COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La presente invención se refiere a composiciones sólidas de dosis fija oral que comprenden metformina, atorvastatina y valsartán; o las respectivas sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y procesos para la preparación de estas. Las composiciones orales sólidas son útiles en el tratamiento de un paciente que necesita tratamiento para la diabetes tipo 2 o prediabetes.

La diabetes tipo 2 es una enfermedad cada vez más predominante que con frecuencia conduce a complicaciones cardiovasculares. La diabetes puede ser comórbida con la enfermedad cardiovascular. El deterioro de la salud cardiovascular de un paciente con diabetes puede estar asociado con un aumento de los gastos médicos y puede provocar la muerte. Existe el deseo de un tratamiento oral de un solo producto que se pueda usar para tratar o aliviar la hiperglucemia asociada con la diabetes tipo 2 y aliviar o tratar las comorbilidades relacionadas, tales como la hiperlipidemia y/o la hipertensión. La literatura demuestra que el control intensivo temprano de la glucosa en sangre, la presión arterial y el colesterol en sangre reduce los riesgos de resultados clínicos importantes, incluida la muerte, en la diabetes. Véase*, Chan, J. C. N., Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2: 969–79.*

Se desea un comprimido de tres componentes que comprenda metformina, atorvastatina y valsartán; sin embargo, la combinación de dosis fija presenta varios desafíos de fabricación y desarrollo. Existe una propensión a que uno o más de los componentes reaccionen entre sí durante la fabricación, el almacenamiento, la distribución y/o el uso. En particular, el paciente debe ingerir el comprimido de dosis fija de tres componentes sin triturarlo ni partirlo, ya que el contacto prematuro entre los componentes puede provocar impurezas indeseables y cambios físicos indeseables que afectan los perfiles de disolución del producto farmacológico. Se conocen formulaciones farmacéuticas que contienen dos ingredientes farmacéuticamente activos para usar en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Dichas formulaciones están disponibles en el comercio. Por ejemplo, Invokamet XR™ contiene canagliflozina y clorhidrato de metformina XR, Kombiglyze XR™ contiene saxagliptina y clorhidrato de metformina XR. Existen otras composiciones de dosis fija de dos componentes conocidas para su uso en el tratamiento de la diabetes tipo 2, cada una con metformina y un inhibidor de SGLT2 o un inhibidor de DPP4.

Sigue existiendo una necesidad de un solo producto para tratar la diabetes tipo

2 mediante el manejo integral del azúcar en sangre, los lípidos y la presión arterial. Una combinación de dosis fija ofrece las ventajas de conveniencia para los pacientes y una adherencia mejorada para tomar el medicamento a la dosis e intervalos adecuados según lo prescrito (véase, por ejemplo, *Pan et al., J. Gen. Intern. Med. 23(5): 611-4, 2008*). En particular, existe la necesidad de un solo producto combinado que sea lo suficientemente pequeño como para que un adulto pueda ingerirlo con facilidad, mientras sea estable y conserve las características de disolución de los componentes activos que se encuentran en los respectivos productos de monoterapia disponibles en el comercio.

Las composiciones de esta invención proporcionan un tratamiento que puede mejorar el control glucémico en pacientes que lo necesiten, y además tratan simultáneamente la hiperlipidemia y/o la hipertensión que pueden estar relacionadas con un aumento de la glucosa en sangre o que son causadas por este, en un paciente que lo necesite.

La presente invención es una composición oral de un solo producto que comprende los tres ingredientes farmacéuticamente activos de dosis fija, metformina, atorvastatina y valsartán, o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde la composición comprende una parte bicapa que comprende una capa de metformina y una capa de valsartán; y un recubrimiento de atorvastatina de liberación inmediata. La presente invención proporciona composiciones de dosis fija que son estables y que tienen características de disolución deseables.

En particular, la presente invención es una composición sólida de dosis fija oral que comprende

una parte bicapa que comprende

a. una capa de liberación prolongada que comprende metformina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta; y uno o más excipientes; y
b. una capa de liberación inmediata que comprende valsartán o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este y uno o más excipientes;

y que comprende además una capa de recubrimiento de liberación inmediata que comprende atorvastatina, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta; y uno o más excipientes.

En una forma de realización alternativa, la presente invención proporciona una composición sólida de dosis fija oral que comprende:

a. una capa de liberación prolongada que comprende clorhidrato de metformina XR o clorhidrato de metformina; y uno o más excipientes;

b. una capa de liberación inmediata que comprende valsartán y uno o más excipientes;

c. una capa de recubrimiento de liberación inmediata que comprende atorvastatina, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta; y uno o más excipientes.

En una forma de realización, la metformina o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta es clorhidrato de metformina.

En una forma de realización, la capa de liberación prolongada comprende clorhidrato de metformina, hipromelosa y celulosa microcristalina. Preferentemente, la capa de liberación prolongada comprende además estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal.

En una forma de realización, el clorhidrato de metformina está presente en forma de gránulos que además comprenden povidona y estearato de magnesio. En una forma de realización adicional, la capa de liberación prolongada que contiene metformina comprende además estearilfumarato de sodio o estearato de magnesio; celulosa microcristalina; y dióxido de silicio coloidal.

En una forma de realización, el clorhidrato de metformina está presente en una concentración de dosis unitaria seleccionada del grupo que consiste en alrededor de 250, alrededor de 500 y alrededor de 750 mg, preferentemente, alrededor de 500 mg.

En una forma de realización, el valsartán o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este es valsartán.

En una forma de realización, el valsartán está presente en una concentración de dosis unitaria seleccionada del grupo que consiste en alrededor de 40, alrededor de 50, alrededor de 60, alrededor de 70 y alrededor de 80 mg, preferentemente, alrededor de 80 mg.

En una forma de realización, la atorvastatina o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta es atorvastatina de calcio trihidrato.

En una forma de realización, la atorvastatina de calcio trihidrato está presente en una concentración de dosis unitaria seleccionada del grupo que consiste en alrededor de 5, alrededor de 10, alrededor de 15 y alrededor de 20 mg, preferentemente, alrededor de 10 mg.

