
Opadry Clear (YS-1-7006)	47,05 mg/comprimido
<b>REVESTIMIENTO DE LA MEMBRANA SEMIPERMEABLE</b>	
Acetato de celulosa, 398-10, NF	15,77 mg/comprimido

Triacetina, USP	0,92 mg/comprimido
Polietilenglicol 400, NF	1,85 mg/comprimido
Peso total	1201,0 mg/comprimido

II. Segundo fármaco activo

5 Se aplicó una cantidad de liberación inmediata de HCl de pioglitazona a los comprimidos de 100 mg de Metformina HCl preparados en la etapa I. El comprimido final tiene la siguiente composición:

Comprimido osmótico de Metformina HCl	1201,0mg/comprimido
Revestimiento de precintado	
Opadry Clear (YS-1-7006)	16,0 mg/comprimido
Revestimiento de pioglitazona	
Pioglitazona HCl	33,06 mg/comprimido
Cloruro sódico	4,27 mg/comprimido
Opadry Clear (YS-1-7006)	3,0 mg/comprimido
Revestimiento de color	
Opadry II White	20,27 mg/comprimido
Revestimiento de abrillantado	
Cera de candelilla en polvo	0,40 mg/comprimido

10 Se preparó el revestimiento de precintado dispersando 0,174 kg de Opadry Clear en 3,478 kg de etanol y mezclando la dispersión durante 15 minutos. A continuación se pulverizó la dispersión sobre aproximadamente 13,174 kg de comprimidos de 1000 mg de Metformina HCl revestidos con acetato de celulosa utilizando un revestidor de cesta O'Hara Labcoat de 24" (60,96 cm). Se aplicó el revestimiento de precintado a los comprimidos osmóticos con las siguientes condiciones:

Tasa de pulverización	10-30 ml/min
Temperatura de salida	35-45°C
Presión de atomización del aire	20-40 psi (137,9-275,8 kPa)
Velocidad de la cesta	6-12 rpm
Presión de aire modelo	20-40 psi (137,9-275,8 kPa)
Caudal del aire de entrada	250-450 CFM

15 A continuación se aplicó el revestimiento de pioglitazona a los comprimidos osmóticos de 1000 mg de Metformina HCl revestidos con precinto. Se preparó el revestimiento de pioglitazona disolviendo 0,036 kg de Opadry Clear y 0,046 kg de cloruro de sodio en 5,344 kg de etanol utilizando un homogeneizador. Una vez que se dispersaron los ingredientes, se dispersaron 0,359 kg de HCl de pioglitazona en la solución y se homogeneizaron. A continuación se aplicó la dispersión homogeneizada a los comprimidos de 1000 mg de Metformina HCl revestido con precinto, revestidos con acetato de celulosa utilizando un revestidor de cesta O'Hara Labcoat de 24" (60,96 cm) con las siguientes condiciones:

Tasa de pulverización	10-30 ml/min
Temperatura de salida	35-45°C
Presión de atomización del aire	20-40 psi (137,9-275,8 kPa)
Velocidad de la cesta	6-12 rpm
Presión de aire modelo	20-40 psi (137,9-275,8 kPa)
Caudal del aire de entrada	250-450 CFM

25 Una vez que se había aplicado el revestimiento de pioglitazona, se aplicó un revestimiento estético o de color de Opadry White II a los comprimidos revestidos de pioglitazona. El revestimiento de color se preparó dispersando 0,220 kg de Opadry White II en 4,407 kg de etanol. Se aplicó a continuación la suspensión de Opadry White II a los comprimidos revestidos de HCl de pioglitazona utilizando un revestidor de cesta O'Hara Labcoat III de 24" (60,96 cm) utilizando condiciones similares a las descritas anteriormente para el revestimiento de precintado. Una vez que se aplicó el revestimiento de color, se pulieron los comprimidos utilizando 0,004 kg de polvo de cera candelilla.

30 **Ejemplo 6**

35 Se preparó de la siguiente forma un comprimido de liberación controlada que contenía 1000 mg de metformina HCl y 30 mg de pioglitazona:

I. Primer fármaco activo

40 Se preparó un comprimido osmótico de 1000 mg como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 2. El comprimido osmótico de 1000 mg tiene la siguiente composición:

<b>NÚCLEO</b>	
Metformina HCl	1000 mg/comprimido
Povidona K-90, USP	78,0 mg/comprimido
Laurilsulfato de sodio, NF	51,69 mg/comprimido
Estearato de magnesio, NF	5,65 mg/comprimido
<b>REVESTIMIENTO DE PRECINTADO</b>	
Opadry Clear (YS-1-7006)	47,05 mg/comprimido
<b>REVESTIMIENTO DE LA MEMBRANA SEMIPERMEABLE</b>	
Acetato de celulosa, 398-10, NF	15,77 mg/comprimido
Triacetina, USP	0,92 mg/comprimido
Polietilenglicol 400, NF	1,85 mg/comprimido
Peso total	1201,0 mg/comprimido

