

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 682**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/26 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01926775 .6**

96 Fecha de presentación: **09.04.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1274401**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.01.2003**

54 Título: **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS ESTABLES QUE CONTIENEN ÁCIDOS 7-SUSTITUIDO-3,5-DIHIIDROXIHEPTANOICOS O ÁCIDOS 7-SUSTITUIDO-3,5-DIHIIDROXIHEPTENOICOS.**

30 Prioridad:
10.04.2000 US 195916 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.01.2012

73 Titular/es:
**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.
5 BASEL STREET, P.O. BOX 3190
49131 PETAH TIQVA, IL**

72 Inventor/es:
**FOX, Michael y
DOROSSIEV, Ivo**

74 Agente: **Curell Aguilá, Mireya**

ES 2 372 682 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

Composiciones farmacéuticas estables que contienen ácidos 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptanoicos o ácidos 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptenoicos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas estabilizadas que comprenden estatinas, y más particularmente a composiciones farmacéuticas estabilizadas que contienen ácidos 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptanoicos de anillo abierto o ácidos 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptenoicos de anillo abierto, o sus sales farmacéuticamente aceptables. La presente invención también se refiere al uso de dichas composiciones farmacéuticas estabilizadas para el tratamiento de dislipidemias, incluyendo hiperlipidemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

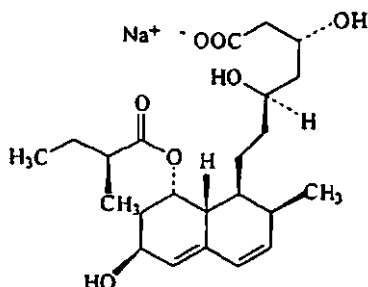
Antecedentes de la invención

Las complicaciones de la enfermedad cardiovascular, tales como infarto de miocardio, apoplejía, e insuficiencia venosa periférica, dan cuenta de alrededor de la mitad de las muertes en los Estados Unidos de América. Se ha relacionado el alto nivel de lipoproteína de baja densidad (LDL) en el torrente sanguíneo con al formación de lesiones coronarias que obstruyen el flujo de sangre y pueden romper y promover trombosis. Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 879 (9ª ed. 1996). Se ha demostrado que la reducción de los niveles de LDL plasmáticos reduce el riesgo de sucesos clínicos en pacientes con enfermedad cardiovascular y en pacientes que están libres de enfermedad cardiovascular pero que tienen hipercolesterolemia. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994; Lipid Research Clinics Program, 1984a, 1984b. Además, también se sabe que los niveles bajos de lipoproteína de alta densidad (HDL) y niveles altos de triglicéridos (TG) están asociados con una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular y sucesos coronarios primarios y secundarios, incluyendo, pero sin limitarse a, infarto de miocardio.

Actualmente, las estatinas están entre los fármacos más terapéuticamente efectivos disponibles para reducir el nivel de LDL en el torrente sanguíneo de un paciente con riesgo de enfermedad cardiovascular. También se sabe que las estatinas elevan los niveles de colesterol HDL, y disminuyen los niveles de triglicéridos totales. Los ejemplos específicos de estatinas incluyen, *entre otros*, compactina, lovastatina, mevastatina, simvastatina, pravastatina, atorvastatina, cerivastatina, itavastatina y fluvastatina. El mecanismo de acción de las estatinas se ha elucidado con cierto detalle. Se cree que las estatinas interrumpen la biosíntesis de colesterol y otros esteroides en el hígado inhibiendo competitivamente la enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa ("HMG-CoA reductasa"). HMG-CoA reductasa cataliza la conversión de HMG-CoA en mevalonato, que es la etapa determinante de la velocidad en la biosíntesis de colesterol. En consecuencia, su inhibición conduce a una reducción en la velocidad de formación de colesterol en el hígado.

La pravastatina es el nombre común del compuesto químico sal monosódica del ácido [1S-[1 α (β S*, δ S*)2 α ,6 α ,8 β (R*),8 α]]-1,2,6,7,8,8a-hexahidro- β , δ ,6-trihidroxi-2-metil-8-(2-metil-1-oxobutoxi)-1-naftalenheptanoico, descrito en la patente U.S. nº 4.346.227 de Terahara *et al.*

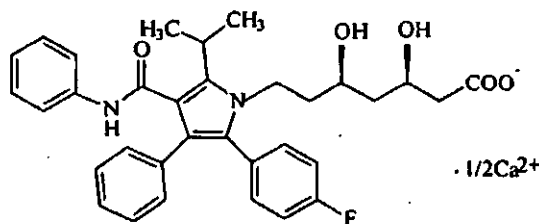
Se ha pensado que las composiciones farmacéuticas que incluyen un medicamento que es inestable en un entorno ácido requieren un excipiente básico para potenciar la estabilidad durante el almacenamiento. Por ejemplo, la pravastatina sódica es un inhibidor de HMG-CoA reductasa que tiene la fórmula estructural:



La pravastatina sódica (vendida en los Estados Unidos de América con la marca **PRAVACHOL®**) es sensible a un entorno de pH bajo, y se degradará para formar su lactona y diversos isómeros. Joshi *et al.* afirman en la patente U.S. nº 5.180.589 que es necesario añadir uno o más agentes basificantes para proporcionar un pH deseado de al menos 9 a una dispersión acuosa de una composición de pravastatina a fin de estabilizarla. Entre los agentes basificantes descritos en la patente U.S. nº 5.180.589 están óxido de magnesio, óxido de aluminio, hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio, e hidróxidos de metales

alcalino-térreos, tales como hidróxido de calcio o hidróxido de magnesio. Se afirma que el óxido de magnesio es el agente basicificante preferido. De este modo, los tipos de agentes basicificantes descritos en la patente U.S. nº 5.180.589 como agentes estabilizantes son óxidos de hidróxidos de metales inorgánicos, que generalmente se considera que son agentes fuertemente alcalinos.

