(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 643 369**

(51) Int. Cl.:

***A61K 9/20*** (2006.01)
***A61K 31/64*** (2006.01)
***A61P 3/10*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.08.2014** **PCT/EP2014/066599**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015** **WO15014987**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2014** **E 14757858 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017** **EP 3027177**

(54) Título: **Formulación farmacéutica oral de liberación modificada que contiene gliclazida**

(30) Prioridad:

**01.08.2013 IT FI20130184**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**22.11.2017**

(73) Titular/es:

**VALPHARMA INTERNATIONAL (100.0%)**
**Via G. Morgagni, 2**
**47864 Pennabilli, IT**

(72) Inventor/es:

**VALDUCCI, ROBERTO y**
**AVANESSIAN, SEROZH**

(74) Agente/Representante:

**RUO , Alessandro**

**ES 2 643 369 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 farmacéutica oral de liberación modificada que contiene gliclazida

### Campo de la invención

**[0001]** La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende gliclazida, en particular comprimidos de liberación sostenida que contienen gliclazida.

### Estado de la técnica

**[0002]** La gliclazida es una sulfonilurea hipoglucémica de segunda generación utilizada en el tratamiento de la diabetes. Generalmente se administra por vía oral en formulaciones de liberación controlada capaces de hacer que el ingrediente activo esté disponible para su absorción.

**[0003]** En la patente WO00/18373 A1 se describe un comprimido de gliclazida de liberación controlada, dicho comprimido que comprende el 12-40 % en p/p de gliclazida, el 10-40 % en p/p de una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) 4000 mPa·s y HPMC 100 mPa·s, el 2-20 % en p/p de maltodextrina y el 35-75 % en p/p de $CaHPO_4$ como diluyente, en el que el % en p/p se refiere al peso total del comprimido.

**[0004]** La patente WO2006/123213 se refiere a una formulación obtenida por granulación (seca o húmeda) de gliclazida con la adición de aglutinantes y otros excipientes. Con el fin de modular la liberación de gliclazida, a este granulado se le añade una mezcla de dos tipos de HPMC (HPMC K100LV y HPMC K4M CR) en fase extragranular. La patente WO2006/061697 describe una formulación que contiene gliclazida, con un tamaño de partícula inferior a 50 micrómetros, una mezcla de dos polímeros de HPMC (HPMC K100LV y HPMC K4M CR) para controlar la liberación, y un mono- y/o un disacárido (lactosa) añadidos a la formulación por granulación húmeda.

**[0005]** La patente WO2008/062470 describe una formulación que contiene gliclazida granulada con HPMC K4M, $CaHPO_4$, y una solución de PVP K30 en iPrOH, y no incluye ningún componente de sacárido.

**[0006]** Todas las formulaciones anteriores tienen en común el uso de fosfato cálcico dibásico anhidro o dihidratado como diluyente.

**[0007]** Todas las formulaciones anteriores muestran una cinética de liberación sustancialmente independiente del pH a un pH entre 4 y 8.

**[0008]** La patente WO03/026637 describe (en la Tabla 5 o 7) un comprimido que comprende metformina y una mezcla de dos derivados de celulosa (específicamente HPMC K4M y HPMC K100M) en el núcleo. Un tercer derivado de celulosa (específicamente Methocel E5) no está en el núcleo sino en una capa que recubre el núcleo.

**[0009]** La patente US2009/238870 (equivalente a la patente EP2103302) describe un comprimido de gliclazida que contiene dos HPMC de baja viscosidad (véase la tabla en § [45]).

**[0010]** Labana et al. (J. Chem. Pharm. Res. 2011, 3 (3), 348-352) describe un comprimido de gliclazida que contiene una HPMC de viscosidad media (400 mPa·s) y una HPMC de alta viscosidad (K100M).

