

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 722**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/52** (2006.01)

**A61K 31/155** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 47/10** (2006.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2005 E 05733390 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 1755568**

54 Título: **Formulación de liberación controlada para la administración oral de metformina**

30 Prioridad:

**01.04.2004 KR 2004022527**

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

**08.10.2015**

73 Titular/es:

**HANMI PHARM. CO., LTD. (100.0%)  
893-5 Hajeo-ri, Paltan-myeon Hwaseong-gun  
Kyungki-do 445-910, KR**

72 Inventor/es:

**WOO, JONG SOO y  
KIM, YOUNG HUN**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

ES 2 547 722 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Formulación de liberación controlada para la administración oral de metformina

### Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una formulación de liberación controlada para la administración oral de metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

### Antecedentes de la invención

10 La metformina es un medicamento oral diseñado para ayudar a controlar niveles de azúcar en sangre elevados en diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) activando el receptor de glucosa en el hígado. Induce pérdida de peso, reduce el nivel de triglicéridos en sangre y lipoproteínas de baja densidad (LDL), y aumenta las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en el paciente diabético. Por tanto, puede usarse como fármaco primario para DMNID.

15 Actualmente la metformina se comercializa en forma de un clorhidrato como comprimidos GLUCOPHAGE® (Bristol-Myers Squibb Company) y su dosificación diaria se determina individualmente basándose tanto en la eficacia como en la tolerancia, mientras no se exceda la dosis máxima recomendada de 2.550 mg al día. Los efectos secundarios de la metformina son pérdida de apetito, distensión abdominal, náuseas y diarrea mientras que pocas veces puede aparecer erupción cutánea o urticaria. Estos efectos secundarios pueden evitarse reduciendo la dosis mínima y/o de mantenimiento, o administrando una formulación de liberación controlada.

20 Las formulaciones de liberación controlada existentes de metformina se basan en el uso de polímeros o control de la liberación mediante presión osmótica. Por ejemplo, el documento WO 99/47128 da a conocer un sistema de liberación controlada de dos fases basado en polímeros tales como etilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio e hidroxipropilmetilcelulosa con un medicamento altamente soluble en agua; el documento WO 02/36100 da a conocer un método para controlar la liberación de un medicamento a través del uso de un recubrimiento de liberación controlada perforado; y la patente estadounidense n.º 3.952.741 enseña un dispositivo osmótico que comprende una membrana semipermeable.

25 Sin embargo, las formulaciones de liberación controlada existentes tienen el problema de altos costes de producción y/o patrones de liberación no satisfactorios.

Por tanto, ha habido una necesidad continua de desarrollar una formulación de liberación controlada económica de metformina, que pueda mantener la eficacia del fármaco mediante liberación uniforme a lo largo de un periodo prescrito.

### Sumario de la invención

30 Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar una formulación de liberación controlada de metformina, que pueda mantener una liberación uniforme de metformina durante un largo periodo de tiempo y que pueda prepararse fácilmente.

35 Según un aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación de liberación controlada para administración oral de metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que comprende metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como principio farmacéuticamente activo; una combinación de un poli(óxido de etileno) y goma xantana como portador para liberación controlada; y un aditivo farmacéuticamente aceptable.

### Breve descripción de los dibujos

40 Los objetos anteriores y otros y las características de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción de la invención tomada conjuntamente con los siguientes dibujos adjuntos, que muestran respectivamente:

Figura 1: Perfiles de liberación *in vitro* de comprimidos de liberación controlada preparados en los ejemplos 1 a 4 de la presente invención, y una formulación comparativa (comprimido de liberación controlada GLUCOPHAGE® XR, Bristol-Myers Squibb Company);

45 Figura 2: Perfiles de liberación *in vitro* de los comprimidos de liberación controlada preparados en los ejemplos 5 a 8 de la presente invención, y una formulación comparativa (comprimido de liberación controlada GLUCOPHAGE® XR);