La atorvastatina cálcica, otro inhibidor de HMG-CoA reductasa, se describe en la patente U.S. nº 5.273.995 de Roth. La atorvastatina cálcica es la sal hemicálcica del ácido [R-(R*,R*)-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-(fenilamino)-carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico, y tiene la siguiente fórmula estructural:



La atorvastatina cálcica (vendida en los Estados Unidos de América con la marca **LIPITOR®**) es susceptible a un entorno de pH bajo, y se puede degradar a la lactona correspondiente en un entorno ácido. Mills *et al.* han señalado en la patente U.S. nº 5.686.104 que ésta y compuestos similares en una formulación farmacéutica oral para el tratamiento de hipercolesterolemia o hiperlipidemia se estabilizan mediante la combinación con al menos una sal inorgánica básica de calcio, magnesio, aluminio o litio farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de estas sales son carbonato de calcio, hidróxido de calcio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, silicato de magnesio, aluminato de magnesio, hidróxido de aluminio y magnesio, o hidróxido de litio. El hidróxido de calcio se describe como el agente estabilizante alcalino-térreo preferido. De este modo, como en la patente U.S. nº 5.180.559, los agentes estabilizantes descritos en la patente U.S. nº 5.686.104 son sales inorgánicas básicas farmacéuticamente aceptables.

El documento WO 00/35425 describe la estabilización de un inhibidor de HMG-CoA reductasa en una formulación sólida con un agente amortiguador. Entre los agentes amortiguadores descritos en el documento WO 00/35425 están el citrato de sodio o potasio, fosfato de sodio, fosfato sódico dibásico, carbonato, hidrogenofosfato, fosfato y sulfato de calcio, carbonato de sodio o de magnesio, ascorbinato de sodio, benzoato, hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, laurilsulfato, o mezclas de tales agentes amortiguadores. Entre los inhibidores de HMG-CoA reductasa descritos en el documento WO 00/35425 están atorvastatina, pravastatina, fluvastatina y cerivastatina, que se afirma que son particularmente sensibles a un entorno ácido, en el que los hidroxiacidos se degradan en la lactona correspondiente.

Como se usa aquí, el término "dislipidemia" se refiere a un nivel anormal de uno o más de colesterol total (C total), colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C), colesterol de lipoproteína de densidad elevada (HDL-C), triglicéridos (TG), apolipoproteína B (Apo B), apolipoproteína A (Apo A), colesterol de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL-C), y colesterol de lipoproteína de densidad intermedia (IDL-C). Por "anormal" se refiere a un nivel generalmente aceptado por la comunidad médica pertinente como un nivel indeseable, que puede ser mayor o menor que el deseable, y que se puede ajustar beneficiosamente mediante tratamiento de un paciente con una composición estabilizada de estatina como se describe aquí. Las directrices para la detección, evaluación y tratamiento de dislipidemias están promulgadas por el National Cholesterol Education Program ("NCEP") del National Institute of Health. Las directrices del NCEP sugieren cuándo el tratamiento con agentes terapéuticos, tales como los compuestos de estatina descritos aquí, está indicado para el tratamiento de una dislipidemia tal como hipercolesterolemia. El inicio del tratamiento con un compuesto de estatina, según las directrices de NCEP, depende de numerosos factores. Entre tales factores están incluidos los niveles anormales de uno o más de C total, LDL-D, TG, Apo B, Apo A, VLDL-C e IDL-C; antecedentes familiares de enfermedad o suceso cardiovascular; enfermedad cardiovascular previa; y aparición anterior de un suceso cardiovascular agudo, tal como infarto de miocardio, etc.

Por "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa aquí, se refiere a una cantidad de componente activo en las composiciones farmacéuticas estabilizadas de la presente invención que es efectiva para tratar beneficiosamente una dislipidemia.

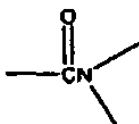
El término "dislipidemia" engloba así "hiperlipidemia", "hipercolesterolemia" e "hipertrigliceridemia", términos los cuales se usan aquí para referirse a niveles anormalmente elevados de uno o más de C total, LDL-C, TG, Apo B, VLDL-C e IDL-C. De este modo, el término "dislipidemia" incluye todas las dislipidemias clasificadas por el Sistema de Clasificación de Frederickson, incluyendo hiperlipidemia de Frederickson de tipo I, hipercolesterolemia primaria de Frederickson tipos IIa y IIb, hipertrigliceridemia de Frederickson tipo IV, disbetalipoproteinemia de Frederickson tipo III, e hiperlipidemia de Frederickson tipo V.