### Sumario de la invención

**[0011]** El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica de liberación sostenida de gliclazida; dicha composición que comprende:

gliclazida, como ingrediente activo, mezclado con;
una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), dicha mezcla que comprende al menos dos HPMC diferentes que tienen viscosidad media o alta, y al menos una HPMC que tiene baja viscosidad;
otros diluyentes, todos ellos solubles en agua; y
opcionalmente un deslizante y/o un lubricante;
en el que viscosidad media significa una viscosidad no inferior a 2000 mPa·s, viscosidad alta significa una viscosidad superior a 50.000 mPa·s y baja viscosidad significa una viscosidad inferior a 100 mPa·s.

**[0012]** La composición objeto de la invención está desprovista de $CaHPO_4$.

**[0013]** La formulación objeto de la presente patente muestra una cinética de liberación dependiente del pH y, en particular, muestra una liberación comparable a la del producto líder de referencia (descrito en la patente EP2103302, y disponible en el mercado como Diamicron®) a pH 6,8, mientras que a pH 4,5 y en agua, el perfil de liberación de la formulación se desvía significativamente de los resultados obtenidos con el método oficial de análisis a pH 6,8. Por lo tanto, se puede afirmar que esta formulación tiene, a diferencia de las formulaciones conocidas en la

técnica, una dependencia del pH.

**Descripción detallada de la invención**

**[0014]** La composición farmacéutica de acuerdo con la invención sirve para la administración oral de gliclazida. El derivado de celulosa de la invención es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). La mezcla de derivados de celulosa, de acuerdo con la invención, tiene preferentemente una viscosidad total entre 6000 y 21.000 mPa·s.

**[0015]** Preferentemente, la mezcla de derivados de celulosa consta de tres HPMC de las cuales: una HPMC que tiene una viscosidad superior a 50.000 mPa·s, una HPMC que tiene una viscosidad entre 2000 y 50.000 mPa·s y una HPMC que tiene una viscosidad inferior a 100 mPa·s.

**[0016]** Más preferentemente, la mezcla de derivados de celulosa está constituida por:

una HPMC que tiene una viscosidad superior a 70.000 mPa·s, una HPMC que tiene una viscosidad de entre 3000 y 30.000 mPa·s y una HPMC que tiene una viscosidad inferior a 50 mPa·s. Más preferentemente, las tres HPMC se seleccionan de HPMC 5 mPa·s, HPMC 4000 mPa·s, HPMC 15.000 mPa·s y HPMC 100.000 mPa·s.

**[0017]** La composición tiene un contenido de principio activo entre el 15 % y el 20 % en p/p con respecto al total de la composición, en el que la liberación se controla mediante la matriz polimérica que consiste en la mezcla de HPMC, mezclada conjuntamente para obtener una matriz porosa y una hidratación rápida. Como realización preferida, esto se obtuvo mezclando dos HPMC de viscosidad alta o media con una HPMC de baja viscosidad en porcentajes comprendidos entre el 20 y el 40 % en p/p con respecto al peso total de la formulación, más preferentemente el 30 % en p/p del comprimido terminado. Preferentemente, la HPMC de baja viscosidad está presente en cantidades que varían entre el 7 % en p/p y el 15 % en p/p con respecto al total de la formulación. Sorprendentemente, se ha encontrado que la presencia de HPMC de baja viscosidad asociada a HPMC de alta viscosidad da lugar a una mayor hidratación inicial de la matriz dando como resultado una cinética de liberación de las primeras horas más lenta que la combinación de solo dos HPMC con una viscosidad superior a 4000 mPa·s.

**[0018]** Sorprendentemente, la adición de HPMC de baja viscosidad a una mezcla de dos HPMC de viscosidad medio y/o alta aumenta la hidratación del sistema que produce una acción sinérgica con otros excipientes solubles presentes en la formulación. Este efecto ralentiza la liberación en las primeras 4 h, después de lo cual la liberación se controla por la presencia de las otras dos HPMC más viscosas.

**[0019]** La ausencia de fosfato de calcio dibásico no afecta a la liberación.

**[0020]** La presencia de diluyentes solubles en agua, entre el 40 y el 60 % en p/p con respecto al peso total de la composición (más preferentemente el 50 %), da lugar a un aumento adicional de la canalización y, por lo tanto, a la hidratación de la matriz. Preferentemente, dichos diluyentes solubles en agua se seleccionan del grupo que consiste en polialcoholes y mezclas de los mismos; en particular manitol, maltodextrina, sorbitol, isomalt, y mezclas de los mismos.

