

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 551**

51 Int. Cl.:

**A61K 33/06** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2014 PCT/EP2014/061518**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2014 WO14198591**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2014 E 14727570 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019 EP 3007683**

54 Título: **Composición para administración oral de magnesio, combinada con una composición dirigida a tratar la diabetes tipo 2 o sus complicaciones**

30 Prioridad:

**11.06.2013 EP 13305789**

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

**26.06.2020**

73 Titular/es:

**JOANNY MENVIELLE-BOURG, FABIENNE (100.0%)**

**Le Parc Continental B, 2 Place Stanislas  
06400 Cannes, FR**

72 Inventor/es:

**JOANNY MENVIELLE-BOURG, FABIENNE**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 769 551 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

Composición para administración oral de magnesio, combinada con una composición dirigida a tratar la diabetes tipo 2 o sus complicaciones

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a una composición para una administración oral que comprende magnesio, para usar en el tratamiento de la diabetes tipo 2 o sus complicaciones, en combinación con una composición dirigida al tratamiento de la diabetes tipo 2 o sus complicaciones. La composición que comprende magnesio está más específicamente en forma de un comprimido de liberación prolongada y continua. La invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

**Estado de la técnica**

Se sabe, en particular de las solicitudes de patentes WO 01/22943, US 6887492, US 5849338 y GB 1356097 que ilustran el estado de la técnica, que ya se han propuesto en el pasado soluciones técnicas dirigidas a proporcionar magnesio con liberación retardada en el tiempo.

Además, en lo que se refiere a las composiciones orales de magnesio de liberación prolongada, se conoce la patente europea EP 0542979 y solicitudes internacionales WO 2004/105778 y WO 2009/150323.

El magnesio, en forma de hidrato, óxido hidratado, carbonato, cloruro y otras sales, se usa ampliamente en forma de complementos alimenticios y/o medicamentos. El ion de magnesio  $Mg^{2+}$  tiene una función muy importante en el equilibrio iónico del cuerpo humano, en particular tiene una función en muchas reacciones enzimáticas implicadas en procesos metabólicos en el ser humano. Los niveles de magnesio en el plasma de personas sanas son relativamente constantes, con un intervalo de referencia para los niveles en el suero totales de 0,75-0,96 mmol/l. Se ha descrito que una serie de hormonas que incluyen la hormona paratiroidea (PTH) y calcitonina, vitamina D, glucagón, hormona antidiurética, aldosterona, esteroides sexuales y la insulina influyen en el equilibrio del magnesio (N E Saris et al. Magnesium. An update on Physiological, Clinical and Analytical aspects, Clinica chimica acta; *International Journal of Clinical Chemistry*, 294 (2000), 1-26). La insulina estimula la reabsorción renal del magnesio en la rama ascendente del asa de Henle. Por lo tanto, la deficiencia de insulina afecta directamente al transporte de magnesio además de desarrollar una cetoacidosis que inhibe la conservación del magnesio (G A Quamme, Renal Magnesium Handling: New insights in Understanding Old problems, *Kidney international*, 52 (1997), 1180-1195).

Muchos trastornos pueden estar asociados con la falta de magnesio: depresión y ansiedad, diabetes, espasmos musculares, calambres, trastornos cardiovasculares, hipertensión, insomnio y osteoporosis. El magnesio participa activamente en la transmisión de impulsos nerviosos entre las neuronas. La ingesta diaria recomendada de magnesio en Europa se estima en 375 mg al día (el doble para deportistas o mujeres embarazadas) o incluso alrededor de 6 mg por kg de peso corporal.

Es habitual tomar suplementos de magnesio en forma de medicamentos o complementos alimenticios. Estos últimos usan diferentes sales (por ejemplo: cloruro, carbonato, pidolato, aspartato, citrato, lactato, malato, treonato) u óxidos y se presentan en diferentes formas galénicas (por ejemplo, solución, cápsula, comprimido) con una o varias de estas sales en su composición. Estas diferentes formas galénicas en el mercado pueden presentar diferentes tipos de liberación de magnesio en el organismo: liberación inmediata, retardada en el tiempo o liberación prolongada.

El cuerpo no produce magnesio. Lo consume más o menos rápido dependiendo de la actividad física y el estrés. Por lo tanto, debe recurrir a la alimentación diaria y a suplementos de esta alimentación si es necesario. El consumo excesivo de magnesio es eliminado de forma natural por el organismo en la orina. El magnesio no se acumula. La ingestión de grandes cantidades de magnesio provoca un efecto laxante o incluso purgante. Puede haber intoxicación por exceso de magnesio en niños y en el caso de personas que padecen insuficiencia renal.

La diabetes mellitus o, más en general, la diabetes es una enfermedad causada por una deficiencia o una disminución de la eficacia de la insulina endógena. Esta enfermedad metabólica se caracteriza por un nivel elevado de azúcar o glucosa en la sangre, ya sea porque el páncreas no produce suficiente insulina (diabetes tipo 1) o porque las células no responden de forma correcta a la insulina producida (diabetes tipo 2).

Numerosos resultados sugieren que una mayor ingesta de magnesio puede reducir la incidencia de diabetes. Un metaanálisis de Dong et al. ha permitido proporcionar pruebas de que la ingesta de magnesio es inversamente proporcional al riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y esto de una manera dependiente de la dosis (Jia-Yi Dong et al. "Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies, *diabetes care*, 34 (2011), 2116-2122). Y. Song et al. (*Diabetic medicine*, 2006, 23(10), 1050-1056) también revisaron los estudios clínicos de los efectos de la suplementación oral de magnesio sobre el control glucémico en la diabetes tipo 2.

Esto sugiere que el magnesio es uno de los nutrientes implicados en la prevención de la diabetes. La relación entre el magnesio y la diabetes mellitus por lo tanto ya se ha descrito. Los estudios han mostrado que los niveles medios de magnesio libre en plasma e intracelular son más bajos en pacientes diabéticos que en la población general. La

hipomagnesemia ocurre en 13,5% a 47,7% de los pacientes con diabetes tipo 2 en comparación con de 2,5% a 15% de las personas sin diabetes. Los pacientes con diabetes mellitus a menudo tienen una deficiencia de magnesio, que podría estar asociada con la resistencia a la insulina (característica de los pacientes que tienen diabetes tipo 2). Se ha constatado también que el magnesio mejora la respuesta de insulina al azúcar alimentario y mejora la acción de la insulina regulando los niveles de azúcar en la sangre.

En lo que se refiere a las complicaciones de la diabetes como las enfermedades cardiovasculares, se ha demostrado que los complementos de magnesio con  $MgCl_2$  permiten reducir la presión arterial en adultos diabéticos hipertensos con hipomagnesemia.

En lo que se refiere a la retinopatía causada por la diabetes, algunos estudios han mostrado que los pacientes con retinopatía tienen una concentración plasmática media de magnesio más baja que los pacientes sin retinopatía (P McNair y otros, "Hypomagnesemia, a Risk Factor in Diabetic Retinopathy", *Diabetes*, 27 (1978), 1075-1077).

La nefropatía es una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes. Se ha descrito que los niveles bajos de magnesio observados en el suero pueden estar asociados con una disminución más rápida de la función renal en pacientes que presentan diabetes mellitus tipo 2 (P C Pham y otros, "The Link Between Lower Serum Magnesium and Kidney Function in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 Deserves a Closer Look", *Clinical nephrology*, 71 (2009), 375-379; P C T Pham y otros, "Lower Serum Magnesium Levels Are Associated with More Rapid Decline of Renal Function in Patients with Diabetes Mellitus Type 2", *Clinical nephrology*, 63 (2005), 429-436).

Los investigadores han mostrado la eficacia y seguridad del  $MgCl_2$  para el tratamiento de la depresión en pacientes de edad avanzada con diabetes tipo 2 e hipomagnesemia (Lazaro Barragán-Rodríguez, Martha Rodríguez-Morán y Fernando Guerrero-Romero, "Efficacy and Safety of Oral Magnesium Supplementation in the Treatment of Depression in the Elderly with Type 2 Diabetes: a Randomized, Equivalent Trial", *Magnesium research: official organ of the International Society for the Development of Research on Magnesium*, 21 (2008), 218-223).