Por "composición farmacéutica estabilizada", como se usa aquí, se refiere a que, tras el almacenamiento durante seis meses a 40°C y 75% de humedad relativa, no más de alrededor de 10%, preferentemente no más de alrededor de 5%, y más preferentemente no más de alrededor de 1% en peso del componente activo inicialmente presente en la composición se degrada en la lactona correspondiente.

5 Por "cantidad efectiva estabilizante", como se usa aquí, se refiere a una cantidad en peso de un compuesto estabilizante presente en la composición farmacéutica que es efectiva para proporcionar una composición farmacéutica estabilizada.

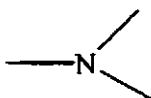
10 Por "cantidad efectiva estabilizante de otro estabilizante o una combinación de otros estabilizantes", como se usa aquí, se refiere a una cantidad de un compuesto estabilizante o combinación de compuestos estabilizantes, distintos del compuesto o compuestos estabilizantes poliméricos que contienen un grupo amido como se usan en las composiciones farmacéuticas de la presente invención, que proporcionaría una composición farmacéutica estabilizada como se define aquí. De este modo, la presente invención no se ha de interpretar que excluye
15 compuestos que pueden proporcionar cierto efecto estabilizante, sino sólo que excluye una cantidad efectiva estabilizante de uno o más de tales compuestos. Como se describe aquí anteriormente, otros de tales compuestos estabilizantes incluyen, por ejemplo, sales, óxidos e hidróxidos inorgánicos de metales alcalinos y alcalino-térreos, como se describen, por ejemplo, en la patente U.S. nº 5.180.589, en la patente U.S. nº 5.686.104, y agentes amortiguadores como se describen, por ejemplo, en el documento WO 00/34525.

20 Por "compuesto polimérico que contiene un grupo amido", como se usa aquí, se refiere a un compuesto polimérico farmacéuticamente aceptable que contiene, ya sea en un grupo colgante unido a la cadena principal del polímero, o como un componente de la cadena principal del polímero, un grupo amido, es decir, un grupo que tiene la fórmula:



25 en la que el átomo de carbono está enlazado a otro átomo, y el átomo de nitrógeno está enlazado a otros dos átomos. La expresión "compuesto polimérico que contiene un grupo amido" incluye combinaciones de diferentes compuestos poliméricos que contienen un grupo amido. Los compuestos poliméricos que contienen un grupo amido
30 preferidos son aquellos en los que el nitrógeno y el carbono están enlazados covalentemente a átomos distintos de hidrógeno. Por "grupo amida terciaria", como se usa aquí, se refiere a un grupo amido en el que el nitrógeno está enlazado covalentemente, no incluyendo su enlace al grupo carbonilo, a dos átomos, ninguno de los cuales es hidrógeno.

35 Por "compuesto polimérico que contiene un grupo amino", como se usa aquí, se refiere a un compuesto polimérico farmacéuticamente aceptable que contiene, ya sea en un grupo colgante unido a la cadena principal del polímero, o como un componente de la cadena principal del polímero, un grupo amino, es decir, un grupo que tiene la fórmula:



40 en la que el átomo de nitrógeno está enlazado a otros tres átomos. La expresión "compuesto polimérico que contiene un grupo amino" incluye combinaciones de diferentes compuestos poliméricos que contienen un grupo amino. Los compuestos poliméricos que contienen un grupo amino preferidos son aquellos en los que el átomo de nitrógeno está enlazado covalentemente a átomos distintos de hidrógeno. Los compuestos poliméricos que
45 contienen un grupo amino particularmente preferidos son aquellos en los que el grupo amino está cuaternizado, en cuyo caso los compuestos poliméricos que contienen un grupo amino se pueden describir equivalentemente como un compuesto polimérico que contiene un grupo de sal de amonio cuaternario. El agente usado para cuaternizar el grupo amino no es crítico. Un agente cuaternizante preferido es cloruro de metilo; sin embargo, se puede usar cualquier reactivo químico que sea farmacéuticamente aceptable y que forme una sal de amonio cuaternario
50 mediante reacción con un grupo amino terciario. Como ejemplos de agentes cuaternizantes se pueden mencionar, sin limitación, haluros, fosfatos, carbonatos o sulfatos de alquilo de C₁-C₃ de cadena lineal o ramificada; haluros, fosfatos o sulfatos de aralkilo de C₇-C₁₀, y sus mezclas. Los ejemplos de agentes cuaternizantes preferidos incluyen, pero no se limitan a, cloruro de metilo, cloruro de bencilo, sulfato de dietilo, carbonato de dimetilo, fosfato de trimetilo, sulfato de dimetilo, o sus mezclas. Por "grupo amino terciario", como se usa aquí, se refiere a un grupo
55 amino en el que el nitrógeno está enlazado covalentemente a tres átomos, ninguno de los cuales es hidrógeno.

Por "dispersión acuosa", como se usa aquí en referencia a la medida del pH de las composiciones farmacéuticas estabilizadas de la presente invención, se refiere a una cantidad de una composición farmacéutica estabilizada de la presente invención desintegrada en una cantidad de agua desionizada suficiente para proporcionar una concentración de componente activo de alrededor de 1 mg/ml.