Una forma de realización de esta invención es una composición sólida de dosis fija oral que comprende

una parte bicapa que comprende

a) una capa de liberación prolongada que comprende metformina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, en donde la concentración de dosis unitaria de metformina es de alrededor de 500 mg;

b) una capa de liberación inmediata que comprende valsartán o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde la concentración de dosis unitaria de valsartán es de alrededor de 80 mg;

y que comprende además

una capa de recubrimiento de liberación inmediata que comprende atorvastatina, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, en donde la concentración de dosis unitaria de atorvastatina es de alrededor de 10 mg.

En una forma de realización adicional, la composición sólida de dosis fija oral comprende

una parte bicapa que comprende:

a. una capa de liberación prolongada que comprende clorhidrato de metformina en una concentración de dosis unitaria de alrededor de 500 mg;

b. una capa de liberación inmediata que comprende valsartán en una concentración de dosis unitaria de alrededor de 80 mg;

y que comprende además

una capa de recubrimiento de liberación inmediata que comprende atorvastatina de calcio trihidrato en una concentración de dosis unitaria de alrededor de 10 mg.

En una forma de realización alternativa, la presente invención proporciona una composición sólida de dosis fija oral que comprende

a. una capa de liberación prolongada que comprende clorhidrato de metformina o metformina XR; y uno o más excipientes;

b. una capa de liberación inmediata que comprende valsartán y uno o más excipientes;

c. una capa de recubrimiento de liberación inmediata que comprende atorvastatina de calcio trihidrato; y uno o más excipientes.

En una forma de realización, la composición es un comprimido, preferentemente, un comprimido que tiene un tamaño aceptable desde el punto de vista farmacéutico para ser ingerido de manera intacta por un adulto.

La presente invención proporciona un proceso para preparar una composición sólida de dosis fija de la invención que comprende formar una parte bicapa comprimida que comprende:

a. una capa de liberación prolongada que comprende metformina, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, y uno o más excipientes; y
b. una capa de liberación inmediata que comprende valsartán, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y uno o más excipientes;

y un recubrimiento con una capa de recubrimiento de liberación inmediata que comprende atorvastatina, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, y uno o más excipientes.

También se proporciona en la presente un proceso para preparar una composición sólida de dosis fija oral que comprende

a. una capa de liberación prolongada que comprende clorhidrato de metformina y uno o más excipientes
b. una capa de liberación inmediata que comprende valsartán o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este y uno o más excipientes,
c. una capa de recubrimiento de liberación inmediata que comprende atorvastatina, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, y uno o más excipientes,

en donde la composición de dosis fija se prepara como un comprimido bicapa que comprende a) la capa de metformina y b) la capa de valsartán; y se recubre con c) una capa de recubrimiento activo de atorvastatina.

En una forma de realización, el pH de la capa de recubrimiento de liberación inmediata que comprende atorvastatina, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, se mantiene a pH 6 o superior.

En una forma de realización, la composición de dosis fija comprende además una capa de recubrimiento intermedia entre la parte bicapa, que comprende las capas de metformina y valsartán, y la capa de recubrimiento de liberación inmediata que contiene la atorvastatina. También se puede aplicar un recubrimiento superior de liberación inmediata sobre la capa de recubrimiento de liberación inmediata que comprende atorvastatina, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta.

La composición de dosis fija es ventajosamente útil para el tratamiento de un paciente que necesita tratamiento para la diabetes tipo 2 o un paciente en riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. La composición de dosis fija puede ser útil para tratar a un paciente que necesita tratamiento para la prediabetes. La composición de dosis fija es útil en el tratamiento de un paciente que necesita tratamiento para el síndrome metabólico. La composición de dosis fija puede ser útil para tratar a un paciente que necesita tratamiento para la prediabetes y una o dos afecciones seleccionadas del grupo que consiste en hipertensión e hiperlipidemia. La composición de dosis fija puede ser útil para tratar a un paciente que necesita tratamiento para la diabetes tipo 2 y una o dos afecciones seleccionadas del grupo que consiste en hipertensión e hiperlipidemia.

La presente invención proporciona un método para tratar la diabetes mellitus tipo 2 en un paciente que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición de la invención. La presente invención proporciona además un método para tratar la prediabetes en un paciente que lo necesite que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición de la invención. La presente invención proporciona además un método para tratar el síndrome metabólico en un paciente que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición de la invención.

La presente invención proporciona una composición de la invención para uso en tratamiento. La presente invención proporciona además una composición de la invención para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. La presente invención proporciona además una composición de la invención para su uso en el tratamiento de la prediabetes. La presente invención proporciona además una composición para su uso en el tratamiento del síndrome metabólico.

La presente invención proporciona el uso de una composición de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. La presente invención proporciona además el uso de una composición de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la prediabetes. La presente invención proporciona además el uso de una composición de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome metabólico.

En una forma de realización particular, el paciente que recibe tratamiento para la diabetes tipo 2 o la prediabetes también necesita tratamiento para la hipertensión y/o hiperlipidemia.

En una forma de realización particular, la composición de dosis fija de la

invención se administra al paciente una vez al día.

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico y la metodología común para prepararlas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, N.° 1, enero de 1977.

En una forma de realización preferida, los parámetros farmacocinéticos del área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima (C_{max}) para cada componente están dentro de un 90 % de intervalo de confianza de 80-125 % de la monoterapia aprobada por ente regulador.

Como se usa en la presente, "alrededor de" significa más o menos de 10 %. Preferentemente, la expresión "alrededor de" significa más o menos de 5 %.

Como se usa en la presente, la expresión "comprimido" significa una formulación de dosis farmacéutica oral de todos los tamaños y formas. En una forma de realización, el comprimido está comprimido. En una forma de realización, un adulto puede ingerir el comprimido sin romperlo ni triturarlo.

El término "prediabetes" es una afección en donde el individuo está predispuesto al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.

El término "tratar" o "tratamiento" comprende el tratamiento terapéutico de un paciente diagnosticado con una afección. El tratamiento terapéutico puede ser un tratamiento sintomático para aliviar los síntomas de una afección o puede detener o ralentizar la progresión de la afección.