Figura 3: Perfiles de liberación *in vitro* de los comprimidos de liberación controlada preparados en los ejemplos 9 a 12 de la presente invención, y una formulación comparativa (comprimido de liberación controlada GLUCOPHAGE® XR);

50 Figura 4: Perfiles de liberación *in vitro* de los comprimidos de liberación controlada preparados en el ejemplo 2, y los ejemplos comparativos 1 y 2;

Figura 5: Perfiles de liberación *in vitro* del comprimido de liberación controlada preparado en el ejemplo 12 de la presente invención en función de la velocidad de rotación del orificio de liberación; y

Figura 6: Perfiles de liberación *in vitro* de una formulación comparativa (comprimido de liberación controlada GLUCOPHAGE® XR) en función de la velocidad de rotación del orificio de liberación.

## 5 Descripción detallada de la invención

La formulación de liberación controlada para la administración oral de metformina puede lograrse mezclando una sal de metformina adecuada con un polímero hidrófilo para formar partículas sólidas. Empleando un polímero hidrófilo homólogo y/o heterólogo, las partículas pueden dispersarse para formular un comprimido sometido a compresión o una cápsula empaquetada.

10 Cada componente de dicha formulación se describe en detalle tal como sigue:

### (1) Principio farmacéuticamente activo

El principio activo de la formulación de liberación controlada de la presente invención es metformina o su sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un clorhidrato, succinato o fumarato.

### (2) Portador para liberación controlada

15 El portador para liberación controlada de la presente invención es una combinación de un poli(óxido de etileno) y una goma natural. El poli(óxido de etileno) puede elegirse de los que tienen un peso molecular promedio de entre 100.000 y 7.000.000, o también puede usarse una mezcla de dos o más poli(óxidos de etileno) con pesos moleculares diferentes.

La goma natural de la presente invención se refiere a goma xantana.

20 Según la presente invención, la razón en peso del principio activo:el portador para liberación controlada puede oscilar entre 1:0,01 y 1:1, y preferiblemente, entre 1:0,1 y 1:0,95.

### (3) Aditivo farmacéuticamente aceptable

25 Los componentes que pueden complementar la formulación para liberación controlada incluyen aditivos farmacéuticos aceptables para una formulación sólida para administración oral tales como portadores diluyentes neutralizados, aglutinantes y lubricantes.

El portador diluyente neutralizado de la presente invención puede ser lactosa, dextrina, almidón, celulosa microcristalizada, fosfato de potasio monobásico, carbonato de calcio, sacarido o dióxido de silicio, y similares, que pueden contener aditivos convencionales en el campo farmacéutico usados en formulaciones sólidas para administración oral.

30 Los aglutinantes de la presente invención pueden ser polivinilpirrolidona o gelatina. También pueden incluirse otros aditivos convencionales en el campo farmacéutico que se aplican a una formulación sólida para administración oral.

Los lubricantes de la presente invención pueden ser una sal de zinc o magnesio de ácido esteárico y similares, que puede contener aditivos convencionales en el campo farmacéutico usados en formulaciones sólidas para administración oral.

35 Según la presente invención, la razón en peso del principio activo:los aditivos farmacéuticamente aceptables puede oscilar entre 1:0,001 y 1:0,3, preferiblemente, entre 1:0,01 y 1:0,1.

40 Con el fin de tener un control más delicado de la liberación del principio activo, puede usarse adicionalmente un agente de control de la liberación selectiva tal como una cera o una mezcla de poli(acetato de vinilo)/polivinilpirrolidona, que ayuda al portador para liberación controlada a manifestar su propiedad de gel *in vivo*, como componente opcional en la formulación de la presente invención.

La razón en peso del principio activo:dicho agente de control de la liberación selectiva puede oscilar preferiblemente entre 1:0 y 1:0,9, mientras que la razón de peso total de la formulación:el agente puede oscilar preferiblemente entre 1:0 y 1:0,7.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar adicionalmente la presente invención sin limitar su alcance.