5

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica estabilizada para el tratamiento de dislipidemia, que comprende, como componente activo, al menos un ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptanoico de anillo abierto, o ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptenoico de anillo abierto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad efectiva estabilizante de al menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amido o al menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amino, o una combinación de los mismos; en la que dicha composición farmacéutica estabilizada no contiene una cantidad efectiva estabilizante de otro estabilizante o una combinación de otros estabilizantes, en la que dicho por lo menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amido o dicho por lo menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amino, o sus combinaciones, comprende entre 10 y 99 por ciento en peso de la composición, y en la que una dispersión acuosa de dicha composición presenta un pH de 6,5 a 8 cuando se mide en dicha composición cuando se desintegra en agua desionizada a una concentración de componente activo de 1 mg/ml.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de dislipidemia, que comprende la etapa de administrar oralmente a un paciente que necesite tal tratamiento una dosis unitaria terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica estabilizada que comprende, como componente activo, al menos un ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptanoico de anillo abierto, o ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptenoico de anillo abierto, o una sal de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad efectiva estabilizante de al menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amido o al menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amino, o una combinación de los mismos; en el que dicha composición farmacéutica estabilizante no contiene una cantidad efectiva estabilizante de otro estabilizante o una combinación de otros estabilizantes, en el que dicho por lo menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amido o dicho por lo menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amino, o sus combinaciones, comprende entre 10 y 99 por ciento en peso de la composición, y en el que una dispersión acuosa de dicha composición presenta un pH de 6,5 a 8 cuando se mide en dicha composición cuando se desintegra en agua desionizada a una concentración de componente activo de 1 mg/ml.

Descripción detallada de la invención

Se ha encontrado sorprendentemente que una composición farmacéutica estabilizada, especialmente una para el tratamiento de dislipidemia, que comprende al menos un ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptanoico de anillo abierto, o un ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptenoico de anillo abierto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede obtener proporcionando, en la composición farmacéutica, una cantidad efectiva estabilizante de al menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amido o al menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amino, o una combinación de los mismos; en la que la composición farmacéutica estabilizada no contiene una cantidad efectiva estabilizante de otro estabilizante o una combinación de otros estabilizantes. En consecuencia, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica sólida estabilizada para administración oral que comprende un ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptanoico de anillo abierto tal como pravastatina o atorvastatina, o un ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptenoico de anillo abierto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un inhibidor de HMG-CoA reductasa, como ingrediente activo, y una cantidad efectiva estabilizante de al menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amido o una cantidad efectiva estabilizante de al menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amino, o sus combinaciones; en la que la composición farmacéutica estabilizada no contiene una cantidad efectiva estabilizante de otro estabilizante o una combinación de otros estabilizantes.

La invención está particularmente adaptada a composiciones farmacéuticas sólidas que contienen pravastatina o atorvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, como el componente activo de la composición. Entre los componentes activos más preferidos están pravastatina sódica y atorvastatina cálcica. La pravastatina sódica y la atorvastatina cálcica son ácidos 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptanoicos de anillo abierto. Sin embargo, se entenderá que las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener cualquier ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptanoico de anillo abierto. De este modo, las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden contener, como ingrediente activo, una estatina tal como compactina (mevastatina), lovastatina, o simvastatina, en forma de anillo abierto; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Por lo tanto, la composición farmacéutica de la presente invención puede incluir, como ingrediente activo, una sal cristalina de simvastatina, como se describe, por ejemplo, en el documento EP 1036783A1.

La composición farmacéutica estabilizada de la presente invención también puede incluir, como ingrediente activo, un ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptenoico de anillo abierto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos de estos ingredientes activos incluyen, pero no se limitan a, los inhibidores de HMG-CoA reductasa fluvastatina, cerivastatina e itavastatina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

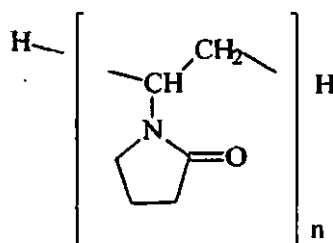
El ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptanoico, o ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptenoico de anillo abierto se pueden usar en las composiciones farmacéuticas estabilizadas de la presente invención como el ácido libre o como cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Por ejemplo, el ácido libre se puede preparar mediante hidrólisis de la forma de lactona correspondiente, o mediante tratamiento de la forma salina del ácido con resina de intercambio catiónico y evaporando la porción acuosa. El ácido libre se puede usar para formar la forma de sal farmacéuticamente aceptable, mediante métodos convencionales conocidos en la técnica. Entre las sales farmacéuticamente aceptables preferidas están las sales metálicas y de aminas. La expresión "sal metálica farmacéuticamente aceptable" incluye así, pero no se limita a, sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio, hierro, o cinc. Tales sales pueden derivar de bases tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, 1-desoxi-2-(metilamino)-D-glucitol, hidróxido de magnesio, hidróxido de cinc, hidróxido de aluminio, hidróxido ferroso o férrico, e hidróxido de amonio. La expresión "sal de amina farmacéuticamente aceptable" incluye, pero no se limita a, sales formadas mediante reacción con hidróxido de amonio o una sal de amina orgánica, o por ejemplo metilglucamina, colina, arginina, 1-desoxi-2-(metilamino)-D-glucitol, y similares.