Como se usa en la presente, "tamaño aceptable desde el punto de vista farmacéutico" significa un tamaño que generalmente es adecuado para que un adulto lo ingiera de manera intacta sin fracturarse, romperse o triturarse. En general, la dimensión más grande del comprimido no debe exceder alrededor de 22 mm. Como se usa en la presente, el área de sección transversal más grande significa el área de sección transversal más grande del comprimido que se encuentra en un plano perpendicular al eje más largo del comprimido. Si la forma no es convencional, tal como un pentágono, triángulo, diamante y similares, entonces el área de sección transversal más grande será el área del círculo, óvalo o elipse más pequeño que rodearía por completo la forma de la sección transversal. En una forma de realización, la composición de dosis fija tiene forma ovalada con dimensiones menores de 22 mm por 11 mm, preferentemente, menores de 20 mm por 11 mm. Se puede preferir que el tamaño aceptable desde el punto de vista farmacéutico sea una forma ovalada u

oblonga menor o igual a alrededor de 20 mm por 10 mm, preferentemente, de alrededor de 14 mm por 9 mm. Se puede preferir que el tamaño aceptable desde el punto de vista farmacéutico sea una forma redonda menor de alrededor de 11 mm de diámetro. El espesor de la composición de dosis fija puede variar, pero preferentemente está en el rango de 7 mm a 9 mm.

Como se usa en la presente, la expresión “liberación prolongada” significa que el activo se libera gradualmente de la composición. En general, el activo se libera durante un período de hasta 12 horas desde la administración. Preferentemente, el activo, en particular la metformina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, se libera durante un período de entre 10 y 12 horas. La liberación del activo de la composición (la disolución) se mide en un amortiguador de pH 6,8 mediante pruebas de disolución convencionales.

Como se usa en la presente, la expresión “liberación inmediata” significa que la mayor parte del activo se libera rápidamente de la composición. Preferentemente, al menos 80 % del activo se libera dentro de los 30 minutos desde la administración, preferentemente, dentro de los 15 minutos. La liberación del activo de la composición (la disolución) se mide en un amortiguador de pH 6,8 mediante pruebas de disolución convencionales.

Como se usa en la presente, el término “hipromelosa” significa hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Un ejemplo de una hipromelosa disponible en el comercio es Methocel™ K100M.

Como se usa en la presente, el término “metformina” se refiere a metformina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta. La metformina es un producto farmacéutico conocido y disponible en el comercio para su uso en el tratamiento de la diabetes tipo 2. La metformina se describe químicamente como 1,1-dimetilbiguanida. Tales sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de metformina incluyen, por ejemplo, clorhidrato de metformina, sal de fumarato de metformina, sal de succinato de metformina, sal de bromhidrato de metformina, sal de acetato de p-clorofenoxi de metformina y embonato de metformina, y otras sales de metformina conocidas de ácidos carboxílicos mono y dibásicos. Una sal de clorhidrato de metformina es una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico preferida.

La metformina se administra preferentemente como una formulación de liberación prolongada, también conocida como XR o ER, de clorhidrato de metformina. Se conocen ejemplos de formulaciones de liberación prolongada de metformina, por ejemplo, US 6,723,340, US 6,340,475 y US 6,660,300.

Se prefiere que la metformina o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta esté presente en una formulación de liberación prolongada que comprende un polímero de control de la velocidad de difusión tal como, entre otros, hipromelosa, diluyentes tales como celulosa microcristalina, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal. Una capa de metformina preferida adicional comprende una granulación de clorhidrato de metformina con povidona y estearato de magnesio, en donde la granulación de metformina se mezcla con hipromelosa y celulosa microcristalina, dióxido de silicio y esterato de magnesio. Una capa de metformina preferida adicional comprende una granulación de clorhidrato de metformina de alrededor de 95 % en peso, povidona de alrededor de 4,5 % en peso y estearato de magnesio de alrededor de 0,5 % en peso. En una forma de realización adicional, la granulación de metformina se combina con hipromelosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal.

En una forma de realización, la metformina, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, está presente en forma de gránulos. En una forma de realización adicional, los gránulos de metformina comprenden adicionalmente un aglutinante, por ejemplo, povidona y carboximetilcelulosa de sodio y, opcionalmente, un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio y ácido esteárico. El aglutinante preferido en los gránulos es povidona. La povidona puede estar presente en una cantidad de hasta 5 % en peso de los gránulos, preferentemente alrededor de 4,5 %. El lubricante preferido en los gránulos es estearato de magnesio. El estearato de magnesio puede estar presente en una cantidad de hasta 1 % en peso de los gránulos, preferentemente alrededor de 0,5 %.

El polímero de control de disolución preferido en la capa de liberación prolongada que comprende metformina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta es hipromelosa. Se prefieren la hipromelosa K200M, la hipromelosa K100M y la hipromelosa K15M. En particular, se prefiere la hipromelosa K100M. La hipromelosa puede estar presente en una cantidad de 20 a 45 % en peso de esta capa de liberación prolongada, preferentemente, de 33 a 42 % en peso y, con mayor preferencia, de 35 a 39 % en peso.

Preferentemente, la hipromelosa tiene una viscosidad de alrededor de 4,000 mPa.s a alrededor de 200,000 mPa.s, con mayor preferencia, de alrededor de 50,000 a alrededor de 200,000 mPa.s y, con mayor preferencia, de 80,000 mPa.s a 120,000 mPa.s, medida como una solución al 2 % en agua. Se puede preferir una viscosidad de alrededor de 100,000 mPa.s (K100M).

En una forma de realización, la capa de liberación prolongada que comprende metformina, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, comprende, además de los gránulos de metformina, celulosa microcristalina. La celulosa microcristalina puede estar presente en una cantidad de 0,5 a 15 % en peso de esta capa de liberación prolongada, con mayor preferencia, de 5 a 10 % en peso.

En una forma de realización adicional, la capa de liberación prolongada que comprende metformina, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, comprende, además de los gránulos de metformina, dióxido de silicio coloidal. El dióxido de silicio coloidal puede estar presente en una cantidad de hasta 1 % en peso de esta capa de liberación prolongada.