También se ha observado que una deficiencia de magnesio está presente y relacionada con la presencia de úlceras en los pies en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (M Rodríguez-Morán y F Guerrero-Romero, "Low Serum Magnesium Levels and Foot Ulcers in Subjects with Type 2 Diabetes", *Archives of medical research*, 32 (2001), 300-303).

Por lo tanto, es razonable pensar que la saciedad de magnesio puede permitir retrasar la aparición de diabetes, reducir sus efectos y potencialmente prevenir sus complicaciones graves, tales como enfermedades cardiovasculares, retinopatía, nefropatía, depresión y úlceras del pie.

Por lo tanto, un complemento de magnesio en pacientes con diabetes tipo 2 eventualmente podría ser beneficioso. Sin embargo, un tratamiento a largo plazo con una dosis alta de magnesio puede causar efectos secundarios que son clínicamente relevantes para la observancia del paciente, en particular en pacientes que padecen insuficiencia renal.

A pesar del notable progreso realizado en el campo de la diabetes y sus complicaciones, sigue siendo necesario encontrar nuevos tratamientos o combinaciones de medicamentos que sean a la vez eficaces para el tratamiento de la diabetes y que presenten efectos secundarios y/o tóxicos minimizados. La diabetes es una enfermedad crónica que se puede controlar. La enfermedad representa una pérdida de libertad con un régimen estricto a seguir, una pérdida de seguridad (por ejemplo, crisis de hipoglucemia) y complicaciones impredecibles. Para limitar el riesgo de complicaciones, se debe controlar escrupulosamente la diabetes, seguir su tratamiento y los consejos del médico. Por lo tanto, el magnesio es uno de los elementos que podría permitir mejorar la calidad de vida del paciente diabético. Sin embargo, existen muchas fórmulas o composiciones basadas en magnesio (medicamentos o complementos alimenticios) en el mercado actual, pero pueden no estar totalmente adaptadas a las necesidades del paciente diabético.

A este respecto, los autores de la invención han identificado que la combinación de una composición particular basada en magnesio y una composición farmacéutica que comprende al menos un principio activo farmacéutico para tratar la diabetes tipo 2 o sus complicaciones permite obtener un tratamiento terapéutico para la diabetes tipo 2 y sus complicaciones, particularmente eficaz, sin presentar efectos secundarios asociados en concreto con la ingesta de magnesio. La composición que se describirá a continuación tiene muchas ventajas, ya que permite, en particular, no interactuar con el tratamiento de la diabetes, ser eficaz para mejorar los parámetros fisiológicos asociados con la diabetes y poder usarse durante mucho tiempo para corregir una deficiencia de magnesio (lo que permite en particular un nivel plasmático de Mg constante sin pico en sangre), tener una buena biodisponibilidad, ser bien tolerado a nivel intestinal y sin efectos secundarios, presentar una formulación química y galénica que disminuye la eliminación renal de Mg, y presentar una formulación que permite reducir los riesgos de hipermagnesemia en caso de nefropatía o insuficiencia renal.

Por lo tanto, los autores de la invención proponen una composición que comprende magnesio, que es en particular de dosis bajas y de liberación prolongada, para usar en el tratamiento de la diabetes tipo 2 o una de sus complicaciones, en combinación con una composición farmacéutica que comprende al menos un principio activo para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Por lo tanto, la composición particular que comprende magnesio permite mantener un nivel de

magnesio relativamente constante en el cuerpo (por ejemplo, a lo largo de dicho tratamiento, días y noches), sin causar efectos secundarios debido en particular a dosis demasiado altas de magnesio en la sangre.

### Objeto de la invención

5 Según un primer aspecto de la invención, se proporciona una composición que comprende magnesio, que es en particular de dosis baja y de liberación prolongada, para usar en el tratamiento de la diabetes tipo 2 o una de sus complicaciones, en combinación con una composición farmacéutica que comprende al menos un principio activo dirigido al tratamiento de la diabetes tipo 2. Más específicamente, dichas composiciones se administran de forma simultánea, separada o escalonada en el tiempo. La composición que comprende magnesio se administra de manera que se administren a un sujeto de 100 a 200 mg de magnesio al día.

10 De forma más específica, la composición que comprende magnesio es una composición para administración oral, en forma de comprimido, que comprende una matriz de magnesio de liberación progresiva, que forma en particular un núcleo, comprendiendo dicha matriz, o constando en particular de magnesio, un agente retardante hidrófilo (B1), un agente retardante hidrófobo (B2), una carga inerte (C1) que actúa como diluyente y una carga inerte (C2) que actúa como un medio lubricante, caracterizándose dicha matriz por que incluye, o consistiendo en particular en:

15 (A) de 90 a 110 partes en peso de magnesio, estando presente la fuente de magnesio en la forma seleccionada de MgO, MgCl<sub>2</sub> y los hidratos de fórmula MgCl<sub>2</sub>.n(H<sub>2</sub>O) donde n es un número real mayor que 0 y menor o igual a 6,

(B1) de 180 a 190 partes en peso de hidroxipropilmetilcelulosa,

(B2) de 19,8 a 22,2 partes en peso de behenato de glicerilo,

20 (C1) de 10 a 12 partes en peso de lactosa, y

(C2) de 10 a 12 partes en peso de sílice coloidal;

dicha composición también comprende un recubrimiento, que no es un recubrimiento gastrorresistente, sino un recubrimiento de protección que ralentiza la disolución de Mg a nivel gástrico.

25 El recubrimiento de la matriz (es decir, el recubrimiento del comprimido desnudo) no es gastrorresistente. Actúa para protegerla, en especial durante el acondicionamiento y el almacenamiento, por un lado, y sirve para ralentizar la liberación del magnesio a nivel gástrico, por otro lado. Según una realización particular, representa de 15 a 75 partes en peso para una cantidad de 90 a 110 partes en peso de Mg (es decir, aproximadamente de 1,3 a 7,5% en peso con respecto al peso de la matriz, es decir, el comprimido desnudo).

30 Se ha determinado in vitro la tasa de disolución ( $\delta$ ) del magnesio (expresada en % con respecto al magnesio total aportado por la fuente de magnesio). La matriz recubierta según la invención proporciona, después de 2 h en medio HCl 0,1 N, una tasa de disolución  $\delta$  que es menor o igual a 60%, preferiblemente entre 20% y 60%.

35 Cuando se desea evaluar la cinética global de disolución in vitro de un comprimido, se usa un sistema de disolución convencional (denominado en la presente memoria "sistema de disolución A") primero en un medio ácido [ventajosamente 900 ml según la Farmacopea Americana] HCl 0,1 N de T = 0 a T = 2 h (es decir, tratamiento que corresponde aproximadamente a la duración del tránsito en el estómago), y después en un tampón [ventajosamente 900 ml] a pH 6,8 de T = 2 h a T = 8 h, con el fin de determinar los niveles acumulados de sustancia activa disuelta, en este caso magnesio, en los tiempos T = 2 h, T = 4 h, T = 6 h y T = 8 h [es decir, el tratamiento que corresponde aproximadamente a la duración del tránsito en el intestino delgado (de T = 2 h a T = 4 h) y después el tratamiento que corresponde aproximadamente al tránsito en el intestino grueso (de T = 4 h a T = 8 h)]. Esta cinética de disolución se determina a una temperatura que puede ser desde la temperatura ambiente (15-25°C) hasta 40°C. Como en la presente invención el comprimido recubierto y sus componentes son todos estables en el almacenamiento durante varios meses a 40°C, la cinética de disolución se midió en la presente memoria a 40°C por conveniencia para situarse en condiciones de temperatura sustancialmente similares a las del interior del cuerpo humano.