La cantidad del ingrediente activo en las composiciones farmacéuticas estabilizadas de la presente invención será una cantidad terapéuticamente efectiva. Una cantidad terapéuticamente efectiva será generalmente una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 70%, y preferentemente una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 60% en peso de la composición. Se entiende que en las composiciones farmacéuticas pueden estar presentes mayores o menores porcentajes en peso del ingrediente activo.

También está presente en las composiciones farmacéutica estabilizadas de la presente invención una cantidad efectiva estabilizante de al menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amido, o una cantidad efectiva estabilizante de al menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amino, o una cantidad efectiva estabilizante de una combinación de al menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amido y al menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amino.

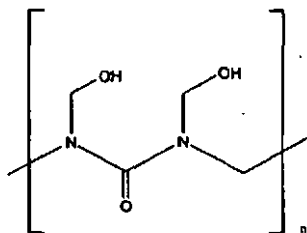
Un compuesto polimérico que contiene un grupo amido es cualquier compuesto polimérico farmacéuticamente aceptable que tiene, ya sea en un grupo colgante unido a la cadena principal del polímero, o como componente de la cadena principal del polímero, un grupo amido como se define aquí anteriormente.

Los ejemplos preferidos del compuesto polimérico que contiene un grupo amido incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona (PVP), que está representado por la siguiente fórmula (en la que n es el número de unidades que se repiten):



Las polivinilpirrolidonas comercialmente disponibles tienen un pH de 3,0-7,0, según se mide en una disolución acuosa al 5% p/v (monografía de la USP).

La polivinilpirrolidona reticulada, también conocida, *entre otras*, como poliplasdon, polivinil(poli)pirrolidona y crosprovidona, es un compuesto polimérico preferido que contiene un grupo amido, útil en la presente invención. La polivinilpirrolidona reticulada tiene un pH de 5,0-8,0 (suspensión acuosa al 1%, NF). También son útiles en las composiciones de la presente invención otros compuestos poliméricos, que son copolímeros que contienen unidades de monómero de vinilpirrolidona. El término "copolímero", como se usa aquí, incluye polímeros que incluyen dos o más unidades monómeras distintas. Un ejemplo de tal copolímero que contiene unidades de monómero de vinilpirrolidona es un copolímero de unidades de monómero de vinilpirrolidona y unidades de monómero de acetato de vinilo, tal como copolividona. La polivinilpirrolidona, la polivinilpirrolidona reticulada, y los copolímeros que contienen unidades de monómero de vinilpirrolidona son ejemplos de compuestos poliméricos que contienen un grupo amido, en los que el grupo amido está presente en un grupo colgante unido a la cadena principal polimérica. También son útiles en la presente invención los compuestos poliméricos que contienen un grupo amido en los que el grupo amido está presente en la cadena principal polimérica. Un ejemplo de tal compuesto polimérico es polinoxilina, que es un producto de condensación de formaldehído y urea que tiene la siguiente fórmula estructural (en la que n es el número de unidades que se repiten):



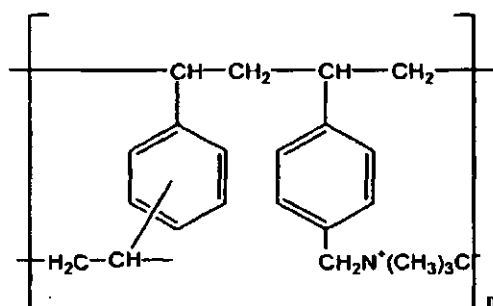
Se entenderá que los compuestos poliméricos que contienen un grupo amido útiles para proporcionar composiciones farmacéuticas estabilizadas de acuerdo con la presente invención no se han de interpretar como limitados a los polímeros ejemplares anteriores. De este modo, se puede emplear cualquier compuesto polimérico farmacéuticamente aceptable que contenga un grupo amido que proporcione una composición farmacéutica estabilizada de la presente invención. Tales compuestos poliméricos farmacéuticamente aceptables que contienen un grupo amido están comercialmente disponibles. Por ejemplo, los polímeros de polivinilpirrolidona están comercialmente disponibles, por ejemplo, con los nombres **KOLLIDON®** y **PLASDONE®**, y los polímeros de polivinilpirrolidona reticulada están comercialmente disponibles, por ejemplo, con los nombres **KOLLIDON CL®**, **POLYPLASDONE XL®**, **POLYPLASDONE XL-10®** y **POLYPLASDONE INF-10®**. **KOLLIDON® K-30** es un polímero de polivinilpirrolidona particularmente preferido útil en las composiciones farmacéuticas estabilizadas de la presente invención.