## 45 Ejemplos: Preparación de comprimido de liberación controlada de metformina

### Ejemplo 1

Se filtraron cada uno de 500 g de metformina-HCl (Hwail Pharm. Co., Ltd), 80 g de poli(óxido de etileno) (Polyox® WSR Agglutinant, peso molecular 5.000.000, Union Carbide) y 100 g de goma xantana (Cpkelco) a través de una

- 5 malla n.º 30 y se mezclaron entre sí. Se colocó la mezcla en una mezcladora de alta velocidad (SPG-2, Fujipaudal), y se añadió a la mezcladora una disolución de aglutinante constituida por 20 g de polivinilpirrolidona (Kollidon® K-90, BASF) disuelta en agua destilada, seguido por mezclado a una velocidad de 100~1.000 rpm durante 3 min para obtener gránulos. Se secaron los gránulos y se filtraron a través de una malla n.º 30. Después de eso, se añadieron a los gránulos 200 g de una mezcla de poli(acetato de vinilo)/polivinilpirrolidona (Kollidon SR, BASF), 80 g de cera (Compritol® 888 ATO, Gattefosse) y 10 g de dióxido de silicio y se mezclaron durante 30 min. Finalmente, se añadieron a la mezcla 10 g de polvo de estearato de magnesio, se mezcló durante 3 min, y se comprimió para obtener un comprimido que tenía la composición de la tabla 1.

Tabla 1

Componentes		Contenido (% en peso)
Parte de formación de gránulos	Metformina · HCl	50
	Poli(óxido de etileno) (Polyox® WSR, P.M. 5.000.000)	8
	Goma xantana	10
	Polivinilpirrolidona	2
Parte de mezcla	Mezcla de poli(acetato de vinilo)/polivinilpirrolidona	20
	Cera	8
	Dióxido de silicio	1
	Estearato de magnesio	1
Total		100

10 Ejemplos 2 a 5

Se prepararon comprimidos que tenían las composiciones enumeradas en las tablas 2 a 5 repitiendo el procedimiento del ejemplo 1 excepto por el uso de goma xantana (Cpkelco) en la parte de mezcla o el uso de poli(óxidos de etileno) que tenían pesos moleculares diferentes. Además, el aglutinante, polivinilpirrolidona también se excluyó de la parte de formación de gránulos en estos ejemplos.

15 Tabla 2: Composición de un comprimido del ejemplo 2

Componentes		Contenido (% en peso)
Parte de formación de gránulos	Metformina · HCl	50
	Poli(óxido de etileno) (Polyox® WSR, P.M. 5.000.000)	5
Parte de mezcla	Mezcla de poli(acetato de vinilo)/polivinilpirrolidona	20
	Cera	13
	Goma xantana	10
	Dióxido de silicio	1
	Estearato de magnesio	1
Total		100

Tabla 3: Composición de un comprimido del ejemplo 3

Componentes		Contenido (% en peso)
Parte de formación de gránulos	Metformina · HCl	50
	Poli(óxido de etileno) (Polyox® WSR, P.M. 100.000)	5
Parte de mezcla	Mezcla de poli(acetato de vinilo)/polivinilpirrolidona	20
	Cera	13
	Goma xantana	10
	Dióxido de silicio	1
	Estearato de magnesio	1
Total		100

Tabla 4: Composición de un comprimido del ejemplo 4

Componentes		Contenido (% en peso)
Parte de formación de gránulos	Metformina · HCl	50
	Poli(óxido de etileno) (Polyox® WSR, P.M. 900.000)	5
Parte de mezcla	Mezcla de poli(acetato de vinilo)/polivinilpirrolidona	20
	Cera	13
	Goma xantana	10
	Dióxido de silicio	1
	Estearato de magnesio	1

## ES 2 547 722 T3

Total	100
-------	-----

Tabla 5: Composición de un comprimido del ejemplo 5

Componentes		Contenido (% en peso)
Parte de formación de gránulos	Metformina · HCl	50
	Poli(óxido de etileno) (Polyox <sup>®</sup> WSR, P.M. 5.000.000)	10
Parte de mezcla	Mezcla de poli(acetato de vinilo)/polivinilpirrolidona	20
	Cera	8
	Goma xantana	10
	Dióxido de silicio	1
	Estearato de magnesio	1
Total		100

### Ejemplo 6

Se preparó un comprimido que tenía la composición mostrada en la tabla 6 repitiendo el procedimiento del ejemplo 1 excepto porque no se usó el aglutinante, polivinilpirrolidona.