El comprimido recubierto usado en la composición según la invención presenta un perfil de disolución tal que:

45 - en T = 2 h, se tiene:  $\delta \leq 60\%$ , más precisamente:  $20\% \leq \delta \leq 60\%$ , y preferiblemente:  $25\% \leq \delta \leq 58\%$ ;

- en T = 4 h, se tiene:  $\delta \leq 85\%$ , más precisamente:  $40\% \leq \delta \leq 85\%$ , y preferiblemente:  $45\% \leq \delta \leq 82\%$ ;

- en T = 6 h, se tiene:  $\delta \leq 98\%$ , más precisamente:  $60\% \leq \delta \leq 98\%$ , y preferiblemente:  $80\% \leq \delta \leq 95\%$ ; y

- en T = 8 h, se tiene:  $\delta \leq 100\%$ , más precisamente:  $90\% \leq \delta \leq 100\%$ , y preferiblemente:  $95\% \leq \delta \leq 99,9\%$ .

50 Por lo tanto, la composición que comprende magnesio usada en la presente invención, presenta ventajosamente una disolución que (i) comienza en la fase "gástrica" (de T = 0 a T = 2 h) con una cinética de disolución reducida [la tasa de disolución ( $\delta$ ) del magnesio con respecto al magnesio administrado por vía de la fuente de magnesio] es menor o

5 igual a 60%], lo que permite que el magnesio llegue en dosis divididas a nivel del intestino delgado donde comienza a ser absorbido con una cinética baja (de T = 2 h a T = 4 h), por un lado, y después que llegue a la fase del "intestino grueso" (de T = 4 h a T = 8 h), por otro lado. La composición usada según la invención tiene por lo tanto la ventaja de ser de liberación prolongada. La expresión "liberación sostenida" o "liberación progresiva" de magnesio corresponde, por lo tanto, a una liberación continua de magnesio en forma biológica; siendo absorbida la totalidad por el organismo en un período de 8 horas desde la ingestión del comprimido.

10 Por lo tanto, la composición que comprende magnesio presenta la ventaja de una absorción preferencial de Mg<sup>2+</sup> en el íleon, lugar donde la absorción de Mg es máxima, y una disolución más lenta y progresiva, que está programada, desde la salida del estómago hasta el intestino grueso. La liberación de magnesio en forma de Mg<sup>2+</sup> se produce ventajosamente en continuo en todo el tracto gastrointestinal del estómago al intestino grueso, mientras que la absorción de magnesio (siempre en forma de Mg<sup>2+</sup>) se produce a lo largo de todo el tracto intestinal del duodeno al intestino grueso, siendo la absorción máxima en el íleon (es decir, la última parte del intestino delgado).

Según un aspecto particular de la invención, se proporciona una composición para administración oral de magnesio, en forma de comprimido, con liberación progresiva, una composición que comprende

15 - una matriz (que forma en particular un núcleo) que comprende:

(A) de 90 a 110 partes en peso de magnesio, estando presente la fuente de magnesio en forma de un hidrato de la fórmula MgCl<sub>2</sub>.n(H<sub>2</sub>O) donde n es un número real mayor que 0 y menor o igual a 6, preferiblemente n está comprendido entre 2 y 6, y mejor de 3 a 11/2, ventajosamente n es 6/2, 7/2, 8/2, 9/2, o 10/2, y en particular 9/2

(B1) de 180 a 190 partes en peso de hidroxipropilmetilcelulosa,

20 (B2) de 19,8 a 22,2 partes en peso de behenato de glicerilo,

(C1) de 10 a 12 partes en peso de lactosa, y

(C2) de 10 a 12 partes en peso de sílice coloidal; y,

- un recubrimiento de protección que ralentiza la liberación de magnesio a nivel gástrico, que no es gastrorresistente.

### Descripción de la figura

25 Figura 1. Eliminación urinaria de magnesio expresada en mg a lo largo de 24 h después de la administración de dos productos: un producto según la invención de liberación prolongada (2 comprimidos de 50 mg de magnesio) y un producto de referencia A de liberación inmediata (3 comprimidos de 100 mg de magnesio).

### Descripción detallada de la invención

30 Puesto que la absorción de magnesio se produce a lo largo de todo el tracto intestinal, desde el duodeno al intestino grueso, y es óptima en el íleon (es decir, la última parte del intestino delgado), variando la duración del tránsito con el tipo de comida, y puesto que en el sistema de disolución A mencionado previamente en T = 2 h queda Mg administrado aún no disuelto, llega según la invención al íleon una cantidad absorbible de forma óptima del magnesio liberado (en forma de Mg<sup>2+</sup>) para cruzar la pared intestinal.

35 Según la invención, hay una cinética de disolución según la cual la liberación de Mg se produce de forma (i) relativamente lenta y (ii) progresiva desde la fase "gástrica". Esta cinética presenta una disolución particular en el estómago (lo que prohíbe un recubrimiento de película gastrorresistente), por un lado, y en el intestino delgado, por otro lado.

40 La matriz según la invención y su recubrimiento no contienen ningún producto prohibido por las regulaciones europeas e internacionales relacionadas con los complementos alimenticios. En particular, dicha matriz y dicho recubrimiento carecen de PCV y polivinilpirrolidona.

La sustancia B1 es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Se usa en la presente memoria según una calidad conveniente para uso farmacéutico o alimentario.

45 La sustancia B2 es behenato de glicerilo, que es una mezcla que consiste esencialmente en monoglicéridos y diglicéridos de ácido behénico (otra nomenclatura: "behenato de mono-diglicérido") y se conoce con la denominación europea de aditivo "E471". La sustancia B2 también se usa en la presente memoria según una calidad conveniente para uso farmacéutico o alimentario.

Según la invención, la relación en peso B1/B2 está comprendida entre 180/22,2 = 8,1/1 y 190/19,8 = 9,6/1. Ventajosamente, se recomienda que dicha relación en peso esté comprendida entre 8,5/1 y 9,3/1. Preferiblemente, la relación en peso B1/B2 estará entre 8,7/1 y 9,2/1, por ejemplo: 8,8/1 o 9/1 o incluso 9,15/1.

50 La lactosa, componente C1, es ventajosamente anhidra. Igualmente, la sílice coloidal, componente C2,

ventajosamente es anhidra. En la práctica, se prefiere más bien que en la matriz de la invención la relación en peso C1/C2 sea cercana a 1/1 y mejor igual a 1/1.

La composición que comprende magnesio según la invención puede corresponder a:

(I) comprimidos de estructura homogénea que contiene toda la fuente de magnesio, o

5 (II) comprimidos con una estructura compuesta (o heterogénea) que comprende

(a) una primera estructura (o núcleo "interno") gastrorresistente o alojada en una envoltura gastrorresistente, conteniendo dicha primera estructura de 80 a 40% del magnesio aportado por la fuente de magnesio, y

(b) una segunda estructura (o capa "externa") que es hidrofílica, que se disuelve en el estómago y contiene de 20 a 60% del magnesio aportado por la fuente de magnesio.

10 Los comprimidos usados según la invención comprenden además un recubrimiento que no es gastrorresistente. Se trata de un recubrimiento de película que interviene (i) para proteger los componentes del comprimido desnudo frente al exterior, en especial frente a los golpes, y sobre todo (ii) para ralentizar la disolución del Mg en la fase "gástrica". Este recubrimiento de película se puede hacer en una sola capa, dos capas o incluso tres capas. Para limitar los costes de fabricación, puede ser una monocapa. Sin embargo, se recomienda un recubrimiento de dos capas para controlar mejor la disolución de Mg. Como se ha indicado más arriba, el recubrimiento de la matriz en general representa de 15 a 75 partes en peso para una fuente de magnesio que proporciona de 90 a 110 partes en peso de Mg (es decir, aproximadamente de 1,3 a 7,5% en peso con respecto al peso de la matriz). Preferiblemente, representará de 15 a 70 partes en peso, y mejor de 15 a 45 partes en peso, para 90 a 110 partes en peso de Mg.

15 Las sustancias recomendadas en la presente memoria para el recubrimiento son goma laca y éteres de celulosa filmógenos, tales como las alquilcelulosas, concretamente mezclas de HPMC e hidroxipropilcelulosa (HPC) comercializadas en particular bajo las nomenclaturas de NUTRATERIC® y OPADRY®. También se puede prever un recubrimiento que consiste en una primera capa de goma laca y una capa externa hecha de una mezcla de alquilcelulosas.