La polivinilpirrolidona, la polivinilpirrolidona reticulada, y los copolímeros que contienen unidades de monómero de vinilpirrolidona como el compuesto polimérico que contiene un grupo amido proporcionan una ventaja adicional por cuanto tales compuestos también pueden funcionar en las composiciones farmacéuticas estabilizadas de la presente invención en sus papeles convencionales como excipientes, por ejemplo como aglutinantes, espesantes y agentes disgregantes. De hecho, el uso de estos compuestos poliméricos que contienen un grupo amido puede proporcionar la ventaja adicional de requerir la adición de una menor cantidad, si se añade, de lubricante a la composición de la presente invención, particularmente cuando la composición es una forma de dosificación sólida, tal como un comprimido. Además, cuando tales compuestos poliméricos que contienen un grupo amido se usan en las composiciones farmacéuticas, también se ha encontrado que se puede reducir o incluso eliminar la necesidad de usar otras cargas y agentes disgregantes.

El porcentaje en peso del compuesto polimérico que contiene un grupo amido requerido para proporcionar una composición farmacéutica estabilizada de la presente invención es generalmente mayor que el porcentaje en peso de la cantidad del compuesto polimérico que se necesitaría para proporcionar su función convencional como excipiente en la composición farmacéutica, tal como una forma de dosificación sólida adaptada para la administración oral. De este modo, los compuestos poliméricos que contienen un grupo amido se usan generalmente en las composiciones farmacéuticas de la presente invención en mayores cantidades que cuando se usan como excipientes convencionales.

Un compuesto polimérico que contiene un grupo amino es cualquier compuesto polimérico farmacéuticamente aceptable que tiene, ya sea en un grupo colgante unido a la cadena principal del polímero, o como un componente de la cadena principal del polímero, un grupo amino como se define aquí anteriormente.

Un compuesto polimérico preferido que contiene un grupo amino es colestiramina, que tiene la siguiente fórmula estructural en la que n es el número de unidades que se repiten.



De este modo, la colestiramina es un copolímero de estireno (vinilbenceno) y divinilbenceno, que contiene alrededor de 2% de divinilbenceno. La colestiramina útil en las composiciones farmacéuticas estabilizadas de la presente invención está comercialmente disponible de diferentes fabricantes con los nombres, entre otros,

COLESTYRAMINE®, MK-135, y DOWEX 1-X2-Cl. Se entiende que los compuestos poliméricos que contienen un grupo amino pueden ser cualesquiera compuestos poliméricos farmacéuticamente aceptables que contienen un grupo amino, o una combinación de los mismos.

5 Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención contendrán generalmente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 99 por ciento, preferentemente entre aproximadamente 30 y aproximadamente 80 por ciento en peso, e incluso más preferentemente más de aproximadamente 30% en peso de la composición farmacéutica del compuesto polimérico que contiene un grupo amido o un grupo amino, o una combinación de los mismos. Incluso más preferido todavía son los porcentajes de alrededor de 40% o más en peso de la composición farmacéutica. Un porcentaje particularmente preferido del compuesto polimérico que contiene un grupo amido o un grupo amino, basado en el peso de la composición farmacéutica, será mayor que 40%.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden contener cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos. Los excipientes farmacéuticos convencionales incluyen aquellos que funcionan en una forma de dosificación, por ejemplo como un lubricante, agente deslizando, diluyente, aglutinante, agente disgregante, vehículo, colorante o material de revestimiento. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden de manera no limitativa lactosa, azúcar, almidón de maíz, almidón de maíz modificado, manitol, sorbitol, dióxido de silicio, y celulosa microcristalina.

15 Las formas de dosificación preferidas de las composiciones farmacéuticas estabilizadas de la presente invención son formas de dosificación sólidas adaptadas para la administración oral. Sin embargo, en el alcance de las formas de dosificación útiles para formular las composiciones estabilizadas de la presente invención se incluyen suspensiones, disoluciones (bebibles e inyectables) y emulsiones. Las formas de dosificación en comprimidos son las formas de dosificación sólidas particularmente preferidas de las composiciones farmacéuticas estabilizadas de la presente invención. Las formas de dosificación en comprimidos pueden contener, por ejemplo, como excipientes, cualquier lubricante, aglutinante, agente disgregante, diluyente, vehículo, conservante o combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable. Las formas de dosificación sólidas que no se formulan como comprimidos no necesitan típicamente un componente lubricante, puesto que éste se añade típicamente para facilitar la fabricación de formas de dosificación en comprimidos. Para los fines de preparaciones orales estables de la presente invención, los vehículos inertes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Entre otras formas de dosificación preferidas útiles para formular las composiciones farmacéuticas estabilizadas de la presente invención se incluyen polvos, gránulos dispersables, dispersiones, cápsulas, suspensiones y sellos. Se emplean métodos convencionales para fabricar estas formas de dosificación preferidas. De este modo, una forma de dosificación en comprimidos se puede obtener, por ejemplo, granulando el componente activo con o sin un excipiente, seguido de la adición de cualquier otro excipiente o excipientes, y comprimiendo después para formar un comprimido. Los comprimidos se obtienen preferentemente mediante métodos de compresión directa, como se conoce en la técnica. Los excipientes usados típicamente en formas de dosificación en comprimidos incluyen vehículos, lubricantes, aglutinantes y cargas, que facilitan la compactación, con formación y adecuación del tamaño. Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, polietilenglicol, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado, y talco. La cantidad típica de lubricante usado en una forma de dosificación en comprimidos oscila desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 25%, y preferentemente desde aproximadamente 0,25 hasta aproximadamente 10% en peso de la forma de dosificación. Para formar una preparación en polvo, se emplea típicamente un vehículo sólido finamente dividido, y se mezcla con ingrediente activo finamente dividido, y después se introduce en un paquete, cápsula, o cualquier dispositivo convencional para contener el polvo. Las formulaciones granulares se pueden empaquetar de forma similar. Las suspensiones o emulsiones se obtienen suspendiendo el componente activo, típicamente en forma de polvo o gránulos, en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable que se adapta convencionalmente para la administración oral o parenteral.