5 Tabla 6

Componentes		Contenido (% en peso)
Parte de formación de gránulos	Metformina · HCl	50
	Poli(óxido de etileno) (Polyox <sup>®</sup> WSR, P.M. 5.000.000)	10
	Goma xantana	10
Parte de mezcla	Mezcla de poli(acetato de vinilo)/polivinilpirrolidona	20
	Cera	8
	Dióxido de silicio	1
	Estearato de magnesio	1
Total		100

### Ejemplo 7

Se preparó un comprimido que tenía la composición mostrada en la tabla 7 repitiendo el procedimiento del ejemplo 1 excepto por el uso de alcohol isopropílico en lugar de agua destilada durante la etapa de formación de gránulos.

Tabla 7

Componentes		Contenido (% en peso)
Parte de formación de gránulos	Metformina · HCl	50
	Poli(óxido de etileno) (Polyox <sup>®</sup> WSR, P.M. 5.000.000)	8
	Goma xantana	10
	Polivinilpirrolidona	2
Parte de mezcla	Mezcla de poli(acetato de vinilo)/polivinilpirrolidona	20
	Cera	8
	Dióxido de silicio	1
	Estearato de magnesio	1
Total		100

10 Ejemplos 8 a 10

Se prepararon comprimidos que tenían las composiciones mostradas en las tablas 8 a 10 repitiendo el procedimiento del ejemplo 1 excepto por el uso de una mezcla de agua destilada/alcohol isopropílico (1:1 (v/v)) en lugar de agua destilada durante la etapa de formación de gránulos y sin usar cera.

Tabla 8: Composición de un comprimido del ejemplo 8

Componentes		Contenido (% en peso)
Parte de formación de gránulos	Metformina · HCl	50
	Poli(óxido de etileno) (Polyox <sup>®</sup> WSR, P.M. 5.000.000)	8
	Goma xantana	10
	Polivinilpirrolidona	2
Parte de mezcla	Mezcla de poli(acetato de vinilo)/polivinilpirrolidona	28
	Dióxido de silicio	1

## ES 2 547 722 T3

	Estearato de magnesio	1
	Total	100

Tabla 9: Composición de un comprimido del ejemplo 9

Componentes		Contenido (% en peso)
Parte de formación de gránulos	Metformina · HCl	50
	Poli(óxido de etileno) (Polyox <sup>®</sup> WSR, P.M. 5.000.000)	16
	Goma xantana	10
	Polivinilpirrolidona	2
Parte de mezcla	Mezcla de poli(acetato de vinilo)/polivinilpirrolidona	20
	Dióxido de silicio	1
	Estearato de magnesio	1
Total		100

Tabla 10: Composición de un comprimido del ejemplo 10

Componentes		Contenido (% en peso)
Parte de formación de gránulos	Metformina · HCl	50
	Poli(óxido de etileno) (Polyox <sup>®</sup> WSR, P.M. 5.000.000)	8
	Goma xantana	18
	Polivinilpirrolidona	2
Parte de mezcla	Mezcla de poli(acetato de vinilo)/polivinilpirrolidona	20
	Dióxido de silicio	1
	Estearato de magnesio	1
Total		100

### Ejemplo 11

- 5 Se preparó un comprimido que tenía la composición mostrada en la tabla 11 repitiendo el procedimiento del ejemplo 1 excepto por el uso de una mezcla de agua destilada/alcohol isopropílico (1:1 (v/v)) durante la etapa de formación de gránulos así como el uso de goma xantana (Cpkelco) y goma de semilla de algarrobo (Sigma) en la parte de mezcla al mismo tiempo que no se usaba la cera.