En la práctica, se recomienda un recubrimiento que es

25 (a) un recubrimiento de película monocapa de goma laca (usada al 50% en peso en etanol, eliminándose el disolvente durante la formación del recubrimiento de película), o

(b) un recubrimiento de película de dos capas, comprendiendo cada capa una sustancia seleccionada de goma laca, éteres de celulosa (en especial HPMC y HPC) y sus mezclas.

30 Cuando se usa un recubrimiento de dos capas, la primera capa (o capa interna) en general representa de 0,5 a 4% en peso con respecto al peso de la matriz, y la segunda capa (o capa externa) en general representa de 0,5 a 3,5% en peso con respecto al peso de dicha matriz, representando el conjunto de dichas dos capas de 1,3 a 7,5% en peso con respecto al peso de dicha matriz.

Según la invención, se recomienda una composición en forma de comprimido recubierto con película que libera magnesio de forma gradual y continua. Esta composición se compone ventajosamente de:

35 - una matriz (que constituye en particular un núcleo) que comprende

(A) de 90 a 110 partes en peso de magnesio, siendo la fuente de magnesio  $MgCl_2 \cdot nH_2O$ , donde n es un número real mayor que 0 y menor o igual a 6, preferiblemente n está comprendido entre 2 y 6, y mejor de 3 a 11/2, ventajosamente n es 6/2, 7/2, 8/2, 9/2 o 10/2, y en particular 9/2,

(B1) de 180 a 190 partes en peso de hidroxipropilmetilcelulosa,

40 (B2) de 19,8 a 22,2 partes en peso de behenato de glicerilo,

(C1) de 10 a 12 partes en peso de lactosa, y

(C2) de 10 a 12 partes en peso de sílice coloidal; y

- un recubrimiento de película de

45 (D) de 15 a 45 partes en peso de una sustancia seleccionada de goma laca, éteres de celulosa (en especial HPMC y HPC) y sus mezclas.

Se recomienda conservar la composición usada según la invención a una temperatura inferior a 40°C, y preferiblemente a una temperatura inferior o igual a 25°C.

La composición que comprende magnesio se usa según la invención en combinación con una composición dirigida a

tratar la diabetes tipo 2 o sus complicaciones.

La composición dirigida a tratar la diabetes tipo 2 o sus complicaciones es, según una realización particular de la invención, una composición para administración oral.

5 Comprende en un medio farmacéuticamente aceptable al menos un principio activo farmacéutico dirigido a tratar la diabetes tipo 2, o sus complicaciones.

El principio activo farmacéutico dirigido a tratar la diabetes tipo 2 se puede seleccionar en particular entre agentes estimuladores de la secreción de insulina, sensibilizadores de insulina, agentes reductores de la glucogénesis, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 e inhibidores de la alfa-glucosidasa.

10 Los agentes que estimulan la secreción de insulina se pueden seleccionar en particular entre las sulfonilureas y "glinidas". A modo de ejemplo de sulfonilureas, se pueden mencionar en particular carbutamida (Glucidoral®), glibenclamida/gliburida (Daonil®, Euglucan®), glibomurida (Glutril®), gliclazida (Diamicon®), glimepirida (Amarel®), glipizida (Glibénèse®). A modo de ejemplo de "glinidas", se puede mencionar en particular la repaglinida (NovoNorm®).

15 Los agentes que disminuyen la glucogénesis están representados en general por biguanidas, y se puede mencionar en particular la metformina (Glucophage®, Stagid®).

Entre los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 se pueden mencionar en particular la saxagliptina, sitagliptina y vidagliptina.

Los sensibilizadores de insulina están representados principalmente por las tiazolidinonas (TZD). Se pueden mencionar en particular la pioglitazona (Actos®) o rosiglitazona (Avandia®).

20 Entre los inhibidores de la alfa-glucosidasa, se puede mencionar en particular la acarbosa (Glucor®) o miglitol (Diastabol®).

25 Se sabe además que los pacientes diabéticos son una población con riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, en particular aterosclerosis. Esto se debe en parte a una mayor susceptibilidad a factores tales como la hiperlipidemia o la hipercolesterolemia. Por lo tanto, la disminución del nivel de colesterol de lipoproteína de baja densidad (colesterol LDL) en el suero es, en este sentido, el primer enfoque terapéutico. También puede ser importante identificar pacientes con niveles bajos de colesterol de lipoproteína de alta densidad (colesterol HDL) y/o niveles altos de triglicéridos. En particular, se ha mostrado que las lipoproteínas ricas en triglicéridos que proceden del hígado (VLDL) o del intestino (quilomicrón) presentan un riesgo aterogénico importante.

30 Según una realización particular de la invención, la composición dirigida al tratamiento de la diabetes tipo 2 o sus complicaciones puede comprender un principio activo farmacéutico seleccionado entre compuestos que disminuyen el nivel de lípidos o de colesterol, tales como, en particular, agonistas de PPAR $\alpha$ , en particular fibratos (por ejemplo: fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato o gemfibrozilo), inhibidores de HmGCoA (hidroximetilglutaril coenzima A reductasa), tales como estatinas (por ejemplo, atorvastatina, simvastatina o fluvastatina), inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo: ezetimibe o fitoesteroles), inhibidores de CETP (proteína de transferencia del éster de colesterol), como por ejemplo torcetrapib, inhibidores de ACAT (AcilCoA-Colesterol Acil Transferasa), inhibidores de MTP (proteína de transferencia de triglicéridos microsomales), agentes secuestrantes de ácidos biliares (colestiramina), etc.

35 Según otra realización particular de la invención, la composición dirigida a tratar la diabetes tipo 2 o sus complicaciones puede comprender un principio activo farmacéutico seleccionado entre agentes antihipertensivos y de hipotensión, tales como los inhibidores de la ACE (enzima convertidora de angiotensina) (por ejemplo: captopril, enalapril, ramipril o quinapril), antagonistas de los receptores de angiotensina II (por ejemplo: losartán, valsartán, telmisartán, eposartán, irbesartán, etc.), bloqueadores beta (atenolol, metoprolol, labetalol, propranolol), diuréticos (por ejemplo: furosemida, indapamida, hidroclorotiazida o anti-aldosterona), vasodilatadores como los agentes bloqueantes del receptor alfa (como prazosina o urapidil) o incluso minoxidil, agentes bloqueantes de los canales de calcio (como por ejemplo; 40 nifedipina, felodipina, amlodipina, diltizem o verapamilo), etc.

45 La composición dirigida a tratar la diabetes tipo 2 o sus complicaciones puede comprender al menos dos principios activos farmacéuticos dirigidos a tratar la diabetes tipo 2 o sus complicaciones. Por lo tanto, una composición dirigida a tratar la diabetes tipo 2 o sus complicaciones puede comprender, en la misma forma farmacéutica o en formas farmacéuticas separadas, metformina y una sulfonilurea, una biguanida o una tiazolidinadiona. Se puede citar como 50 ejemplo de combinaciones de principios activos los productos: metformina + glibenclamida/gliburida, metformina + glipizida, metformina + pioglitazona, metformina + rosiglitazona, metformina + sitagliptina y metformina + vidagliptina. Además, una composición dirigida a tratar la diabetes tipo 2 o sus complicaciones puede comprender, opcionalmente en la misma forma farmacéutica o en varias formas farmacéuticas, al menos un agente terapéutico para tratar la diabetes tipo 2, tal como se ha definido antes, en particular seleccionado entre los agentes que estimulan la secreción 55 de insulina, sensibilizantes de insulina, agentes que disminuyen la glucogénesis, inhibidores de alfa-glucosidasa, y al menos un agente antihipertensor o de hipotensión, tal como se ha definido antes, como los antagonistas de receptores

de la angiotensina II.

Muchos productos farmacéuticos para tratar la diabetes tipo 2 ya están en el mercado. En general se administran por vía oral.

5 La presente invención permite así tratar, en particular disminuir los efectos de la diabetes tipo 2, y/o tratar al menos una de sus complicaciones, en particular las enfermedades cardiovasculares, hipertensión, retinopatía, nefropatía, depresión y/o úlceras del pie diabético.