II. Segundo fármaco activo

5 Una cantidad de liberación inmediata de pioglitazona HCl se aplicó a los comprimidos de 1000 mg de metformina HCl recubiertos con acetato de celulosa preparados en la etapa I. El comprimido final tiene la siguiente composición:

Comprimido osmótico de Metformina HCl	1201,0 mg/comprimido
Revestimiento de precintado	
Opadry Clear (YS-1-7006)	21,0 mg/comprimido
Revestimiento de pioglitazona	
Pioglitazona HCl	33,06 mg/comprimido
Cloruro sódico	5,0 mg/comprimido
Opadry Clear (YS-1-7006)	3,7 mg/comprimido
Revestimiento de color	
Opadry II White (YS-22-7719)	21,54 mg/comprimido
Revestimiento de abrillantado	
Cera de candelilla en polvo	0,40 mg/comprimido

10 El revestimiento de precintado se aplicó al comprimido osmótico de 1000 mg de metformina HCl. El revestimiento de precintado se preparó dispersando 0,229 kg de Opadry Clear en 4,573 kg de alcohol USP y mezclando la dispersión durante 15 minutos. A continuación, la dispersión se pulverizó sobre aproximadamente 13,08 kg de núcleos de comprimidos de 1000 mg de metformina HCl usando un equipo de revestimiento en cesta Ohara Labcoat III de 24" (61 cm) con la punta de la boquilla ajustada a 4±2" (16,16±5,1 desde la parte superior del lecho estático y con las siguientes condiciones:

Tasa de pulverización	25 ± 10 ml/pistola/min
Temperatura de salida	25 °C ± 5 °C
Presión de atomización del aire	10-40 psi (137,9-275,8 kPa)
Velocidad de la cesta	4-9 rpm
Caudal del aire de entrada	200±100 CFM
Presión de aire modelo	10-40 psi (137,9-275,8 kPa)

15 La dispersión del revestimiento de precintado se agita continuamente hasta que se consume durante el proceso de revestimiento.

20 El revestimiento de pioglitazona se aplica a continuación a los comprimidos osmóticos de metformina HCl de 1000 mg con el revestimiento de precintado. El revestimiento de pioglitazona se prepara mezclando 4,434 kg de alcohol USP y 1,250 kg de agua purificada y dispersando lentamente 0,040 kg de Opadry Clear en la mezcla disolvente. Una vez se ha dispersado el Opadry Clear, se homogeniza durante aproximadamente 10 minutos. Una vez se ha homogenizado la dispersión de Opadry Clear, 0,054 kg de cloruro de sodio se añade a la dispersión y se homogeniza durante aproximadamente 2 minutos. Tras homogeneizar el cloruro de sodio, 0,360 kg de pioglitazona HCl se dispersaron lentamente en la mezcla de disolventes y a continuación se homogeneizó durante aproximadamente 10 minutos. Tras homogeneizar la pioglitazona HCl, se retiró el homogeneizador del recipiente de mezclado y se sustituyó por un mezclador de aire y se mezcló durante 15 minutos más. La suspensión de pioglitazona se agitó hasta la suspensión se consume durante el proceso de revestimiento. La suspensión de pioglitazona HCl se aplicó a los núcleos de comprimido osmótico de 1000 mg con revestimiento de precintado usando un equipo de revestimiento en cesta Ohara Labcoat III de 24" (61 cm) con la punta de la boquilla ajustada a 4±2" (16,16±5,1 desde la parte superior del lecho estático con las siguientes condiciones:

Tasa de pulverización	25 ± 10 ml/pistola/min
Temperatura de salida	25 °C ± 5 °C
Presión de atomización	10-40 psi (137,9-275,8 kPa)
Velocidad de la cesta	4-9 rpm
Presión de aire modelo	10-40 psi (137,9-275,8 kPa)

## ES 2 529 180 T3

Caudal del aire de entrada 200±100 CFM

5 Una vez se ha aplicado el revestimiento de pioglitazona a los comprimidos osmóticos de metformina HCl de 1000 mg con el revestimiento de precinto, se aplica un revestimiento estético de Opadry II White al comprimido de pioglitazona recubierto. El revestimiento estético se prepara dispersando 0,235 kg de Opadry II White (Y-22-7719) en 4,691 kg de alcohol USP y mezclando la dispersión durante 1 hora. La dispersión de Opadry II White se pulveriza a continuación sobre los comprimidos recubiertos con pioglitazona HCl usando un equipo de revestimiento en cesta Ohara Labcoat III de 24" (61 cm) con la punta de la boquilla ajustada a 4±2" (16,16±5,1 desde la parte superior del lecho estático y con las siguientes condiciones:

Tasa de pulverización	25 ± 10 ml/pistola/min
Temperatura de salida	25 °C ± 5 °C
Presión de atomización del aire	10-40 psi (137,9-275,8 kPa)
Velocidad de la cesta	4-9 rpm
Caudal del aire de entrada	200±100 CFM
Presión de aire modelo	10-40 psi (137,9-275,8 kPa)

10

La dispersión del revestimiento de color se agita continuamente hasta que la dispersión se consume durante el proceso de revestimiento.

15

Tras consumir la suspensión de revestimiento estético, los comprimidos se secaron en la cesta de revestimiento durante aproximadamente 5 minutos con una velocidad de cesta de aproximadamente 2-8 rpm y una temperatura de salida de 25 °C ± 5 °C. Tras secar los comprimidos, se apagó el aire de salida y la velocidad de la cesta se ajustó a aproximadamente 3-4 rpm y se pulverizaron sobre los comprimidos 0,004 kg de cera de candelilla en polvo que se había hecho pasar por un tamiz de malla 60. Después de que los comprimidos hubieran rodado sobre la cera durante aproximadamente 5 minutos, se encendió el aire de salida y los comprimidos se hicieron rodar durante 10 minutos más.

20

El comprimido pulido final muestra el siguiente perfil de disolución de pioglitazona HCl cuando se somete a ensayo en un equipo USP de tipo 1 a 100 rpm en una solución tampón de pH 2,0 HCl-KCl 0,3 M:

Tiempo	% Pioglitazona liberada
10 min.	42 %
20 min	79 %
30 min	95 %
45 min	102 %

25

Aunque algunas realizaciones preferidas y alternativas de la invención se han definido con el fin de describir la invención, las personas expertas en la materia pueden discernir modificaciones de las realizaciones descritas. Por consiguiente, las reivindicaciones adjuntas están previstas para cubrir todas las realizaciones de la invención y modificaciones de las mismas que no se separen del alcance de la invención.

30

## REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica que tiene un primer y un segundo fármaco activo, comprendiendo dicha forma farmacéutica:

- 5 (A) un comprimido de liberación osmótica que comprende:
- (i) un núcleo que comprende:
- 10 (a) 50-98 % en peso del núcleo de clorhidrato de metformina;  
 (b) 0,1-40 % en peso del núcleo de un agente aglutinante;  
 (c) 0-20 % en peso del núcleo de un potenciador de la absorción; y  
 (d) 0-5 % en peso del núcleo de un lubricante;
- 15 (ii) opcionalmente un primer revestimiento de precintado que rodea al núcleo; y  
 (iii) una membrana semipermeable que comprende:
- 20 a. 50-99 % en peso de la membrana semipermeable de un polímero;  
 b. 0-40 % en peso de la membrana semipermeable de un potenciador del flujo y  
 c. 0-99 % en peso de la membrana semipermeable de un plastificante, teniendo dicha membrana al menos un paso en su interior para la liberación del clorhidrato de metformina;
- (B) opcionalmente, un revestimiento de precinto secundario aplicado al comprimido de liberación controlada; y  
 (C) un revestimiento que contiene clorhidrato de pioglitazona de liberación inmediata donde el revestimiento que  
 25 contiene clorhidrato de pioglitazona de liberación inmediata comprende:
- (i) 0,1-20 % en función del peso total del comprimido de clorhidrato de pioglitazona;  
 (ii) 0,1-30 % en función del peso total del comprimido de un aglutinante;  
 (iii) 0-25 % en función del peso total del comprimido de un formador de poros; y  
 30 (iv) 0-20 % en función del peso total del comprimido de un tensioactivo; y

donde el revestimiento que contiene clorhidrato de pioglitazona de liberación inmediata se aplica sobre la membrana semipermeable (iii) o el segundo revestimiento de precinto (B) revestido sobre la membrana semipermeable (iii), usando una mezcla de disolventes que comprende agua y un disolvente orgánico y donde la forma farmacéutica proporciona un T<sub>máx</sub> de 8-12 horas para el clorhidrato de metformina y una T<sub>máx</sub> de 1-4 horas para el clorhidrato de pioglitazona.

2. La forma farmacéutica de la reivindicación 1 donde dicho núcleo está sustancialmente exento de cualquier polímero gelificante o expansor.