Tabla 11

Componentes		Contenido (% en peso)
Parte de formación de gránulos	Metformina · HCl	50
	Poli(óxido de etileno) (Polyox <sup>®</sup> WSR, P.M. 5.000.000)	10
	Polivinilpirrolidona	2
Parte de mezcla	Mezcla de poli(acetato de vinilo)/polivinilpirrolidona	20
	Goma xantana	10
	Goma de semilla de algarrobo	6
	Dióxido de silicio	1
	Estearato de magnesio	1
Total		100

### Ejemplo 12

- 10 Se preparó un comprimido que tenía la composición enumerada en la tabla 12 repitiendo el procedimiento del ejemplo 11 excepto porque no se usó la mezcla de poli(acetato de vinilo)/polivinilpirrolidona.

Tabla 12

Componentes		Contenido (% en peso)
Parte de formación de gránulos	Metformina · HCl	50
	Poli(óxido de etileno) (Polyox <sup>®</sup> WSR, P.M. 5.000.000)	10
	Polivinilpirrolidona	2
Parte de mezcla	Goma xantana	21
	Goma de semilla de algarrobo	15
	Dióxido de silicio	1
	Estearato de magnesio	1
Total		100

### Ejemplo comparativo 1

Se preparó el comprimido que tenía la composición enumerada en la tabla 13 repitiendo el procedimiento del ejemplo 2 excepto porque no se usó poli(óxido de etileno) durante la formación de gránulos.

Tabla 13

Componentes		Contenido (% en peso)
Parte de formación de gránulos	Metformina · HCl	52,6
Parte de mezcla	Mezcla de poli(acetato de vinilo)/polivinilpirrolidona	21,1
	Cera	13,7
	Goma xantana	10,5
	Dióxido de silicio	1,1
	Estearato de magnesio	1
Total		100

Ejemplo comparativo 2

- 5 Se preparó un comprimido que tenía la composición enumerada en la tabla 14 repitiendo el procedimiento del ejemplo 2 excepto porque no se usó goma xantana.

Tabla 14

Componentes		Contenido (% en peso)
Parte de formación de gránulos	Metformina · HCl	55,6
	Poli(óxido de etileno) (Polyox <sup>®</sup> WSR, P.M. 5.000.000)	5,6
Parte de mezcla	Mezcla de poli(acetato de vinilo)/polivinilpirrolidona	22,2
	Cera	14,4
	Dióxido de silicio	1,1
	Estearato de magnesio	1,1
	Total	100

Ejemplo de prueba 1: Prueba de liberación *in vitro*

- 10 Los comprimidos preparados en los ejemplos 1 a 12 y el comprimido de liberación controlada GLUCOPHAGE<sup>®</sup> XR (Bristol-Myers Squibb Company) como formulación comparativa se sometieron a una prueba de liberación *in vitro* según el método de prueba de liberación descrito en la farmacopea coreana (el método de paletas) para comparar los efectos de goma natural y poli(óxido de etileno) como portadores para liberación controlada sobre la velocidad de liberación. Se midieron los patrones de liberación de metformina·HCl de cada uno de los comprimidos en las siguientes condiciones.
- 15 - Sistema de prueba de liberación: Erweka DT 80
- Disolución de liberación: El 2º método de prueba de disgregación descrito en la farmacopea coreana (fluido gástrico artificial)
- Temperatura de la disolución de liberación: 37 ± 0,5°C
- Cantidad de disolución de liberación: 900 ml
- 20 - Velocidad de rotación: 50 rpm
- Tiempo de recogida de muestras: Se recogieron alícuotas de la disolución de liberación a 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 10 h, se filtraron a través de una membrana de 0,45 µm y se usaron como muestras de prueba. Tras tomar muestras de la disolución de liberación, se rellenó el sistema de prueba de liberación con una cantidad igual de disolución de liberación nueva.
- 25 - Método de análisis: Se midieron las absorbancias de las muestras y una disolución patrón a 233 nm empleando agua destilada como referencia para calcular las razones de liberación correspondientes.
- Cálculo de la cantidad liberada: Cantidad de liberación acumulada

30 Tal como puede observarse a partir de las figuras 1 a 3, la velocidad de liberación se vuelve más lenta a medida que aumenta la cantidad de poli(óxido de etileno) o la goma natural. Especialmente, el comprimido del ejemplo 14 libera el fármaco de manera continua en un patrón de liberación similar al de la formulación comparativa.

