



## FASES SÓLIDAS FÁRMACO FÁRMACO CONTENIENDO METFORMINA Y ESTATINAS

Solicitud de patente: Mx/a/2019/003115  
(estatus: patente pendiente)



### RESUMEN

En la presente invención la combinación de fármacos para formar fases sólidas fármaco fármaco está relacionado con el mejoramiento en las propiedades de solubilidad y biodisponibilidad comparado con los fármacos por separado, y por otro lado la potencial sinergia positiva en los mecanismos o modos de acción en el tratamiento de pacientes diabéticos tipo 2 con dislipidemia (DMT2).

### ANTECEDENTES E IMPORTANCIA

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que consiste en un conjunto de desregulaciones metabólicas. Por su alta incidencia en México, el gasto para el sector salud nacional en 2010 fue de 806 millones de dólares, y se estima que para 2050 sea de 1.7 mil millones de dólares lo que representaría un grave problema económico para el país.

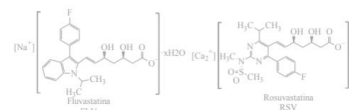
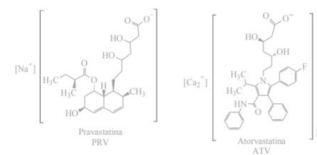
La administración de un solo agente farmacológico (monoterapia) para el control glucémico en pacientes con DMT2 parece no ser la mejor opción debido a que regularmente el efecto del fármaco recae sobre un sólo blanco terapéutico. Sin embargo, la asociación de dos o más ingredientes activos farmacéuticos (IAF) en una misma fase sólida parece ser

Una estrategia adecuada, ya que el sincretismo de dos o más fármacos puede proporcionar un efecto sinérgico o potenciador debido a que de forma simultánea esta combinación de fármacos puede trabajar a través de distintos mecanismos o modos de acción.

En el mercado se encuentran disponibles una gran variedad de fármacos para el control glucémico en pacientes con DMT2 y muchos de ellos presentan muchas ventajas/desventajas en el manejo de factores de riesgo asociados (principalmente dislipidemia). Por ejemplo, las SU presentan un pobre desempeño en el control de lípidos, contrario a las tiazolidinedionas (TZD), clorhidrato de metformina

(MET·HCl) o insulina (INS), las cuales muestran mejor desempeño en el control de lípidos.

Sin embargo, las TZD muestran pobre desempeño en el control de la presión sanguínea y se les ha relacionado con la ganancia de peso corporal. Por otro lado, la INS muestra un efecto neutro en el control de la presión sanguínea, pero está relacionada con la ganancia de peso corporal.





**FASES SÓLIDAS FÁRMACO FÁRMACO CONTENIENDO  
METFORMINA Y ESTATINAS**  
Solicitud de patente: Mx/a/2019/003115  
(estatus: patente pendiente)



## ANTECEDENTES E IMPORTANCIA

Debido a lo anterior, el MET·HCl es el fármaco de primera línea de preferencia para el control glucémico en pacientes con DMT2, debido a varios factores: es uno de los agentes hipoglucemiantes más efectivos, es más barato comparado con otros IAF, se adapta fácilmente al estilo de vida de los pacientes principalmente los que presentan obesidad, provee efectos benéficos en dislipidemia, ECV, hipofibrinólisis, etc.

Dos de los efectos terapéuticos más importante del MET·HCl es la reducción de la producción de glucosa hepática y el aumento en la absorción de glucosa en los miocitos esqueléticos. Asimismo, también al MET·HCl se le ha relacionado con la disminución de lípidos hepáticos en ratones. Adicionalmente se ha mencionado que el MET·HCl reduce considerablemente la aparición de eventos cardiovasculares.

Recientemente se han reportado el uso de formulaciones combinando estatinas con MET·HCl para el tratamiento de pacientes con DMT2 dislipidémicos, pueden ser combinaciones con un alto valor terapéutico. Adicionalmente, se han reportado diversos trabajos donde se describe que la combinación de: ATV con glibenclamida, coamorfo ATV-nicotinamida, fase amorfa binaria glipizida ATV, formas de aumento de solubilidad de ATV, pueden ser formulaciones importantes para el tratamiento de pacientes con DMT2 dislipidémicos.