En una forma de realización adicional, la capa de liberación prolongada que comprende metformina, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, comprende, además de los gránulos de metformina, un lubricante, por ejemplo, estearilfumarato de sodio, estearato de magnesio o ácido esteárico. El lubricante preferido es estearilfumarato de sodio. El lubricante, en particular el estearilfumarato de sodio, puede estar presente en una cantidad de hasta 1 % en peso de esta capa de liberación prolongada.

La capa de liberación prolongada de la composición que comprende metformina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta se puede preparar a través de métodos comunes de formación de comprimidos que implican etapas de mezcla, trituración y fabricación comúnmente practicadas y bien conocidas por las personas del oficio de nivel medio. Puede preferirse que la metformina se mezcle en seco.

La capa de liberación prolongada que comprende metformina, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, tiene preferentemente un peso total no mayor de 1000 mg. Con mayor preferencia, tiene un peso total de 900 mg a 1000 mg. En una forma de realización particular, esta capa tiene un peso total que es menor que el peso total del comprimido del producto para monoterapia Glucophage® XR aprobado por ente regulador (alrededor de 1025 mg).

El valsartán es un producto farmacéutico conocido y disponible en el comercio para su uso en el tratamiento de la hipertensión. El valsartán se describe químicamente como N-(1-oxopentil)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1-bifenil]-4-il]metil]-L-valina. El valsartán es un ácido libre con pKas de 3,9 y 4,7. La forma sólida más común de valsartán disponible en el comercio es la forma semicristalina, también a veces denominado mesofase cristalino que posee un pico endotérmico de fusión, T_m,

de alrededor de 100 °C.

En una forma de realización, la capa de liberación inmediata que comprende valsartán, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, comprende celulosa microcristalina. La celulosa microcristalina puede estar presente en una cantidad de 40 a 60 % en peso de esta capa de liberación inmediata. Alternativamente, se pueden agregar otros diluyentes y agentes de relleno comunes, tales como lactosa o manitol.

En una forma de realización adicional, la capa de liberación inmediata que comprende valsartán, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, comprende dióxido de silicio coloidal. El dióxido de silicio coloidal puede estar presente en una cantidad de 0,5 a 3 % en peso de esta capa de recubrimiento de liberación inmediata.

En una forma de realización adicional, la capa de liberación inmediata que comprende valsartán, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, comprende un lubricante, por ejemplo, estearilfumarato de sodio, estearato de magnesio o ácido esteárico. El lubricante preferido es estearilfumarato de sodio. El lubricante, en particular el estearilfumarato de sodio, puede estar presente en una cantidad de 0,5 a 3 % en peso de esta capa de liberación inmediata.

En una forma de realización adicional, la capa de liberación inmediata que comprende valsartán, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, comprende un desintegrante, por ejemplo, croscarmelosa de sodio o crospovidona. El desintegrante preferido es croscarmelosa de sodio. El desintegrante, en particular la croscarmelosa de sodio, puede estar presente en una cantidad de 2 a 15 % en peso de esta capa de liberación inmediata.

En una forma de realización adicional, la capa de liberación inmediata que comprende valsartán, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, comprende óxido de hierro rojo.

La atorvastatina es un producto farmacéutico conocido y disponible en el comercio para su uso en el tratamiento de la hiperlipidemia. La atorvastatina de calcio trihidrato (ácido [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ–dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico, sal de calcio (2:1) trihidrato) es la forma sólida más común de la sustancia farmacológica comercial de atorvastatina y tiene una inestabilidad química dependiente del pH conocida. A pH <6, la atorvastatina se degrada a un subproducto no deseado, una lactona. La sensibilidad al ácido de la atorvastatina plantea un problema potencial cuando se formula con el valsartán activo,

un ácido libre. Muchos excipientes comunes para la formación de comprimidos tienen un pH superficial <6, lo que puede conducir a la formación de atorvastatina lactona cuando se mezclan y durante el almacenamiento. Por lo tanto, una combinación directa de la atorvastatina con muchos excipientes comunes para la formación de comprimidos produce un producto inestable en condiciones típicas de almacenamiento de ICH. Por lo tanto, la atorvastatina a menudo se granula en húmedo con un agente básico, por ejemplo, carbonato de calcio, para elevar el pH local y evitar la formación de lactona.

La atorvastatina a menudo se granula con excipientes básicos, tales como las sales de metales alcalinos, carbonato de calcio o bicarbonato de sodio, para disminuir la formación de lactona. Se ha demostrado que el valsartán, un ácido libre, forma sales con tales sales de metales alcalinos. Es difícil formular el valsartán en la composición de dosis fija en presencia de excipientes estabilizantes de sales de metales alcalinos para evitar la conversión física del valsartán en una forma de sal que puede tener diferentes propiedades de disolución, lo que afecta la disolución y absorción *in vivo*.

En una forma de realización, la capa de recubrimiento de liberación inmediata que comprende atorvastatina, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, comprende un formador de película, por ejemplo, hipromelosa o acetato de polivinilo. El formador de película preferido es la hipromelosa. El formador de película, en particular la hipromelosa, puede estar presente en una cantidad de 40 a 90 % en peso de esta capa de recubrimiento de liberación inmediata.

En una forma de realización adicional, la capa de recubrimiento de liberación inmediata que comprende atorvastatina, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, comprende un plastificante, por ejemplo PEG400, PEG3350, PEG8000 o triacetina. Se prefieren PEG3350, PEG8000 y triacetina. La triacetina es particularmente preferida. El plastificante, en particular la triacetina, puede estar presente en una cantidad de 3 a 10 % en peso de esta capa de recubrimiento de liberación inmediata.

En una forma de realización adicional, la capa de recubrimiento de liberación inmediata que comprende atorvastatina, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, comprende un agente antiadherente, por ejemplo, talco.

En una forma de realización adicional, la capa de recubrimiento de liberación inmediata que comprende atorvastatina, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, comprende carbonato de calcio. El carbonato de calcio puede estar presente en una cantidad de 5 a 20 % en peso de esta capa de recubrimiento de

liberación inmediata.