Ejemplo de prueba 2: Prueba de liberación *in vitro*

Se realizaron pruebas de liberación *in vitro* repitiendo el método del ejemplo de prueba 1, excepto por el uso de los comprimidos preparados en el ejemplo 2, y los ejemplos comparativos 1 y 2.

5 Tal como puede observarse a partir de la figura 4, los comprimidos de los ejemplos comparativos 1 y 2, que contienen goma natural o poli(óxido de etileno) solo como portador para liberación controlada muestran liberaciones del fármaco en gran cantidad en la fase inicial.

Ejemplo de prueba 3: Prueba de liberación *in vitro*

Se realizaron pruebas de liberación *in vitro* para el comprimido preparado en el ejemplo 12 y la formulación comparativa repitiendo el método del ejemplo de prueba 1, excepto por el cambio de la velocidad de rotación a 100 rpm y 150 rpm.

10 Tal como puede observarse a partir de las figuras 5 y 6, el comprimido del ejemplo 12 presenta un patrón de liberación en estado estacionario igual al de la formulación comparativa, sin liberación en gran cantidad inicial del fármaco incluso a una alta velocidad de rotación.

15 Aunque la invención se ha descrito con respecto a las realizaciones específicas anteriores, debe reconocerse que pueden hacerse diversas modificaciones y cambios y también se encuentran dentro del alcance de la invención tal como se define por las reivindicaciones que siguen.

**REIVINDICACIONES**

1. Formulación de liberación controlada para administración oral de metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que comprende metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como principio activo; una combinación de un poli(óxido de etileno) y goma xantana como portador para liberación controlada; y un aditivo farmacéuticamente aceptable, en la que la razón en peso de metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:portador oscila entre 1:0,01 y 1:1.  
5
2. Formulación de liberación controlada de la reivindicación 1, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de metformina es clorhidrato de metformina, succinato de metformina o fumarato de metformina.
3. Formulación de liberación controlada de la reivindicación 1, en la que el poli(óxido de etileno) tiene un peso molecular promedio en el intervalo de 100.000 a 7.000.000.  
10