3. Un comprimido farmacéutico compuesto por (a) un núcleo; (b) un revestimiento de sellado primario; (c) un revestimiento de clorhidrato de pioglitazona de liberación inmediata; y (d) opcionalmente un revestimiento estético donde:

- 45 el núcleo (a) consiste en:
- (i) una mezcla comprimida de:
- 50 (I) 50-98 % de clorhidrato de metformina;  
 (II) 0,1-40 % de un agente aglutinante;  
 (III) 0-20 % de un potenciador de la absorción; y  
 (IV) 0-5 % de un lubricante;
- (ii) opcionalmente un revestimiento de precintado secundario que rodea la mezcla comprimida; y  
 55 (iii) una membrana semipermeable que consiste esencialmente de:
- (I) 50-99 % de un polímero seleccionado entre el grupo que consiste de etilcelulosa, ésteres de celulosa, diésteres de celulosa, triésteres de celulosa, éteres de celulosa, éster-éter de celulosa, acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, acetato propionato de celulosa y acetato butirato de celulosa;  
 60 (II) 0-40 % de un potenciador del flujo; y  
 (III) 0-25 % de un plastificante, teniendo dicha membrana al menos un paso en su interior para la liberación de la metformina;

65 el revestimiento de precintado primario (b) se aplica a la membrana semipermeable (iii), no contiene principio activo farmacéutico y se dispersa rápidamente en el agua;

el revestimiento de clorhidrato de pioglitazona de liberación inmediata (c) consiste de:

- 5 (i) 0,1-20 % en función del peso total del comprimido de clorhidrato de pioglitazona;  
 (ii) 0,1-30 % en función del peso total del comprimido de un aglutinante;  
 (iii) 0-25 % en función del peso total del comprimido de un formador de poros; y  
 (iv) 0-20 % en función del peso total del comprimido de un tensioactivo;

10 donde el revestimiento de clorhidrato de pioglitazona de liberación inmediata (c) se aplica al revestimiento de precintado primario (b) que se ha aplicado a la membrana semipermeable (a)(III) del núcleo (a); el comprimido proporciona una T<sub>máx</sub> de 8-12 horas para la metformina y una T<sub>máx</sub> de 1-4 horas para el clorhidrato de pioglitazona:

15 el comprimido muestra el siguiente perfil de disolución de clorhidrato de metformina cuando se somete a ensayo en un equipo USP de tipo 2 a 75 rpm en 900 ml de fluido intestinal simulado (pH 7,5 tampón fosfato) y a 37 °C:

- 20 0-15 % del clorhidrato de metformina se libera al cabo de dos horas;  
 20-40 % del clorhidrato de metformina se libera al cabo de cuatro horas;  
 45-90 % de clorhidrato de metformina se libera al cabo de ocho horas; y  
 no menos del 60 % del clorhidrato de metformina se libera al cabo de doce horas; y

donde no menos del 75 % del clorhidrato de pioglitazona se libera al cabo de 0,5 horas cuando se somete a ensayo en un equipo USP de tipo 2 a 75 rpm en 900 ml de fluido intestinal simulado y a 37 °C.

25 4. El comprimido de la reivindicación 3 donde el revestimiento de clorhidrato de pioglitazona de liberación inmediata se aplica al revestimiento de precintado primario usando una mezcla disolvente de agua y un disolvente orgánico.

5. El comprimido de la reivindicación 3 donde la mezcla comprimida del núcleo consiste en:

- 30 (I) 75-95 % de clorhidrato de metformina;  
 (II) 3-15 % de un agente aglutinante;  
 (III) 2-10 % de un potenciador de la absorción; y  
 (IV) 0,5-1 % de un lubricante.

35 6. El comprimido de la reivindicación 3 o 4, donde el polímero de la membrana semipermeable es acetato de celulosa.

40 7. La forma farmacéutica de la reivindicación 1 donde el revestimiento del elemento (c) se aplica con una relación de agua a disolvente orgánico de 50:50 a 2:98 y la relación de aglutinante a clorhidrato de pioglitazona es de 1:9 a 1:11.

8. La forma farmacéutica de la reivindicación 7 donde el disolvente orgánico es acetona, alcohol isopropílico, metanol o etanol.

45 9. El comprimido de la reivindicación 4 donde el revestimiento del elemento (c) se aplica con una relación de agua a disolvente orgánico de 50:50 a 2:98 y la relación de aglutinante a clorhidrato de pioglitazona es de 1:9 a 1:11.

10. El comprimido de la reivindicación 9 donde el disolvente orgánico es acetona, alcohol isopropílico, metanol o etanol.