Se pueden incluir otros componentes de recubrimiento comunes, por ejemplo, opacificantes (tales como dióxido de titanio) y pigmentos en la capa de recubrimiento de liberación inmediata.

La concentración de dosis unitaria de metformina, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, en particular clorhidrato de metformina, para su incorporación en la composición de dosis fija es preferentemente de alrededor de 250 a alrededor de 1000 mg. Una concentración de dosis unitaria preferida de metformina, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, en particular clorhidrato de metformina, es de alrededor de 250, alrededor de 500, alrededor de 750, alrededor de 850 o alrededor de 1000 mg. Una concentración de dosis unitaria preferida adicional de metformina, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, en particular clorhidrato de metformina, se selecciona del grupo que consiste en alrededor de 250, alrededor de 500 y alrededor de 750 mg. Una concentración de dosis unitaria preferida de metformina, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, en particular clorhidrato de metformina, en la composición de dosis fija es de alrededor de 500 mg.

La dosis unitaria de atorvastatina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, en particular, atorvastatina de calcio trihidrato, para su incorporación en la composición de dosis fija es preferentemente de 5 a 20 mg. Una concentración de dosis unitaria preferida de atorvastatina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, en particular atorvarstatina de calcio trihidrato, es de alrededor de 5, alrededor de 10, alrededor de 15 o alrededor de 20 mg. Una concentración de dosis unitaria preferida de atorvastatina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, en particular atorvarstatina de calcio trihidrato, es de alrededor de 10 mg.

La dosis unitaria de valsartán o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en particular, valsartán, para su incorporación en la composición de dosis fija es preferentemente de 40 a 80 mg. Una concentración de dosis unitaria preferida de valsartán o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en particular, valsartán, es de alrededor de 40, alrededor de 50, alrededor de 60, alrededor de 70 o alrededor de 80 mg. Una concentración de dosis unitaria preferida adicional de valsartán o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en particular, valsartán, es de alrededor de 80 mg.

Los comprimidos se pueden preparar mediante compresión directa u otros

procesos comúnmente utilizados, tales como la granulación húmeda o granulación seca (compactación por rodillos). La adición de lubricantes puede ser útil y estos se conocen en la técnica. Los lubricantes típicos son, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico y aceite vegetal hidrogenado.

Se pueden agregar excipientes adicionales, siempre que se minimice el tamaño total del comprimido. Por ejemplo, auxiliares de granulación, aglutinantes y aditivos para mejorar la fluidez del polvo, la dureza del comprimido y la friabilidad del comprimido.

Como se usa en la presente, “recubrimiento” significa una capa agregada a la parte bicapa de la composición. La persona del oficio de nivel medio reconocerá que se puede agregar un recubrimiento para mejorar la elegancia farmacéutica, el enmascaramiento de sabor, mejorar la estabilidad, la coloración, la facilidad de ingestión y similares.

Como se usa en la presente, “recubrimiento activo” significa una capa de recubrimiento que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo, tal como atorvastatina. El ingrediente farmacéuticamente activo, atorvastatina, se usa en la suspensión o solución de recubrimiento para formar una capa de “recubrimiento activo” sobre la parte bicapa de la composición.

Como se usa en la presente, “recubrimiento transparente” significa un recubrimiento de comprimido que no cambia el color del comprimido original y no contiene un agente farmacéutico activo. El recubrimiento transparente se agrega opcionalmente sobre el recubrimiento activo.

Se puede proporcionar una capa entre capas farmacéuticamente activas o como un recubrimiento para mejorar la estabilidad, la elegancia farmacéutica y/o la laminación de las capas activas.

Como se usa en la presente, “recubrimiento intermedio” significa una capa que está entre la parte bicapa y el recubrimiento activo.

Como se usa en la presente, “recubrimiento superior” significa la capa más externa de la composición. El recubrimiento superior puede ser de color, opaco o transparente.

Como se usa en la presente, “PVA” significa acetato de polivinilo.

La persona del oficio de nivel medio apreciará con facilidad que las composiciones de dosis fija de la presente invención pueden prepararse mediante diversas técnicas conocidas en la técnica. Esta sección proporciona ejemplos de técnicas y condiciones que pueden usarse, pero que no son limitativas.

El valsartán se mezcla con un excipiente celulósico y otros excipientes para la formación de comprimidos adecuados. Esta capa se comprime (como capa 2) sobre un comprimido de matriz de hipromelosa de metformina (capa 1), para formar un comprimido bicapa. La capa de liberación prolongada que comprende metformina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta se reduce al tamaño más pequeño posible de 700 a no más de 1000 mg, preferentemente de 800 a 1000 mg, con mayor preferencia de 900 mg a 1000 mg, que mantiene un perfil de disolución similar al del producto para monoterapia aprobado por ente regulador (Glucophage® XR). Luego, la atorvastatina se aplica como un componente de una película de liberación inmediata sobre el comprimido bicapa. Opcionalmente, se puede aplicar un recubrimiento intermedio y/o recubrimiento superior sobre el comprimido para mejorar adicionalmente la estabilidad y/o la elegancia. Se requiere la selección de un sistema de recubrimiento de película de liberación inmediata que proporcione un entorno estable, específicamente, un pH apropiado, para asegurar que la atorvastatina permanezca estable. Los sistemas de recubrimiento de película comunes incluyen sistemas a base de HPMC y PVA. El recubrimiento de película a base de HPMC puede ser una forma de realización preferida. La adición de agentes modificadores del pH, tales como carbonato de calcio, puede incorporarse al sistema de recubrimiento para lograr el pH deseado y mantener la estabilidad del ingrediente activo.

1) El valsartán y los excipientes para la formación de comprimidos adecuados se mezclan mediante un equipo de mezcla farmacéutico adecuado. La mezcla de valsartán puede granularse mediante un equipo de granulación adecuado para mejorar el flujo. Los excipientes extragranulares también se pueden agregar de acuerdo con la práctica de granulación convencional.
2) La metformina, la hipromelosa y otros excipientes para la formación de comprimidos apropiados se mezclan mediante un equipo de mezcla farmacéutico adecuado. La metformina se puede granular o moler mediante procesos convencionales para mejorar el proceso.
3) La mezcla final de valsartán y la mezcla final de metformina se combinan en las proporciones deseadas para producir un comprimido bicapa mediante un equipo adecuado de compresión farmacéutica de comprimidos bicapa.
4) Los núcleos de los comprimidos bicapa pueden o no estar subrecubiertos (recubrimiento intermedio).