Según una realización de la invención, dichas composiciones se administran de forma simultánea, separada o escalonada a lo largo del tiempo. Por lo tanto, las composiciones se pueden administrar simultáneamente (pero por separado) o secuencialmente.

10 Se entiende por "secuencial" una aplicación separada en el tiempo de la composición que comprende magnesio y la composición farmacéutica que comprende al menos un principio activo farmacéutico para tratar la diabetes tipo 2 o sus complicaciones. Por lo tanto, el usuario podrá administrar sucesivamente la composición que comprende magnesio, y la composición farmacéutica que comprende al menos un principio activo farmacéutico para tratar la diabetes o sus complicaciones, después de unos segundos o después de varias horas en el mismo día, en especial  
15 en un intervalo de 1 hora a 3 días. Según una alternativa, se administra en primer lugar la composición que comprende el principio activo farmacéutico para tratar la diabetes tipo 2 o sus complicaciones, y en segundo lugar la composición que comprende magnesio. Según otra alternativa, se administra en primer lugar la composición que comprende magnesio y en segundo lugar la composición farmacéutica que comprende al menos un principio activo farmacéutico para tratar la diabetes tipo 2 o sus complicaciones.

20 La composición farmacéutica que comprende al menos un principio activo farmacéutico para tratar la diabetes tipo 2 o sus complicaciones se administrará, preferiblemente por vía oral, de acuerdo con el tratamiento prescrito, y en particular este tratamiento dependerá del principio activo o principios activos administrados y del paciente.

La composición que comprende magnesio y descrita anteriormente en general comprende entre 50 mg y 100 mg de magnesio. Esta composición se administra de manera que se administran al sujeto de 100 a 200 mg de magnesio al  
25 día. Ventajosamente, se administran de uno a diez comprimidos al día, por ejemplo por la mañana y/o por la noche, preferiblemente por la mañana o por la mañana y por la noche. Según una realización, se puede administrar uno o dos comprimidos, o incluso hasta 4 o 5 comprimidos, una o dos veces al día. Según otra realización particular, cuando el comprimido comprende 50 mg de magnesio, se pueden administrar de dos a cuatro comprimidos al día, ventajosamente por la mañana y/o por la noche, preferiblemente de dos a cuatro comprimidos solo por la mañana o  
30 alternativamente uno o dos por la mañana y uno o dos por la noche. Según otra realización particular, en la que el comprimido comprende 100 mg de magnesio, se pueden administrar uno a dos comprimidos por día, ventajosamente por la mañana y/o por la noche.

En una realización, el término "tratamiento" o "tratar" indica una mejora o profilaxis de la diabetes tipo 2 o, en particular, de una de sus complicaciones. En otra realización, "tratamiento" o "tratar" indican una mejora, profilaxis o inversión de  
35 al menos un parámetro físico medible asociado con la enfermedad o trastorno que se está tratando, que no es necesariamente discernible en o por el sujeto tratado. En otra realización, "tratamiento" o "tratar" indican la inhibición o la ralentización de la progresión de la diabetes tipo 2 o una de sus complicaciones. En otra realización, "tratamiento" o "tratar" indican el retraso en la aparición de al menos una de las complicaciones de la diabetes tipo 2, en particular de enfermedades cardiovasculares (tales como problemas del ritmo cardiaco, arteritis, aterosclerosis), hipertensión, retinopatía, nefropatía, depresión o úlcera de pie diabético. En particular, cuando se trata de la úlcera de pie diabético, la presente invención se puede adaptar para prevenir, retrasar la aparición o disminuir el riesgo de desarrollar una  
40 úlcera de pie diabético.

En una realización, las composiciones se administran como una medida curativa. En el presente contexto, "curativo" indica una reducción de los efectos de la diabetes tipo 2 y/o disminuir el desarrollo o empeoramiento de una de las  
45 complicaciones de la diabetes tipo 2, en particular las enfermedades cardiovasculares (como trastornos del ritmo cardiaco, arteritis, aterosclerosis), hipertensión, retinopatía, nefropatía, depresión y úlceras del pie, y más específicamente enfermedades cardiovasculares (como trastornos del ritmo cardiaco, arteritis, aterosclerosis), hipertensión, retinopatía, nefropatía, depresión.

La presente invención también tiene por objeto un método de tratamiento de la diabetes tipo 2 o una de sus complicaciones, en el que se administra a un sujeto que padece diabetes tipo 2 y posiblemente una de sus complicaciones, una composición que comprende magnesio como se ha definido antes en combinación con una  
50 composición farmacéutica que comprende al menos un principio activo farmacéutico para tratar la diabetes tipo 2 o sus complicaciones, pudiendo ser administradas dichas composiciones simultáneamente (pero por separado) o secuencialmente.

55 En el sentido de la presente invención, por "paciente" o "sujeto" se entiende cualquier mamífero, y más particularmente seres humanos, hombres o mujeres.

Otras ventajas y características de la invención se entenderán mejor al leer los siguientes ejemplos. Por supuesto, estos ejemplos no tienen carácter limitante, se dan solo a modo de ilustración.

Los ensayos relacionadas con la determinación de la cinética de disolución del Mg se llevaron a cabo a 40°C in vitro usando el sistema A mencionado antes: medio HCl 0,1 N de T = 0 a T = 2 h, después medio tampón a pH 6,8 de T = 2 h a T = 8 h.

5

Ejemplo 1

Se han preparado comprimidos (en dosis de 100 mg de magnesio) que tienen la siguiente formulación (la relación en peso B1/B2 es 9,15/1), Cant/cp representaba la cantidad (expresada en mg) de cada componente del comprimido.

| Componentes                            | Cant/cp (mg) |
|--|--------------|
| 10 Núcleo:                             |              |
| MgCl <sub>2</sub> .9/2H <sub>2</sub> O | 725,0        |
| HPMC                                   | 183,0        |
| Behenato de mono-diglicérido           | 20,0         |
| Lactosa anhidra                        | 11,0         |
| 15 Sílice coloidal anhidra             | 11,0         |
| Recubrimiento de película:             |              |
| Goma laca                              | 39,6         |
| Total:                                 | 989,60       |

El perfil de disolución de estos comprimidos es como se describe en la presente invención.

20 Se preparan comprimidos equivalentes a los detallados anteriormente con MgCl<sub>2</sub>.6/2H<sub>2</sub>O y MgCl<sub>2</sub>.7/2H<sub>2</sub>O.

Ejemplo 2

Se han preparado comprimidos (en dosis de 100 mg de magnesio) que tienen la siguiente formulación (la relación en peso B1/B2 es 9,35/1).

| Componentes                            | Cant/cp (mg) |
|--|--------------|
| 25 Núcleo:                             |              |
| MgCl <sub>2</sub> .9/2H <sub>2</sub> O | 725,0        |
| HPMC                                   | 185,2        |
| Behenato de mono-diglicérido           | 19,8         |
| Lactosa anhidra                        | 11,0         |
| 30 Sílice coloidal anhidra             | 11,0         |
| Recubrimiento de película:             |              |
| Goma laca                              | 39,42        |
| Azul patente                           | 0,03         |
| Total:                                 | 992,45       |

35 El perfil de disolución de estos comprimidos es como se describe en la presente invención.

Se preparan comprimidos equivalentes a los detallados anteriormente con MgCl<sub>2</sub>.10/2H<sub>2</sub>O y MgCl<sub>2</sub>.8/2H<sub>2</sub>O.

Ejemplo 3

Se prepararon comprimidos (en dosis de 100 mg de magnesio) que tienen la siguiente formulación (la relación en peso B1/B2 es 9,25/1).

| Componentes                            | Cant/cp (mg) |
|--|--------------|
| 40 Núcleo:                             |              |
| MgCl <sub>2</sub> .9/2H <sub>2</sub> O | 725,0        |
| HPMC                                   | 185,2        |
| Behenato de mono-diglicérido           | 20,0         |
| 45 Lactosa anhidra                     | 11,0         |
| Sílice coloidal anhidra                | 11,0         |
| Recubrimiento de película:             |              |
| Goma laca                              | 39,6         |
| Total:                                 | 991,60       |

50 El perfil de disolución de estos comprimidos es como se describe en la presente invención.

Se preparan comprimidos equivalentes a los detallados anteriormente con MgCl<sub>2</sub>.6/2H<sub>2</sub>O y MgCl<sub>2</sub>.7/2H<sub>2</sub>O.