20 Se han producido composiciones farmacéuticas estabilizadas de la invención en las que los únicos ingredientes, aparte del componente activo, fueron polivinilpirrolidona reticulada y estearato de magnesio. Los comprimidos producidos de esta manera mostraron una excelente estabilidad con respecto a la formación de lactona al ser sometidos a un estudio de estabilidad a 40°C/75% de humedad relativa durante hasta seis meses. Sin embargo, se pueden añadir beneficiosamente excipientes adicionales para obtener mejoras en parámetros galénicos o farmacéuticos tales como compresibilidad, capacidad de fluidez o aspecto. De este modo, se puede añadir cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable a una composición simple que contenga componente activo, compuesto polimérico que contiene un grupo amido, y un lubricante, según se desee.

25 Una dispersión acuosa de la composición de estatina estabilizada de la presente invención presentará un pH en el intervalo de 6,5 a 8.

30 Por lo tanto, se prefiere que ni el estabilizante polimérico que contiene un grupo amido o el estabilizante polimérico que contiene un grupo amino, o una combinación de los mismos, ni ningún excipiente adicional den como resultado una composición en la que el pH de una dispersión acuosa de la misma sea mayor que aproximadamente 10, preferentemente no sea mayor que aproximadamente 8. Se prefiere particularmente que la cantidad del compuesto estabilizante polimérico que contiene un grupo amido o un grupo amino, o una combinación de los mismos, no altere el pH de una dispersión acuosa de una composición de la presente invención en más de alrededor de una unidad de

pH, con relación al pH de una dispersión acuosa de la misma composición que no contiene el compuesto polimérico que contiene un grupo amido o un grupo amino, o una combinación de los mismos.

5 Una forma de realización particularmente preferida de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica oral estabilizada para el tratamiento de dislipidemia, que comprende el inhibidor de HMG-CoA reductasa atorvastatina cálcica o pravastatina sódica como ingrediente activo en una composición que comprende un lubricante tal como estearato de magnesio y una cantidad efectiva estabilizante de un compuesto polimérico que contiene un grupo amido, tal como polivinilpirrolidona reticulada, o una cantidad efectiva estabilizante de un compuesto polimérico que contiene un grupo amino, en la que dicha composición farmacéutica estabilizada no
10 contiene una cantidad efectiva estabilizante de otro estabilizante o una combinación de otros estabilizantes. Las composiciones preferidas son comprimidos obtenidos mediante métodos convencionales de compresión directa.

Según la presente invención, las composiciones farmacéuticas son útiles para el tratamiento de dislipidemia, incluyendo, por ejemplo, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia y/o hipertrigliceridemia. Aunque un experto ordinario en la materia entenderá que las dosis variarán según los requisitos particulares y biodisponibilidad del ingrediente activo, la indicación, edad del paciente, y otros factores, las composiciones de la presente invención se administrarán generalmente a una dosis diaria del ingrediente activo entre aproximadamente 10 y aproximadamente 500 mg por día, y preferentemente aproximadamente 10 mg a aproximadamente 80 mg por día. Puesto que la atorvastatina y la pravastatina son adecuadas para la dosificación una vez al día, preferentemente cada forma de dosificación unitaria contendrá entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 40 mg. En cualquier caso, la cantidad administrada por dosis será una cantidad terapéuticamente efectiva de los componentes activos.

Ejemplos

25 La presente invención se pondrá más claramente de manifiesto a partir de los siguientes ejemplos. Sin embargo, la presente invención no debe considerarse como limitada por los mismos. Un experto ordinario en la materia entenderá cómo variar las preparaciones ejemplificadas para obtener los resultados deseados.

Ejemplo 1

30 Se preparó una formulación de pravastatina en forma de comprimidos de 150 mg que tiene la siguiente composición como se describe a continuación.

Ingrediente	Porcentaje en Peso
Pravastatina Sódica	6,67
Crospovidona	92,33
Estearato de Magnesio	1,00

35 La crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada) usada en los Ejemplos 1-5 y 8 está comercialmente disponible de ISP Company (International Specialty Products), Wayne, NJ 07470, y se vende con los nombres **POLYPLASDONE XL-10®** y **POLYPLASDONE INF-10®**. **POLYPLASDONE INF-10®** y **POLYPLASDONE XL-10®** son materiales químicamente idénticos, pero tienen diferentes distribuciones de tamaños de partículas, alrededor de 11 µm y alrededor de 30 µm, respectivamente.

40 La pravastatina sódica y la poliplasdonona se mezclaron en el estado seco durante 15 minutos, y después se añadió estearato de magnesio, y toda la mezcla se mezcló durante otros 5 minutos. Los comprimidos se prensaron a partir de la mezcla, pesando cada uno aproximadamente 150 mg. El pH de una dispersión acuosa de estos comprimidos fue 7,4.