5) La sustancia farmacológica de atorvastatina se dispersa en un sistema de recubrimiento de película acuoso con excipientes de pH neutro y, opcionalmente, un excipiente básico. En una forma de realización, el recubrimiento de película puede comprender, preferentemente, un formador de película, un plastificante y, opcionalmente, un agente antiadherente y un modificador del pH. En una forma de realización, el recubrimiento de película puede comprender, preferentemente, un formador de película y un agente antiadherente. Un formador de película preferido se selecciona de hipromelosa y acetato de polivinilo. Un plastificante preferido se selecciona del grupo que consiste en PEG 3350, PEG 8000 y triacetina. Un agente antiadherente preferido es el talco. El recubrimiento de película puede comprender además uno o más agentes modificadores del pH, tales como carbonato de calcio, para elaborar una suspensión de recubrimiento.

6) Luego, los núcleos de los comprimidos bicapa se recubren con la suspensión o solución de atorvastatina hasta el aumento de peso deseado para lograr la dosis diana.

7) Un recubrimiento superior puede o no aplicarse a los comprimidos.

La composición de dosis fija también puede contener uno o más ingredientes de formulación adicionales seleccionados de una amplia variedad de excipientes conocidos en las técnicas farmacéuticas. Dichos ingredientes pueden incluir, entre otros, diluyentes, auxiliares de compresión, aglutinantes, agentes deslizantes, desintegrantes, lubricantes, colorantes, saborizantes, potenciadores del sabor, endulzantes y conservantes.

Se prefiere que la composición de dosis fija pueda ser ingerida por un adulto sin triturarse o romperse. La composición oral se puede administrar una vez al día o dos veces al día, según lo determine un médico. Se prefiere especialmente que la composición oral se pueda administrar una vez al día.

Los procesos adecuados y los controles de envasado para asegurar el control de la actividad del agua en niveles pueden ser beneficiosos en la preparación de un producto estable aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Se pueden incorporar una forma de comprimido (por ejemplo, forma de óvalo modificada o cápsula) y diseño (por ejemplo, comprimido de dos colores) específicos para reducir el volumen visual, facilitar la ingestión y mantener la concentración del comprimido.

Ejemplo 1

Un comprimido combinado de dosis fija que comprende 500 mg de metformina HCl, 80 mg de valsartán, 10 mg de atorvastatina de calcio trihidrato.

La composición se prepara mediante el uso de los componentes indicados en la Tabla A más adelante. La hipromelosa, el dióxido de silicio coloidal, los gránulos de metformina HCl (potencia de granulación de 95 %) y la celulosa microcristalina se mezclan previamente en una bolsa durante 1 a 2 minutos, se desagrupan y se mezclan nuevamente en una mezcladora en V durante 10 minutos. Después del tamizado, se carga estearato de magnesio en la misma mezcladora en V y se mezcla durante 3 minutos.

Para la capa 2, el valsartán, la celulosa microcristalina, el dióxido de silicio coloidal, el óxido de hierro rojo y la croscarmelosa de sodio se mezclan previamente en una bolsa durante 1-2 minutos, se desagrupan y se mezclan en una mezcladora en V durante 10 minutos. Después del tamizado, se carga el estearato de magnesio en la misma mezcladora en V y se mezcla durante 3 minutos.

Las mezclas se cargan en tolvas separadas en una prensa de comprimidos bicapa. Mediante el uso de herramientas con forma de óvalo modificadas (0,3605 x 0,7435 pulgadas (0,92 x 1,89 cm)), se preparan comprimidos bicapa y se fija como diana un peso de capa de metformina de 900 mg y un peso de capa de valsartán de 170 mg.

Las suspensiones de recubrimiento se preparan mediante un sistema de recubrimiento disponible en el comercio (por ejemplo, Opadry, 03K19229 Clear de Colorcon, West Point, Pennsylvania, EE. UU.). El recubrimiento intermedio y la suspensión del recubrimiento superior se preparan al dispersar/disolver el sistema de recubrimiento en agua desionizada hasta un contenido de sólidos total de 5 % y mezclar durante no menos de 30 minutos. La suspensión se prepara hasta un tamaño de lote de 1,28 kg, que incluye un exceso. El pH de la suspensión de recubrimiento se mide como 6,44.

El recubrimiento activo se prepara de manera sustancialmente igual que el recubrimiento intermedio y el recubrimiento superior; sin embargo, el contenido de sólidos total está compuesto por 1,08 % de atorvastatina de calcio trihidrato y 3,92 % de un sistema de recubrimiento que proporciona un contenido de sólidos total de 5 %. El sistema de recubrimiento primero se dispersa/disuelve en agua desionizada y se mezcla durante no menos de 30 minutos. La atorvastatina de calcio trihidrato se agrega a la mezcla de recubrimiento y se mezcla durante no menos de 30 minutos

para dispersar por completo la atorvastatina. El pH de la suspensión de recubrimiento se mide como 6,69.

Los núcleos de los comprimidos bicapa se cargan en un recubrimiento en bombo con un bombo de recubrimiento de 11 pulgadas (27,94 cm) y una configuración de boquilla de pulverización del sistema de pulverización. Los comprimidos se precalientan hasta 40 °C en el bombo de recubrimiento. Se mide el peso promedio de 30 comprimidos precalentados. Para la aplicación del recubrimiento intermedio opcional, los comprimidos se recubren hasta un aumento de peso teórico de 1 %, lo que supone un peso del núcleo del comprimido de 1070 mg. Las condiciones de recubrimiento, la velocidad de pulverización, la temperatura de entrada y el volumen de flujo se ajustan para mantener una temperatura de 40 °C durante el recubrimiento. Una vez que se logra el aumento de peso del recubrimiento intermedio, el recubrimiento activo se aplica de manera sustancialmente igual, y se fija como diana un aumento de peso teórico de 4,6729 %, lo que supone un peso del núcleo del comprimido de 1070 mg. Las condiciones de recubrimiento se ajustan para mantener una temperatura de 40 °C durante el recubrimiento. Una vez que se logra el aumento de peso del recubrimiento activo, el recubrimiento superior opcional se aplica sustancialmente de la misma manera que el recubrimiento intermedio, y se fija como diana un aumento de peso teórico de 1 %, lo que supone un peso del comprimido de 1070 mg. Las condiciones de recubrimiento se ajustan para mantener una temperatura de 40 °C durante el recubrimiento. Luego, los comprimidos se secan en el bombo de recubrimiento durante 4-6 minutos a 60 °C, y luego se descargan en una bolsa.