Ejemplo 4

## ES 2 769 551 T3

Se prepararon comprimidos (en dosis de 100 mg de magnesio) que tienen la siguiente formulación, según las modalidades mencionadas antes (la relación en peso B1/B2 es 9,15/1).

|    | Componentes                            | Cant/cp (mg) |
|----|--|--------------|
|    | Núcleo:                                |              |
| 5  | MgCl <sub>2</sub> .9/2H <sub>2</sub> O | 725,0        |
|    | HPMC                                   | 183,0        |
|    | Behenato de mono-diglicérido           | 20,0         |
|    | Lactosa anhidra                        | 11,0         |
|    | Sílice coloidal anhidra                | 11,0         |
| 10 | Recubrimiento de película 1:           |              |
|    | Goma laca                              | 24,17        |
|    | Recubrimiento de película 2:           |              |
|    | Mezcla de HPMC/HPC 1/3 p/p             | 17,514       |
|    | Azul patente                           | 0,016        |
| 15 | Total:                                 | 991,70       |

El perfil de disolución de estos comprimidos es como se describe en la presente invención.

Se preparan comprimidos equivalentes a los detallados anteriormente con MgCl<sub>2</sub>.7/2H<sub>2</sub>O y MgCl<sub>2</sub>.10/2H<sub>2</sub>O.

### Ejemplo 5

20 Se prepararon comprimidos (en dosis de 100 mg de magnesio) que tienen la siguiente formulación (la relación en peso B1/B2 es 9,15/1).

|    | Componentes                                   | Cant/cp (mg) |
|----|---|--------------|
|    | Núcleo:                                       |              |
|    | MgCl <sub>2</sub> .9/2H <sub>2</sub> O        | 725,0        |
|    | HPMC  | 183,0        |
| 25 | Behenato de mono-diglicérido                  | 20,0         |
|    | Lactosa anhidra                               | 11,0         |
|    | Sílice coloidal anhidra                       | 11,0         |
|    | Recubrimiento de película:                    |              |
|    | 1ª Capa: Goma laca                            | 19,8         |
| 30 | 2ª Capa (externa): Mezcla de HPMC/HPC 1/4 p/p | 19,8         |
|    | Total:  | 989,60       |

El perfil de disolución de estos comprimidos es como se describe en la presente invención.

### Ejemplo 6

35 Se preparan según las modalidades del ejemplo 5, comprimidos que contienen 50 mg de magnesio y que tienen para cada componente una cantidad que es la mitad de la del componente homólogo de dicho Ej. 5.

### Ejemplo 7

Se prepararon comprimidos (en dosis de 100 mg de magnesio) que tienen la siguiente formulación (la relación en peso B1/B2 es 9,15/1).

|    | Componentes                                   | Cant/cp (mg) |
|----|---|--------------|
|    | Núcleo:                                       |              |
|    | MgCl <sub>2</sub> .9/2H <sub>2</sub> O        | 725,0        |
|    | HPMC  | 183,0        |
|    | Behenato de mono-diglicérido                  | 20,0         |
|    | Lactosa anhidra                               | 11,0         |
| 45 | Sílice coloidal anhidra                       | 11,0         |
|    | Recubrimiento de película:                    |              |
|    | 1ª Capa (interna): HPMC/HPC 1/3 p/p           | 19,8         |
|    | 2ª Capa (externa): Mezcla de HPMC/HPC 1/4 p/p | 19,8         |
|    | Total:  | 989,60       |

50 El perfil de disolución de estos comprimidos es como se describe en la presente invención.

Se preparan comprimidos equivalentes a los detallados anteriormente con MgCl<sub>2</sub>.6/2H<sub>2</sub>O y MgCl<sub>2</sub>.7/2H<sub>2</sub>O.

### Ejemplo 8

Se preparan según las modalidades del ejemplo 7, comprimidos que contienen 50 mg de magnesio y que tienen para

## ES 2 769 551 T3

cada componente una cantidad que es la mitad de la del componente homólogo de dicho Ej. 7.

### Ejemplo 9

Se prepararon comprimidos (en dosis de 100 mg de magnesio) que tienen la siguiente formulación (la relación en peso B1/B2 es 8,8/1).

| 5  | Componentes                            | Cant/cp (mg) |
|----|--|--------------|
|    | Núcleo:                                |              |
|    | MgCl <sub>2</sub> .9/2H <sub>2</sub> O | 725,0        |
|    | HPMC                                   | 190,0        |
|    | Behenato de mono-diglicérido           | 21,5         |
| 10 | Lactosa anhidra                        | 10,0         |
|    | Sílice coloidal anhidra                | 10,0         |
|    | Clorhidrato de piridoxina              | 6,0          |
|    | Recubrimiento de película:             |              |
|    | Goma laca                              | 40,0         |
| 15 | Total:                                 | 1003,0       |

### Ejemplo 10

Se prepararon comprimidos (en dosis de 50 mg de magnesio) que tienen la siguiente formulación (la relación en peso B1/B2 es 9,15/1).

| 20 | Componentes  | Cant/cp (mg) |
|----|--|--------------|
|    | Núcleo:  |              |
|    | MgCl <sub>2</sub> .9/2H <sub>2</sub> O   | 362,50       |
|    | HPMC   | 91,50        |
|    | Behenato de mono-diglicérido   | 10,00        |
|    | Lactosa anhidra  | 5,50         |
| 25 | Sílice coloidal anhidra  | 5,50         |
|    | Recubrimiento de película 1:   |              |
|    | Goma laca (OPAGLOS® NA715G, producto comercializado por la Soc. llamada COLORCON)              | 1,3 a 2,2%*  |
|    | Recubrimiento de película 2:   |              |
| 30 | Mezcla de HPMC/HPC 1/3 p/p (OPADRY® VMS, producto comercializado por la Soc. llamada COLORCON) | 1,1 a 1,6%*  |
|    | Amarillo 20A38069  | 0,008        |

Nota (\*): porcentaje en peso con respecto al peso del comprimido desnudo.

### Ejemplo 11

35 Se prepararon comprimidos (en dosis de 50 mg de magnesio) que tienen la siguiente formulación mencionada antes (la relación en peso B1/B2 es 9,15/1).

| 40 | Componentes   | Cant/cp (mg) |
|----|---|--------------|
|    | Núcleo:   |              |
|    | MgCl <sub>2</sub> .9/2H <sub>2</sub> O  | 362,50       |
|    | HPMC  | 91,50        |
|    | Behenato de mono-diglicérido  | 10,00        |
|    | Lactosa anhidra   | 5,50         |
|    | Sílice coloidal anhidra   | 5,50         |
|    | Recubrimiento de película:  |              |
| 45 | Goma laca (OPAGLOS® NA715G, producto comercializado por la Soc. llamada COLORCON) | 1,7%*        |

Nota (\*): porcentaje en peso con respecto al peso del comprimido desnudo.

El perfil de disolución de estos comprimidos es como se describe en la presente invención.

### Ejemplo 12

50 Se prepararon comprimidos (en dosis de 50 mg de magnesio) que tienen la siguiente formulación (la relación en peso B1/B2 es 9,15/1).

| 55 | Componentes                            | Cant/cp (mg) |
|----|--|--------------|
|    | Núcleo:                                |              |
|    | MgCl <sub>2</sub> .9/2H <sub>2</sub> O | 362,50       |
|    | HPMC                                   | 91,50        |

## ES 2 769 551 T3

|    |  |       |
|----|--|-------|
|    | Behenato de mono-diglicérido   | 10,00 |
|    | Lactosa anhidra  | 5,50  |
|    | Sílice coloidal anhidra  | 5,50  |
|    | Recubrimiento de película 1:   |       |
| 5  | Goma laca (OPAGLOS® NA715G, producto comercializado por la Soc. llamada COLORCON)              | 1,7%* |
|    | Recubrimiento de película 2:   |       |
|    | Mezcla de HPMC/HPC 1/3 p/p (OPADRY® VMS, producto comercializado por la Soc. llamada COLORCON) | 0,5%* |
| 10 | Nota (*): porcentaje en peso con respecto al peso del comprimido desnudo.                      |       |

### Ejemplo 13

El objetivo del estudio clínico era evaluar la biodisponibilidad relativa del magnesio aportado por dos formulaciones administradas por vía oral:

15 2 comprimidos de 50 mg de magnesio (cloruro de magnesio), tales como los descritos en el ejemplo 12, según la invención, es decir, 100 mg de elemento magnesio, frente a un producto de referencia Producto A (3 comprimidos de 100 mg de magnesio, de liberación inmediata), es decir 300 mg de elemento magnesio.