Fig. 1

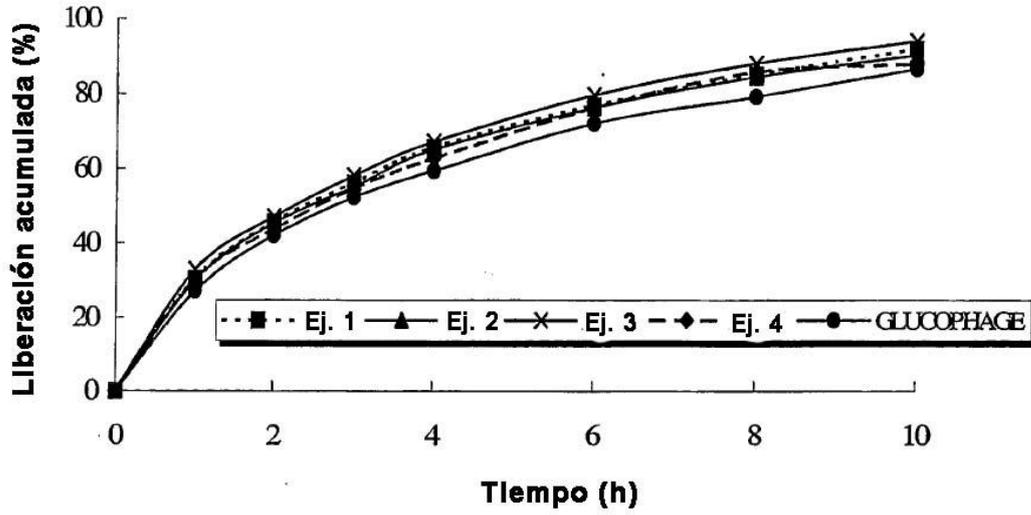


Fig. 2

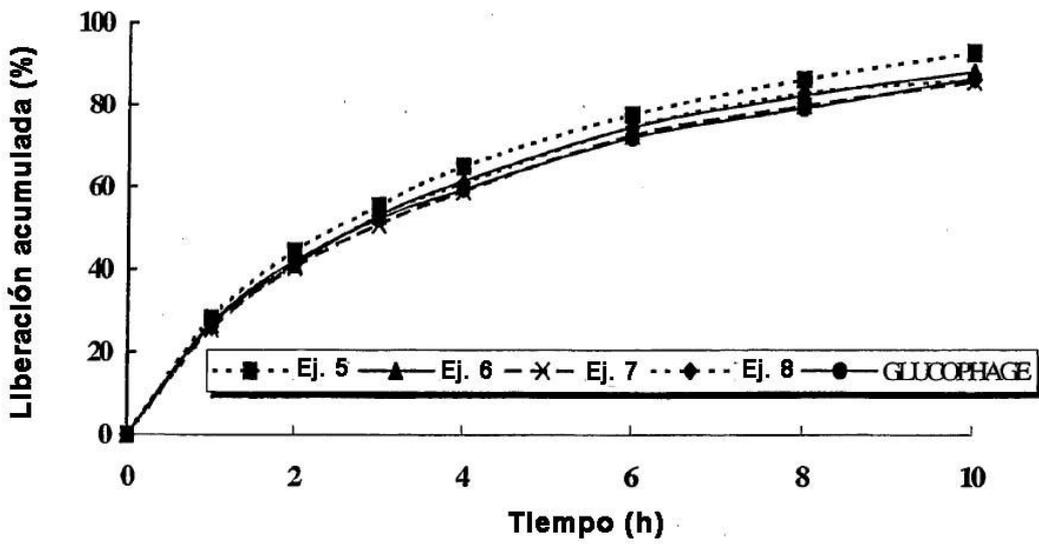


Fig. 3

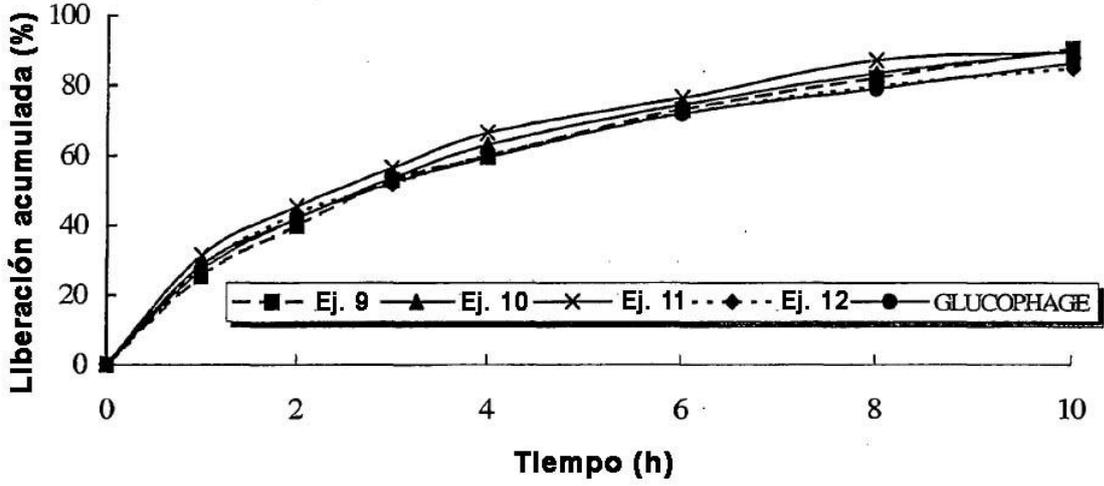