Tabla A

Componente	Cantidad (mg)
Metformina - Capa 1	
Gránulos de metformina HCl	526,32
Metformina HCl	500
Povidona	23,68
Estearato de magnesio	2,64
Hipromelosa 2208, viscosidad de 100,000 mPa.s	315,00
Celulosa microcristalina, silicificada	45,18
Estearato de magnesio	9,00
Dióxido de silicio coloidal	4,5
Capa total 1	900
Valsartán - Capa 2	
Valsartán	80,00
Celulosa microcristalina, silicificada	78,66
Croscarmelosa de sodio	7,00
Óxido de hierro rojo	0,14
Estearato de magnesio	2,5
Dióxido de silicio coloidal	1,70
Capa total 2	170
Recubrimiento intermedio	
Hipromelosa 2910, viscosidad de 6,000 mPa.s	9,00
Triacetina	0,90
Talco	0,80
Recubrimiento intermedio total	10,70
Recubrimiento activo	
Atorvastatina de calcio	10,85
Hipromelosa 2910, viscosidad de 6,000 mPa.s	32,92
Triacetina	3,29
Talco	2,94
Recubrimiento activo total	50,00
Recubrimiento superior	
Hipromelosa 2910, viscosidad de 6,000 mPa.s	9,00
Triacetina	0,90
Talco	0,80
Recubrimiento superior total	10,70
Peso total del comprimido recubierto	1141,4

El comprimido combinado de dosis fija final tiene forma ovalada y mide 9,2 mm x 18,9 mm.

El tamaño y el peso del comprimido son aceptables para el paciente para su consumo oral sin romper el comprimido. La formulación que comprende la combinación de dosis fija del Ejemplo 1 es consistente con formulaciones farmacéuticamente elegantes que se pueden ingerir sin romper el comprimido.

Ejemplo 2

La composición de dosis fija se prepara sustancialmente como se describe en el Ejemplo 1, excepto que se usa PEG400 en lugar de triacetina en cada caso.

Preparación alternativa 1

Granulación húmeda

A modo de comparación, se prepara un comprimido bicapa mediante el uso de una formulación de granulación húmeda.

1) La atorvastatina de calcio trihidrato se granula en húmedo con carbonato de calcio y los excipientes de granulación: hidroxipropilcelulosa, polisorbato 80, celulosa microcristalina, lactosa y croscarmelosa de sodio, usando agua como el líquido de granulación.
2) Los gránulos húmedos resultantes se secan y se dimensionan exhaustivamente mediante un equipo farmacéutico apropiado.
3) El valsartán y los excipientes para la formación de comprimidos apropiados se mezclan previamente mediante un equipo de mezcla farmacéutico adecuado.
4) Los gránulos de atorvastatina secos y dimensionados se combinan luego con la premezcla de valsartán y se mezclan mediante un equipo de mezcla farmacéutico adecuado. Esta mezcla se lubrica luego con un excipiente apropiado mediante un equipo de mezcla farmacéutico adecuado.
5) La metformina, la hipromelosa y otros excipientes para la formación de comprimidos apropiados se mezclan mediante un equipo de mezcla farmacéutica adecuado.
6) Luego, las dos mezclas se combinan en las relaciones deseadas, mediante el uso de un equipo de compresión de comprimidos farmacéutico adecuado, para producir un comprimido bicapa de dosis equivalente como la combinación de dosis fija del Ejemplo 1.

Preparación alternativa 2

Mezcla seca

Un comprimido bicapa se prepara mediante una mezcla seca simple.

a. La atorvastatina de calcio trihidrato se mezcla previamente (en seco) con un excipiente estabilizante, carbonato de calcio, mediante un equipo de mezcla farmacéutico adecuado.
b. La premezcla de la atorvastatina, el valsartán y los excipientes para la formación de comprimidos apropiados se mezclan mediante un equipo de mezcla farmacéutico adecuado. Esta mezcla se lubrica con un excipiente apropiado mediante un equipo de mezcla farmacéutico

adecuado.

c. El clorhidrato de metformina, la hipromelosa y otros excipientes para la formación de comprimidos apropiados se mezclan mediante un equipo de mezcla farmacéutico adecuado.

d. Luego, las dos mezclas se combinan en las relaciones deseadas, mediante el uso de un equipo de compresión de comprimidos farmacéutico adecuado, para producir un comprimido bicapa de dosis equivalente como la composición del Ejemplo 1.

Los comprimidos se colocan en un estudio de estabilidad acelerada y el degradante primario, la lactona de atorvastatina, se monitorea para medir la eficacia de la estabilización de la atorvastatina en la forma de dosis. Las muestras se almacenan en una placa abierta a una temperatura y humedad controladas y elevadas. Las muestras se evalúan para determinar la impureza de atorvastatina lactona mediante HPLC con detección de UV. Los datos proporcionados en la Tabla B y la Tabla C demuestran la estabilidad de las composiciones del Ejemplo 1 y del Ejemplo 2. Los datos proporcionados en la Tabla D y la Tabla E sugieren que las composiciones del Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 proporcionan perfiles de disolución que son comparables al producto para monoterapia aprobado por ente regulador respectivo.

Estabilidad de la atorvastatina

Inesperadamente, la composición del Ejemplo 2 dio como resultado una mayor formación de atorvastatina lactona que la esperada.