**[0021]** Sorprendentemente, a pH 6,8, se ha obtenido una liberación idéntica a la del producto principal sin adición de fosfato de calcio dibásico a la composición, y utilizando excipientes todos solubles. Además del ingrediente activo, los polímeros y los diluyentes solubles, en la formulación también se puede incluir un deslizante y un lubricante, con el fin de mejorar la trabajabilidad. Preferentemente, dicho deslizante se selecciona del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearil fumarato sódico, ácido esteárico, u otros deslizantes adecuados, o una mezcla de los mismos. Dicho lubricante se selecciona preferentemente del grupo que consiste en sílice coloidal anhidra, u otros lubricantes adecuados, o mezcla de los mismos. Si está presente, los porcentajes de agente deslizante y lubricante no son superiores al 1 % en p/p con respecto al total de la composición.

**[0022]** De manera preferida, la composición objeto de la presente invención tiene la siguiente composición en % en p/p con respecto al total de la composición:

| | |
|---|---|
| gliclazida | 15-20 %; |
| mezcla de derivados de celulosa | 20-40 %; |
| diluyentes solubles en agua | 40-60 %; |
| deslizante | 0-1 %; |
| lubricante | 0-1 %. |

**[0023]** De una manera particularmente preferida, la composición objeto de la presente invención tiene la siguiente composición en % en p/p con respecto al total de la composición:

| | |
|---|---|
| gliclazida | 15-20 %; |
| HPMC 5 mPa·s | 7-15 %; |
| HPMC 100.000 mPa·s | 6-12 %; |

| | |
|---|---|
| HPMC 4000 mPa·s | 4-8 %; |
| Manitol | 20-30 %; |
| Maltodextrina | 20-30 %; |
| Estearato de magnesio | 0,30-0,60 %; |
| Sílice coloidal anhidra | 0,50-1,00 %. |

**[0024]** La composición objeto de la presente invención está preferentemente en forma de comprimidos obtenidos por compresión directa o por granulación mediante inducción. En una realización particularmente preferida, la invención se refiere a 60 mg de comprimidos de gliclazida, dichos comprimidos que se pueden dividir en dos o más fracciones dosificadoras. Se ha observado que los comprimidos divididos en dos semidosis muestran, a su vez, un perfil de liberación diferente al comprimido entero, pero sorprendentemente comparable con la cinética de otras formulaciones de 30 mg de gliclazida conocidas en la técnica (véase la patente EP2103302).

**[0025]** Preferentemente, la composición objeto de la presente invención se puede preparar mezclando gliclazida con la mezcla de derivados de celulosa para obtener una mezcla a la que se añaden los diluyentes solubles en agua y finalmente el deslizante y el lubricante. El método de producción de comprimidos puede ser la compresión directa de la mezcla de todos los componentes descritos anteriormente. En particular, en una realización preferida de la invención, los comprimidos tienen forma oblonga y están provistos con una línea de fractura para facilitar la divisibilidad a la mitad.

**Breve descripción de las figuras**

**[0026]**

La FIG. 1 muestra el perfil de disolución de los comprimidos según la invención: dosis completa (60 mg) y media dosis (30 mg).
La FIG. 2 muestra el perfil de disolución de los comprimidos de acuerdo con la invención en comparación con los comprimidos de referencia conocidos en la técnica.