Fig. 4

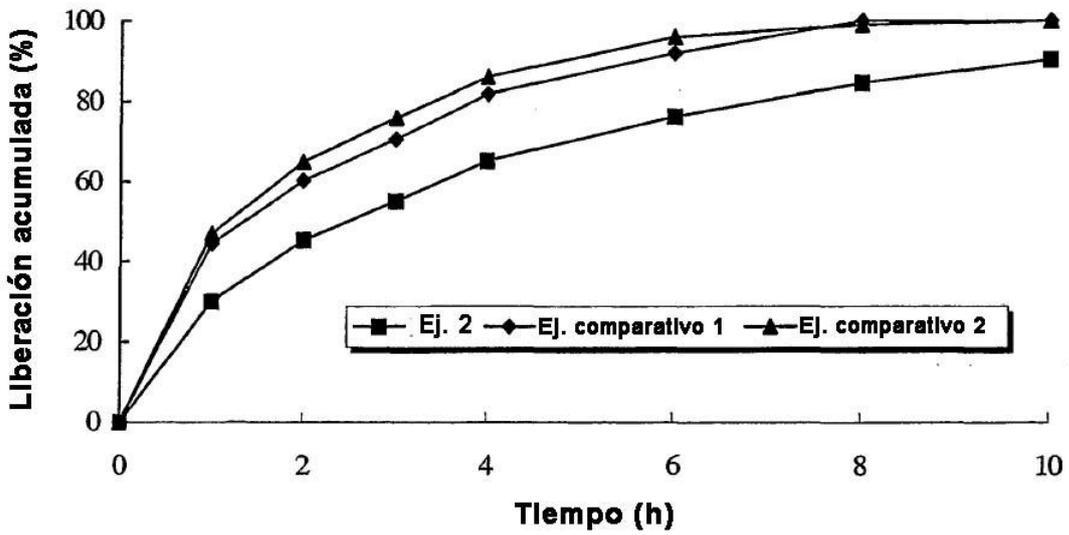


Fig. 5

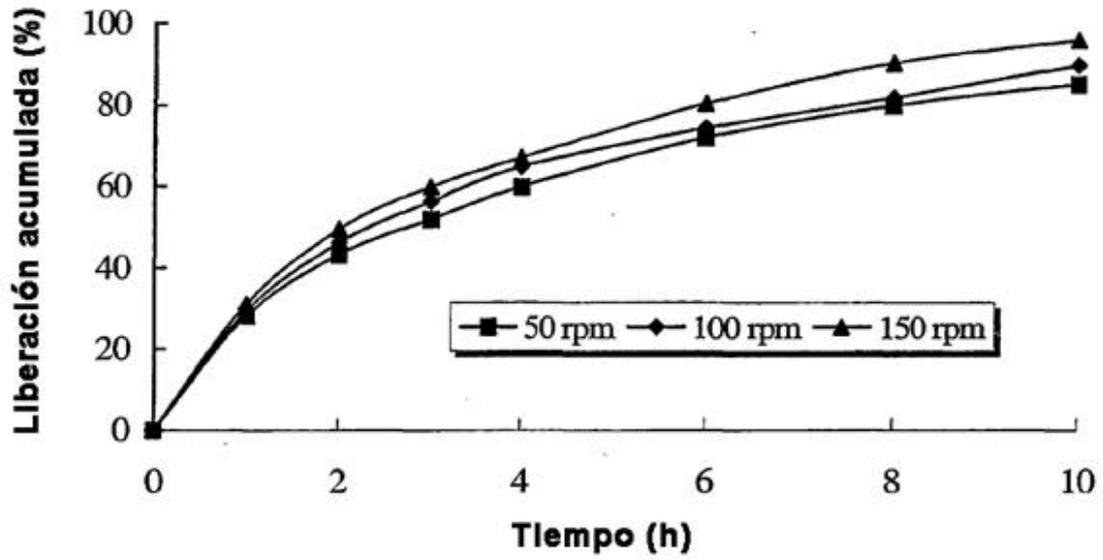


Fig. 6