Tabla B

Presentación	**% de atorvastatina lactona medida en estabilidad: 40 °C/50 % de RH**			
	Inicial	**1 semana**	**2 semanas**	**4 semanas**
Preparación alternativa 2	0,36	0,40	0,45	0,44
Preparación alternativa 1	0,38	0,62	0,79	0,93
Ejemplo 2	0,46	0,76	0,99	1,25

También sorprendentemente, el pH de la suspensión de recubrimiento de atorvastatina en el Ejemplo 2 se mide como un pH = 4,53 a pesar de que todos los excipientes en el recubrimiento no tienen funcionalidad ácida y son de naturaleza neutra.

La composición del Ejemplo 1 se compara con la Preparación alternativa 2 en un estudio de estabilidad de tensión en placa abierta. Se descubrió que el Ejemplo 1 tiene una estabilidad superior, sin un aumento medible de la impureza de lactona en el

Ejemplo 1. Esto demuestra que separar la atorvastatina del valsartán y agregarla a una capa de recubrimiento tiene un efecto favorable sobre la estabilidad.

Tabla C

Presentación	**% de atorvastatina lactona medida en estabilidad:**				
	Inicial	**50 °C/55 % de RH**		**55 °C/45 % de RH**	
		1 día	**2 días**	**1 día**	**2 días**
Ejemplo 1	0,28	0,26	0,27	0,26	0,26
Preparación alternativa 2	0,28	0,62	0,99	0,62	0,90

Disolución

La disolución de los dos activos de liberación inmediata se mide a través de un aparato USP II y HPLC con detección de UV y amortiguador de fosfato 50 mM, pH 6,8 a 37 °C como el medio. Los prototipos recubiertos con película se comparan favorablemente con los productos para monoterapia aprobados por ente regulador en las pruebas de disolución. El producto de atorvastatina aprobado por ente regulador es Lipitor® y el producto de valsartán aprobado por ente regulador es Diovan®.

Tabla D

Presentación	**Promedio (n = 6) % de liberación a los 30 minutos**	
	Atorvastatina	**Valsartán**
Producto para monoterapia aprobado por ente regulador	98	100
Ejemplo 1	90	104
Ejemplo 2	92	104

La disolución de metformina se mide en amortiguador de fosfato 50 mM, pH 6,8 a 37 °C mediante un aparato USP II con HPLC y detección de UV. El porcentaje de liberación de metformina en los prototipos recubiertos con película se compara favorablemente con el producto para monoterapia aprobado por ente regulador (Glucophage® XR) durante 10 horas.

Tabla E

Tiempo (h)	Promedio (n=6) % de liberación de metformina HCl	
	Ejemplo 2	**Producto para monoterapia aprobado por ente regulador**
1	24	26
3	47	48
6	70	68
10	90	85
Tiempo (h)	**Promedio (n=6) % de liberación de metformina HCl**	
	Ejemplo 1	**Producto para monoterapia aprobado por ente regulador**
1	24	26
3	48	48
6	73	68
10	91	85

Tamaño de la capa de metformina y velocidad de disolución

Se midió la velocidad de disolución del clorhidrato de metformina en dos comprimidos bicapa de metformina-valsartán en donde se redujo el peso total de la capa de metformina en relación con el producto de metformina Glucophage®XR disponible en el comercio y se comparó con la velocidad de disolución en Glucophage®XR.

Los comprimidos bicapa se preparan sustancialmente como se describe en el Ejemplo 1. La composición del comprimido bicapa se expone a continuación en la Tabla F.

Tabla F

Componente	Cantidad (mg)	% en peso de capa
Gránulos de metformina HCl (95 %)*	526	56,9
HPMC	343	37,1
Celulosa microcristalina	47	5,1
Estearilfumarato de sodio	9	1,0
Capa TOTAL	**925**	**100,0**
Valsartán	80	38,1
Celulosa microcristalina	92	43,8
Croscarmelosa de sodio	31,5	15,0
Dióxido de silicio	2,1	1,0
Óxido de hierro rojo	0,2	0,1
Estearilfumarato de sodio	4,2	2,0
Capa TOTAL	**210**	**100,0**

Gránulos de metformina HCl (95 %)*	526	53,9
HPMC	363,2	37,2
Celulosa microcristalina	76,1	7,8
Estearilfumarato de sodio	9,8	1,0
Capa TOTAL	**975,1**	**100,0**
Valsartán	80	27,2
Celulosa microcristalina	154,9	52,7
Croscarmelosa de sodio	44,1	15,0
Dióxido de silicio	7,4	2,5
Óxido de hierro rojo	0,3	0,1
Estearilfumarato de sodio	7,4	2,5
Capa TOTAL	**294,1**	**100,0**

*****Gránulos compuestos por: 95 % en peso de metformina HCl, 0,5 % en peso de estearato de magnesio y 4,5 % en peso de povidona.

La disolución del clorhidrato de metformina se mide en amortiguador de fosfato 50 mM, pH 6,8 a 37 °C mediante un aparato USP I. Los resultados se exponen a continuación en la Tabla G.

Tabla G

	% de metformina HCl liberada					
	60 min	120 min	180 min	360 min	600 min	720 min
Comprimido de 1025 mg de Glucophage®XR	31,2	45,4	56,1	77,6	95,5	100
Comprimido bicapa con 925 mg de peso total de capa de metformina	31,9	46,8	58,7	80,3	96,7	100
Comprimido bicapa con 975 mg de peso total de capa de metformina	30,2	45,3	56,7	78,6	96,3	100

Se sabe que la relación del área de superficie con respecto al volumen (SA/Vol) de un comprimido de matriz XR afecta la velocidad de liberación del fármaco, con una relación SA/Vol mayor que resulta en una liberación más rápida. Como el comprimido Glucophage®XR es ovalado (la dosis unitaria de metformina HCl es de 500 mg) y pesa alrededor de 1025 mg, se esperaría que un comprimido de composición y forma similares, solo más pequeño en masa, tenga una velocidad de disolución más rápida. Sin embargo, estos datos muestran sorprendentemente que el tamaño de la capa de metformina se puede reducir sin dar lugar a una diferencia medible en la velocidad de disolución.