## DESCRIPCIÓN DEL DESARROLLO

En esta invención se describe la preparación de fases sólidas fármaco fármaco conteniendo MET·HCl en presencia de cuatro diferentes estatinas en estado aniónico (Fluvastatina (FLV), Pravastatina (PRV), Atorvastatina (ATV), Rosuvastatina (RSV)). En la presente invención la combinación de fármacos para formar fases sólidas fármaco fármaco con diversos grados de ordenamiento molecular mediante métodos mecanoquímicos (molienda asistida por disolvente y en seco) está relacionado con el mejoramiento en las propiedades de solubilidad y biodisponibilidad comparado con los fármacos por separado, y por otro lado la potencial sinergia positiva en los mecanismos o modos de acción en el tratamiento de pacientes diabéticos tipo 2 con dislipidemia. La invención describe la preparación de cuatro fases sólidas fármaco fármaco que contienen MET·HCl en presencia de estatinas en estado aniónico (EST) EST: atorvastatina, rosuvastatina, fluvastatina y pravastatina. La fórmula general de estas fases se representará de la forma [MET-HCl][EST].



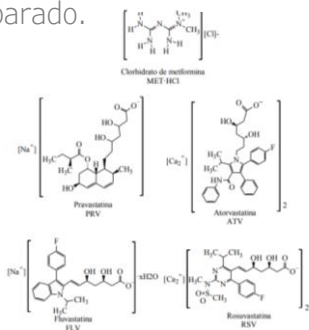
## FASES SÓLIDAS FÁRMACO FÁRMACO CONTENIENDO METFORMINA Y ESTATINAS

Solicitud de patente: Mx/a/2019/003115  
(estatus: patente pendiente)



### VENTAJAS COMPETITIVAS

- Existe información científica en donde efectivamente combinan metformina en presencia de estatinas como terapia combinada, es decir; administran a los pacientes los dos fármacos por separados en dosis terapéuticas. Depende de cómo el médico lo administre, puede ser que la metformina la receten en la noche y las estatinas por la mañana. Cabe destacar, que la preparación de fases sólidas fármaco fármaco (cocrystal, sólidos eutécticos, coamorfos) se encuentran dentro de la terapia combinada, pero es distinta a la descrita con anterioridad, ya que en una misma fase sólida se encuentran aglutinados los dos fármacos, o como se conoce medicamentos de dosis fija, caso contrario con la otra donde se administran por separado. Esto puede traer ventajas como: disminución en los costos de manufacturación, probable disminución en las dosis terapéuticas requeridas, aumento en el efecto terapéutico y clínico, disminución en gran medida a la fármaco-resistencia, proporciona distintos tipos de sinergismos (aditivo, potenciador, coalístico, etc) comparado con la administración de los fármacos por separado.



Como se mencionó anteriormente, fases cristalinas son más estables termodinámicamente que sus contrapartes amorfas, lo que se ve afectado en su solubilidad y por ende probablemente en su biodisponibilidad. Aunque la biodisponibilidad del MET·HCl es medianamente buena (50-60 %), la solubilidad y biodisponibilidad de las EST es baja comparativamente hablando. Así que, la naturaleza metaestable de estas nuevas fases sólidas puede dar un potencial aumento de la solubilidad de estas nuevas fases sólidas y probablemente en su biodisponibilidad.

### GRADO DE AVANCE

De acuerdo con los TRL definidos por la NASA, internacionalmente usados en el sector industrial para delimitar el grado de madurez de una tecnología, el presente desarrollo se encuentra en un nivel 1 de maduración. Se llevó a cabo la preparación de fases sólidas fármaco fármaco conteniendo MET·HCl en presencia de cuatro diferentes estatinas en estado aniónico por métodos mecanoquímicos (molienda asistida por disolvente o en seco) utilizando un micromolino planetario. Las fases sólidas fueron caracterizadas por distintos métodos: espectroscópicos (CP MAS RMNes C y N y FT-IR), DRXP y análisis térmicos (CDB y ATG).