Ejemplo 1

Fabricación de comprimidos divisibles de 60 mg/CPR de gliclazida

**[0027]** Los porcentajes de los componentes utilizados en la formulación se muestran en la siguiente tabla:

| ***Componente*** | **%** |
|---|---|
| gliclazida | 18,7 |
| HPMC 5 mPa·s | 13,5 |
| HPMC 100.000 mPa·s | 10,5 |
| HPMC 4000 mPa·s | 6 |
| Manitol | 25 |
| Maltodextrina | 25 |
| Estearato de magnesio | 0,45 |
| Sílice coloidal anhidra | 0,85 |

**[0028]** Se añade gliclazida en un granulador de alta velocidad junto con las tres HPMC con el fin de incorporar de manera óptima el ingrediente activo en los polímeros que formarán la matriz. A esta mezcla, siempre en el granulador, se le añaden manitol y maltodextrina, que actuarán como diluyentes y agentes canalizadores. Finalmente, la sílice coloidal anhidra tamizada y el estearato de magnesio se añaden al recipiente. La mezcla obtenida se comprime a continuación por medio de una prensa de comprimidos rotativa provista de punzones oblongos con una línea de fractura.

**[0029]** Las liberaciones de los comprimidos obtenidos con este método se dan a continuación.

**[0030]** Comparación de los perfiles de disolución de media dosis de 60 mg de gliclazida según la invención frente a la dosis completa de 60 mg de gliclazida según la invención:

Medio de disolución: tampón fosfato pH 6,8, 1000 ml
Aparato: cesta estacionaria, 50 rpm

Muestra de referencia: media dosis de 60 mg de comprimido de gliclazida

| Horas | R1 | R2 | R3 | R4 | R5 | R6 | R promedio | DSR |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 | 21,5 | 20,9 | 21,0 | 22,4 | 22,3 | 23,9 | 22,0 | 5,1 |
| 4 | 45,9 | 45,9 | 45,4 | 46,0 | 47,1 | 49,9 | 46,7 | 3,6 |
| 6 | 72,5 | 71,8 | 70,4 | 72,6 | 73,5 | 80,4 | 73,5 | 4,8 |
| 8 | 93,8 | 94,4 | 92,0 | 92,9 | 96,4 | 96,5 | 94,3 | 2,0 |
| 12 | 100,1 | 97,6 | 102,2 | 98,1 | 102,9 | 98,4 | 99,9 | 2,2 |

Muestra a ensayo: dosis completa de 60 mg de comprimido de gliclazida

| Horas | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 | T promedio | DSR |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 | 15,4 | 14,7 | 16,5 | 19,1 | 17,7 | 17,6 | 16,8 | 9,6 |
| 4 | 33,1 | 32,2 | 36,1 | 39,1 | 37,5 | 37,5 | 35,9 | 7,6 |
| 6 | 51,6 | 50,4 | 56,3 | 59,7 | 55,9 | 56,0 | 55,0 | 6,2 |
| 8 | 70,6 | 70,3 | 75,7 | 78,1 | 75,3 | 75,3 | 74,2 | 4,2 |
| 12 | 99,8 | 97,9 | 94,4 | 97,0 | 98,2 | 98,5 | 97,6 | 1,9 |

**$f_2$ = 43,6**

**[0031]** El Factor de Similitud o f2 se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$f_2 = 50 \cdot \log \{ [ 1 + ( 1 / n \cdot \sum ( R_t - T_t )^2 ]^{-0.5} \cdot 100 \}$$

en la que:

n = Número de tiempos de muestreo
$R_t$ = Valor de disolución de la muestra de referencia en el tiempo t
$T_t$ = Valor de disolución de la muestra sometida a ensayo en el tiempo t

**[0032]** Como se puede ver en las tablas, las liberaciones de la dosis completa y de la dosis media no son comparables entre sí, ya que el Factor de Similitud (f2) es inferior a 50. Sin embargo, la dosis media y la dosis completa tomadas individualmente muestran liberaciones que son comparables a los de los productos de referencia tales como Diamicron®, 30 mg y 60 mg respectivamente.