El estudio clínico aleatorizado se llevó a cabo con enmascaramiento doble y cruzado en sujetos sanos (hombres). Cada uno de los voluntarios que participaron en el estudio recibió los dos productos del estudio, con una ventana de 48 horas (lavado) entre los dos períodos de suplementación.

20 Con el fin de evaluar la biodisponibilidad, se llevó a cabo un análisis de magnesio en la orina recogida entre 0 y 24 horas después de tomar los comprimidos, para medir la cantidad de magnesio eliminada por el organismo. Una dieta estandarizada aportaba la misma cantidad de magnesio a todos los sujetos.

### RESULTADOS

25 Todos los sujetos fueron incluidos en el análisis estadístico de los resultados ya que no se puso de manifiesto ningún dato atípico o aberrante que hubiera justificado excluirlos del análisis.

El criterio principal del estudio era la comparación de la distribución del magnesio total presente en el organismo del sujeto, es decir, el magnesio "basal" del sujeto al que se le ha añadido el magnesio aportado por los comprimidos del ejemplo 12 y el de la orina, frente al producto de referencia.

30 La eliminación urinaria de magnesio, medida en muestras recogidas de forma secuencial durante las 24 horas posteriores a la toma, ha mostrado resultados homogéneos, con una potencia comprendida entre 73,3% (T0-T5h) y 96,8% (T0)-T24h).

35 Después de 24 horas, la eliminación urinaria acumulada de magnesio (es decir, magnesio "basal" más magnesio absorbido) es, después del consumo de 100 mg de elemento magnesio proporcionado por los comprimidos según la invención, de 100,53 mg mientras que es de 117,68 mg después del consumo de 300 mg de elemento magnesio proporcionado por el producto de referencia A.

### Magnesio urinario

La excreción urinaria de magnesio, medida en muestras recogidas de forma secuencial durante las 24 horas después de tomar el producto, muestra resultados homogéneos.

40 La potencia estadística de este estudio está comprendida entre 73 y 97%, lo que significa que el número de sujetos era suficiente para ver las posibles diferencias entre los grupos de tratamiento.

Estos resultados, presentados de forma acumulada en la Figura 1, muestran que el producto según la invención con aportes de magnesio de 100 mg, es decir, 3 veces inferiores a los del producto de referencia A (300 mg) permite obtener una eliminación urinaria de magnesio muy cercana a la del Producto A, los 200 mg de diferencia entre las dos dosis no se absorben y probablemente son eliminados en las heces.

45 El rendimiento de absorción del magnesio es, por lo tanto, mejor con el producto según la invención que con el producto de referencia.

### Conclusión

50 En este estudio basado en la comparación de la eliminación urinaria del magnesio (reflejo de la absorción intestinal), los resultados indican que la formulación según la invención permite obtener una mejor "biodisponibilidad" del magnesio administrado por vía oral en relación con la formulación de Producto A.

- Una mejor biodisponibilidad - un mejor rendimiento de absorción

Los resultados del estudio muestran que las cantidades eliminadas por vía urinaria son casi idénticas con los 100 mg aportados por el producto según la invención y con los 300 mg aportados por el Producto A, y sugieren que el rendimiento de absorción es tres veces mayor con la formulación según la invención y que la diferencia (aproximadamente 200 mg) no se ha absorbido y, por lo tanto, se ha eliminado por vía fecal.

- 5 - Una mejora de la tolerancia intestinal

Cuanto mayor es la cantidad de magnesio liberado en el intestino, más aumenta el riesgo de potencial irritación de este, debido a los iones de magnesio no absorbidos. Esta irritación puede causar posibles trastornos digestivos tales como: dolor de estómago, diarrea, náuseas, etc. Por lo tanto, el producto según la invención por su baja dosis y mejor rendimiento de absorción debería disminuir en gran medida estos riesgos de efectos indeseables.

- 10 - Una mejor biodisponibilidad debido a la formulación según la invención

Los 100 mg de magnesio aportados por la fórmula según la invención se encuentran en la orina recogida durante las 48 horas posteriores a la toma, lo que sugiere una excelente biodisponibilidad, capaz de mantener el magnesio óptimo a largo plazo.

- 15 La formulación según la invención administrada en la dosis de 100 mg, en comparación con el Producto de referencia A en una dosis de 300 mg, permite por lo tanto una mejor biodisponibilidad y una mejor tolerancia digestiva del magnesio, lo cual es particularmente ventajoso para los sujetos que presentan o susceptibles de presentar diabetes tipo 2 o al menos una de sus complicaciones. La formulación según la invención permite que casi la totalidad del Mg ingerido sea asimilada por el organismo para cantidades 3 veces inferiores que el producto de referencia, lo que permite obtener una mejor tolerancia intestinal y renal.

- 20 Ejemplo 14

- 25 Las composiciones farmacéuticas para administración oral que comprenden al menos un principio activo farmacéutico para tratar la diabetes tipo 2 se seleccionan, por ejemplo, entre las mencionadas anteriormente y se venden en particular con las marcas registradas: Glucophage®, Metformin Biogaran®, Stagid®, Galvus® (DCI del principio activo: Vidagliptina), Glucidoral® (DCI del principio activo: Carbutamida), Daonil (DCI del principio activo: Glibenclamida), Amarel® (DCI del principio activo: Glimepirida), Diamicron® (DCI del principio activo: Glicazida), NovoNorm® (DCI del principio activo: repaglinida), Actos® (DCI del principio activo: pioglitazona), Avandia® (DCI del principio activo: rosiglitazona), Glucor® (DCI del principio activo: acarbosa), o Diastabol® (DCI del principio activo: miglitol), o incluso las combinaciones de principios activos, tales como por ejemplo Glucovance® (DCI de los principios activos: metformina + glibenclamida), Competact® (DCI de los principios activos: metformina + pioglitazona), Janumet® (DCI de los principios activos: metformina + sitagliptina), Eucreas® (DCI de los principios activos: metformina + vidagliptina).

- 35 Por lo tanto, estos productos según la invención se pueden administrar según la prescripción del médico en combinación con los comprimidos descritos en uno de los ejemplos 1-12. Preferiblemente, estos productos que contienen magnesio se administran de tal manera que se administren al sujeto de 100 a 500 mg de magnesio al día. Ventajosamente, se administran de uno a diez comprimidos al día, por ejemplo por la mañana y/o por la noche, preferiblemente por la mañana o por la mañana y por la noche. Según una realización, se pueden administrar uno o dos comprimidos, o incluso hasta 4 o 5 comprimidos, de una a dos veces al día. Según otra realización particular, cuando el comprimido comprende 50 mg de magnesio, se pueden administrar de dos a cuatro comprimidos al día, ventajosamente por la mañana y/o por la noche, preferiblemente de dos a cuatro comprimidos solamente por la mañana o alternativamente uno o dos por la mañana y uno o dos por la noche. Según otra realización particular, cuando el comprimido comprende 100 mg de magnesio, se pueden administrar de uno a dos comprimidos al día, ventajosamente por la mañana y/o por la noche.

## REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende magnesio, para usar para el tratamiento de la diabetes tipo 2 o una de sus complicaciones, en combinación con una composición farmacéutica que comprende al menos un principio activo dirigido al tratamiento de la diabetes tipo 2, dicha composición que comprende magnesio es una composición para administración oral, en forma de comprimido, que comprende una matriz de magnesio de liberación progresiva que comprende magnesio, un agente retardante hidrófilo (B1), un agente retardante hidrófobo (B2), una carga inerte (C1) que actúa como diluyente y una carga inerte (C2) que actúa como un medio lubricante, caracterizándose dicha matriz por que comprende:
- 5 (A) de 90 a 110 partes en peso de magnesio, estando presente la fuente de magnesio en la forma seleccionada entre MgO, MgCl<sub>2</sub> y los hidratos de fórmula MgCl<sub>2</sub>.n(H<sub>2</sub>O) donde n es un número real entero o fraccionario mayor que 0 y menor que o igual a 6,
- 10 (B1) de 180 a 190 partes en peso de hidroxipropilmetilcelulosa,
- (B2) de 19,8 a 22,2 partes en peso de behenato de glicerilo,
- (C1) de 10 a 12 partes en peso de lactosa, y
- 15 (C2) de 10 a 12 partes en peso de sílice coloidal;
- dicha composición también comprende un recubrimiento, que no es un recubrimiento gastrorresistente, sino un recubrimiento de protección que ralentiza la disolución del Mg a nivel gástrico y dicha composición que comprende magnesio se administra de manera que se administren a un sujeto de 100 a 200 mg de magnesio al día.
2. Composición para usar según la reivindicación 1, caracterizada por que dicho recubrimiento es un recubrimiento de película con una o más capas.
- 20 3. Composición para usar según la reivindicación 2, caracterizada por que dicho recubrimiento representa de 1,3% a 7,5% en peso con respecto al peso de la matriz.
4. Composición para usar según la reivindicación 3, caracterizada por que dicho recubrimiento es
- (a) un recubrimiento de película monocapa de goma laca, o
- 25 (b) un recubrimiento de película de dos capas, comprendiendo cada capa una sustancia seleccionada entre goma laca, éteres de celulosa y sus mezclas.
5. Composición para usar según una de las reivindicaciones precedentes, dicha composición que comprende magnesio corresponde a:
- (I) comprimidos con estructura homogénea que contiene toda la fuente de magnesio, o
- 30 (II) comprimidos con estructura compuesta que comprende
- (a) una primera estructura (o núcleo "interno") gastrorresistente, o alojada en una envoltura gastrorresistente, conteniendo dicha primera estructura de 80% a 40% del magnesio aportado por la fuente de magnesio, y
- (b) una segunda estructura (o capa "externa") que es hidrófila, que se disuelve en el estómago y contiene de 20% a 60% del magnesio aportado por la fuente de magnesio.
- 35 6. Composición para usar según una de las reivindicaciones precedentes, estando compuesta dicha composición de:
- una matriz que comprende
- (A) de 90 a 110 partes en peso de magnesio, siendo la fuente de magnesio MgCl<sub>2</sub>.nH<sub>2</sub>O, donde n es un número real mayor que 0 y menor que o igual a 6, preferiblemente n está comprendido entre 2 y 6, y mejor de 3 a 11/2, ventajosamente n es 6/2, 7/2, 8/2, 9/2 o 10/2, y en particular 9/2,
- 40 (B1) de 180 a 190 partes en peso de hidroxipropilmetilcelulosa,
- (B2) de 19,8 a 22,2 partes en peso de behenato de glicerilo,
- (C1) de 10 a 12 partes en peso de lactosa, y
- (C2) de 10 a 12 partes en peso de sílice coloidal; y
- un recubrimiento de película de

(D) de 15 a 45 partes en peso de una sustancia seleccionada entre goma laca, éteres de celulosa y sus mezclas.

7. Composición para usar según una de las reivindicaciones precedentes, administrándose dichas composiciones de forma simultánea, separada o escalonada a lo largo del tiempo.
- 5 8. Composición para usar según una de las reivindicaciones precedentes, comprendiendo la composición dirigida a tratar la diabetes tipo 2 o sus complicaciones, en un medio farmacéuticamente aceptable al menos un principio activo farmacéutico dirigido a tratar la diabetes tipo 2, seleccionándose dicho principio activo entre agentes que estimulan la secreción de insulina, sensibilizadores de insulina, agentes que disminuyen la glucogénesis, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 e inhibidores de la alfa-glucosidasa.
- 10 9. Composición para usar según una de las reivindicaciones precedentes, comprendiendo la composición dirigida a tratar la diabetes tipo 2 o sus complicaciones, al menos dos principios activos farmacéuticos dirigidos a tratar la diabetes tipo 2 o sus complicaciones.
- 15 10. Composición para usar según una de las reivindicaciones precedentes, con el fin de disminuir los efectos de la diabetes tipo 2, y/o tratar al menos una de sus complicaciones, en particular las enfermedades cardiovasculares, hipertensión, retinopatía, nefropatía, depresión y/o úlceras de pie diabético.
11. Composición para usar según una de las reivindicaciones precedentes, con el fin de retrasar la aparición de al menos una de las complicaciones de la diabetes tipo 2, en particular las enfermedades cardiovasculares, hipertensión, retinopatía, nefropatía, úlcera de pie diabético o depresión.
- 20 12. Composición para usar según una de las reivindicaciones precedentes, con el fin de disminuir el desarrollo o el empeoramiento de una de las complicaciones de la diabetes tipo 2, en particular las enfermedades cardiovasculares, hipertensión, retinopatía, nefropatía, depresión y úlceras del pie, y más específicamente enfermedades cardiovasculares, hipertensión, retinopatía, nefropatía y depresión.
13. Composición para usar según una de las reivindicaciones precedentes, la composición que comprende el magnesio comprende de 50 mg a 100 mg de magnesio por comprimido.

25

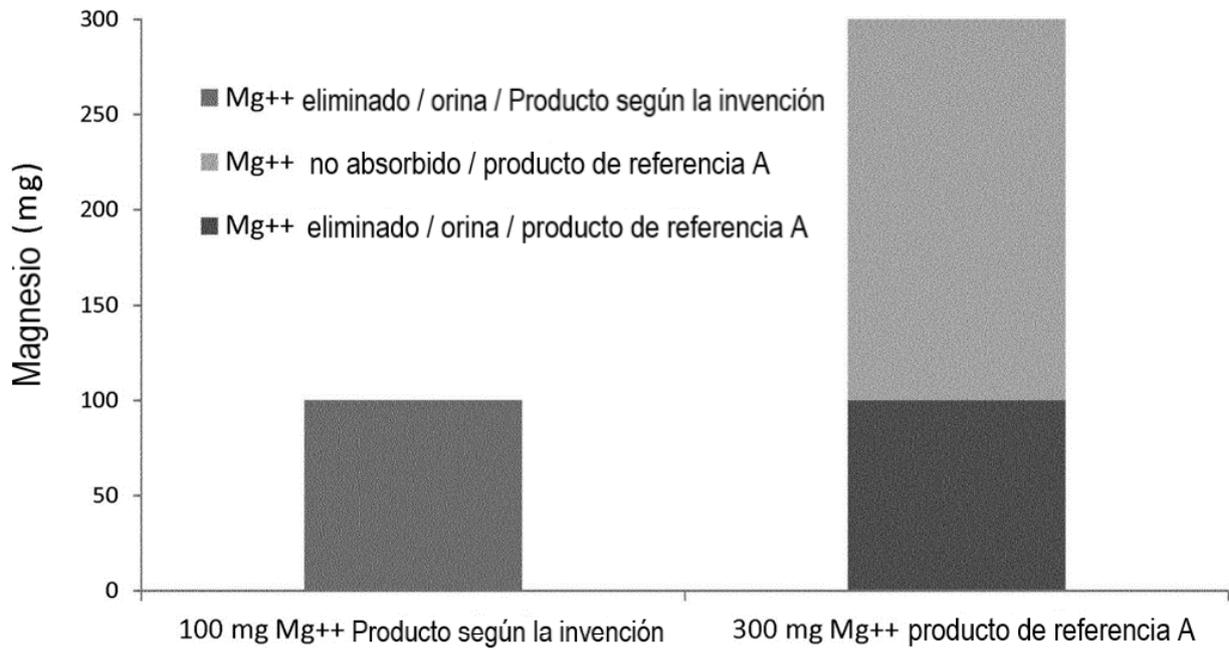


FIGURA 1