**[0033]** Comparación de perfiles de disolución de 60 mg de gliclazida del producto líder de referencia (Diamicron®) frente a 60 mg de gliclazida Valpharma por comprimido:

Medio de disolución: tampón fosfato pH 6,8, 1000 ml
Aparato: cesta estacionaria, 50 rpm

Muestra de referencia: 60 mg gliclazida por comprimido del producto líder de referencia Diamicron® fabricado por Laboratoires Servier, lote n.º: 889195

| Horas | R1 | R2 | R3 | R4 | R5 | R6 | R7 | R8 | R9 | R10 | R11 | R12 | R promedio | DSR |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 | 13,2 | 13,9 | 14,1 | 13,7 | 14,5 | 14,9 | 18,8 | 12,2 | 16,9 | 15,0 | 16,1 | 14,1 | 14,8 | 12,0 |
| 4 | 32,4 | 34,0 | 34,1 | 34,1 | 33,6 | 33,8 | 41,5 | 30,9 | 41,3 | 36,1 | 38,1 | 33,1 | 35,3 | 9,6 |
| 6 | 53,1 | 56,1 | 55,6 | 55,2 | 54,1 | 54,4 | 63,4 | 50,6 | 64,0 | 58,8 | 61,0 | 52,5 | 56,6 | 7,6 |
| 8 | 74,3 | 77,3 | 75,7 | 75,3 | 72,8 | 72,6 | 83,7 | 72,5 | 85,1 | 79,9 | 80,5 | 72,2 | 76,8 | 5,9 |
| 12 | 96,3 | 95,1 | 97,6 | 95,9 | 93,2 | 90,4 | 99,3 | 95,7 | 99,5 | 97,9 | 96,8 | 96,5 | 96,2 | 2,6 |

Muestra según la invención: gliclazida 60 mg por comprimido, lote n.º: 0000040851

| Horas | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 | T7 | T8 | T9 | T10 | T11 | T12 | T promedio | DSR |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 | 15,4 | 14,7 | 16,5 | 19,1 | 17,7 | 17,6 | 18,5 | 14,6 | 17,5 | 15,3 | 17,9 | 16,9 | 16,8 | 8,9 |
| 4 | 33,1 | 32,2 | 36,1 | 39,1 | 37,5 | 37,5 | 39,3 | 33,0 | 38,2 | 32,8 | 37,4 | 35,5 | 36,0 | 7,2 |
| 6 | 51,6 | 50,4 | 56,3 | 59,7 | 55,9 | 56,0 | 58,8 | 52,7 | 59,1 | 49,5 | 55,9 | 54,0 | 55,0 | 6,2 |
| 8 | 70,6 | 70,3 | 75,7 | 78,1 | 75,3 | 75,3 | 79,5 | 74,5 | 78,1 | 65,3 | 74,5 | 75,1 | 74,4 | 5,3 |
| 12 | 99,8 | 97,9 | 94,4 | 97,0 | 98,2 | 98,5 | 100,4 | 104,5 | 97,0 | 98,2 | 100,0 | 98,3 | 98,7 | 2,5 |

**$f_2$ = 82,8**

**[0034]** El análisis realizado a diferentes pH muestra que las liberaciones de esta formulación son dependientes del pH, de hecho, a pH 4,5 y en agua, se obtienen liberaciones que son muy diferentes de las de a pH 6,8. (véase la tabla siguiente)

| **MEDIO** | ***pH 4,5/1000 ml*** | ***Agua/1000 ml*** |
|---|---|---|
| **APARATO** | ***Pala a 50 rpm + Cesta estacionaria*** | ***Pala a 50 rpm + Cesta estacionaria*** |
| | | |
| **Tiempo** | **promedio** | **promedio** |
| **2 h** | 12,9 | 15,6 |
| **4 h** | 29,9 | 36,2 |
| **6 h** | 45,3 | 51,6 |
| **8 h** | 55,3 | 60,8 |
| **10 h** | 57,6 | 65,3 |
| **12 h** | 59,8 | 66,6 |
| **16 h** | 60,4 | 68,0 |
| **20 h** | 60,4 | 68,8 |
| **24 h** | 60,9 | 68,8 |

## REIVINDICACIONES

**1.** Una composición farmacéutica de liberación modificada que contiene gliclazida; dicha composición que comprende:

gliclazida, como ingrediente activo mezclado con
una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), dicha mezcla que comprende al menos dos HPMC de viscosidad media o alta y al menos una HPMC de baja viscosidad;
otros diluyentes, todos ellos solubles en agua; y
opcionalmente un deslizante y/o un lubricante;

donde viscosidad media significa una viscosidad no inferior a 2000 mPa·s, alta viscosidad significa una viscosidad superior a 50.000 mPa·s y baja viscosidad significa una viscosidad inferior a 100 mPa·s; dicha composición que está desprovista de dicho $CaHPO_4$.

**2.** La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la mezcla de HPMC consiste en tres HPMC, en la que una HPMC tiene una viscosidad superior a 50.000 mPa·s, una HPMC tiene una viscosidad de 2000 a 50.000 mPa·s y una HPMC tiene una viscosidad inferior a 100 mPa·s.

**3.** La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que las HPMC se seleccionan del grupo que consiste en HPMC 5 mPa·s, HPMC 4000 mPa·s, HPMC 15.000 mPa·s y HPMC 100.000 mPa·s.

**4.** La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la mezcla de HPMC está presente en porcentajes en el intervalo del 20 % al 40 % en p/p con respecto al peso total de la composición.

**5.** La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que los diluyentes solubles en agua se seleccionan del grupo que consiste en polialcoholes y mezclas de los mismos, preferentemente manitol, maltodextrina, sorbitol, isomalt y mezclas de los mismos.

**6.** La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende un deslizante y/o un lubricante.

**7.** La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el deslizante es estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico o mezclas de los mismos, y el lubricante es sílice coloidal anhidra.

**8.** La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que consiste en la siguiente composición en % en p/p con respecto al total:

| | |
|---|---|
| gliclazida | 15-20 %; |
| mezcla de HPMC | 20-40 %; |
| diluyentes solubles en agua | 40-60 %; |
| deslizante | 0-1 %; |
| lubricante | 0-1 %. |

**9.** La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en forma de comprimido.

**10.** La composición de acuerdo con la reivindicación 9, en la que dicho comprimido contiene una dosificación de 60 mg de gliclazida, dicho comprimido que se puede dividir en dos o más fracciones de dosificación.

**11.** Un método para producir una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que se añade gliclazida a la mezcla de HPMC para obtener una mezcla a la que se añaden diluyentes solubles en agua y finalmente, de forma opcional, se añaden el deslizante y el lubricante.

**12.** El método de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la mezcla de todos los componentes se somete a compresión directa o a granulación por inducción.

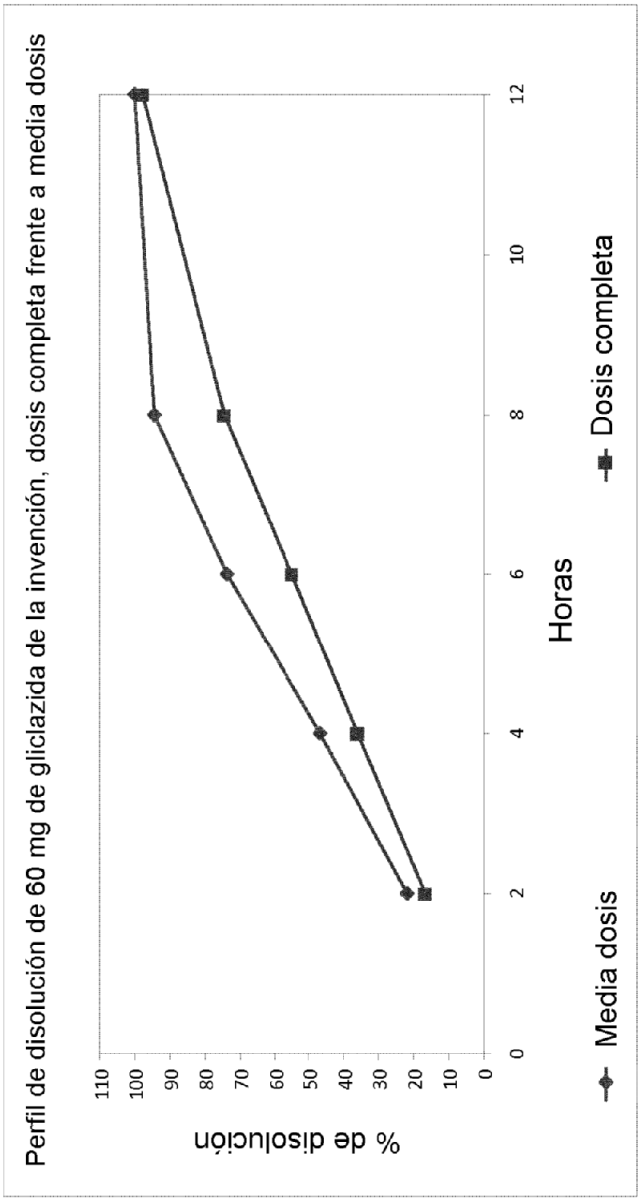
Perfil de disolución de 60 mg de gliclazida de la invención, dosis completa frente a media dosis
% de disolución
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
2
4
6
8
10
12
Horas
Media dosis
Dosis completa

FIG. 1

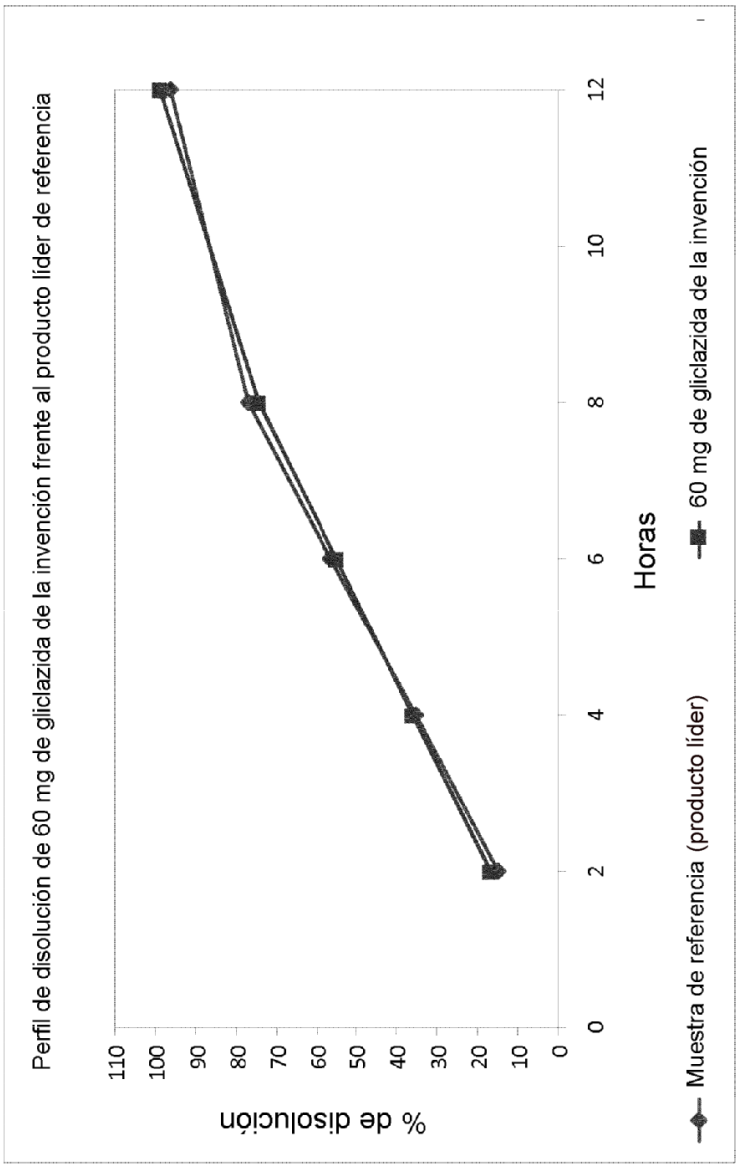
Perfil de disolución de 60 mg de gliclazida de la invención frente al producto líder de referencia
% de disolución
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
2
4
6
8
10
12
Horas
Muestra de referencia (producto líder)
60 mg de gliclazida de la invención

FIG. 2