45 Al someter a los comprimidos así formados a un estudio de estabilidad de blíster de PVDC/PVC a 40°C/75% de humedad relativa durante seis meses, se encontró que los comprimidos, que incluyen la pravastatina, permanecieron sustancialmente estables basándose en el porcentaje en peso de la formación de lactona. En la tabla a continuación se presentan los resultados del estudio de estabilidad:

50

Tiempo (meses)	0	1	2	3	4	6
Ensayo, %	103,6	103,4	100,4	102,7	100,6	100,5
Lactona, %	0,0	0,2	0,2	0,2	0,3	0,5

Ejemplo 2

Se preparó una formulación de pravastatina en forma de comprimidos que tienen la siguiente composición como se describe a continuación.

5

Ingrediente	Porcentaje en Peso
Pravastatina Sódica	10,0
Crospovidona	12,0
Lactosa Secada por Pulverización	77,0
Estearato de Magnesio	1,00

10

Se premezclaron y tamizaron pravastatina sódica y poliplasdon, se añadió lactosa secada por pulverización, y los materiales se mezclaron en estado seco durante 20 minutos, después se añadió estearato de magnesio, y el conjunto se mezcló durante otros 5 minutos. Se prensaron comprimidos para todas las dosis a partir de la mezcla. El peso del comprimido para la dosis de 10 mg fue aproximadamente 100 mg, para la dosis de 20 mg fue aproximadamente 200 mg, y para la dosis de 40 mg fue aproximadamente 400 mg. El pH de la dispersión acuosa fue 7,0.

15

Al someter a los comprimidos así formados a un estudio de estabilidad de blíster de PVDC/PVC a 40°C/75% de humedad relativa durante 3 meses, se encontró que los comprimidos, que incluyen la pravastatina, permanecieron sustancialmente estables basándose en el porcentaje en peso de la formación de lactona. En la tabla a continuación se presentan los resultados del estudio de estabilidad:

Tiempo (meses)	0	1	2	3
Ensayo, %	98,7	98,7	100,4	97,5
Lactona, %	0,0	0,3	0,4	0,5

Ejemplo 3

Se preparó una formulación de pravastatina en forma de comprimidos que tienen la siguiente composición como se describe en el Ejemplo 2.

20

Ingrediente	Porcentaje en Peso
Pravastatina Sódica	10,0
Crospovidona	40,0
Lactosa Secada por Pulverización	49,0
Estearato de Magnesio	1,00

25

Al someter a los comprimidos así formados a un estudio de estabilidad de blíster de PVDC/PVC a 40°C/75% de humedad relativa durante 6 meses, se encontró que los comprimidos, que incluyen la pravastatina, permanecieron sustancialmente estables basándose en el porcentaje en peso de la formación de lactona. En la tabla a continuación se presentan los resultados del estudio de estabilidad:

30

Tiempo (meses)	0	1	2	3	4	6
Ensayo, %	99,6	98,8	101,9	100,5	97,7	97,1
Lactona, %	0,0	0,3	0,4	0,6	0,5	0,8

Ejemplo 4

Se preparó una formulación de pravastatina en forma de comprimidos de 100 mg que tiene la siguiente composición como se describe más abajo.

35

Ingrediente	Porcentaje en Peso
Pravastatina Sódica	10,0
Crospovidona	60,0
Celulosa Microcristalina	29,0
Estearato de Magnesio	1,00

5 La pravastatina sódica y la poliplasdon se premezclaron y se tamizaron. Se añadió celulosa microcristalina, y los materiales se mezclaron en estado seco durante 15 minutos, después se añadió estearato de magnesio, y el conjunto se mezcló durante otros 5 minutos. Los comprimidos se prensaron a partir de la mezcla. El peso del comprimido para una dosis de 10 mg fue aproximadamente 100 mg. El pH de la dispersión acuosa fue 7,0.

10 Al someter a los comprimidos así formados a un estudio de estabilidad de blíster de PVDC/PVC a 40°C/75% de humedad relativa durante 6 meses, se encontró que los comprimidos, que incluyen la pravastatina, permanecieron sustancialmente estables basándose en el porcentaje en peso de la formación de lactona. En la tabla a continuación se presentan los resultados del estudio de estabilidad:

Tiempo (meses)	0	1	2	6
Ensayo, %	101,8	101,2	103,1	96,1
Lactona, %	0,0	0,6	1,0	2,8

15 Ejemplo 5

Se preparó una formulación de atorvastatina en forma de comprimidos de 100 mg que tiene la siguiente composición como se describe a continuación.

Ingrediente	Porcentaje en Peso
Trihidrato de Atorvastatina Cálcica	10,84
Crospovidona	40,00
Lactosa Secada por Pulverización	48,16
Estearato de Magnesio	1,00

20 El trihidrato de atorvastatina cálcica y la poliplasdon se premezclaron y se tamizaron. Se añadió la lactosa secada por pulverización, y los materiales se mezclaron en estado seco durante 10 minutos. Entonces se añadió estearato de magnesio, y el conjunto se mezcló durante otros 5 minutos. Los comprimidos se prensaron a partir de la mezcla. El peso del comprimido para una dosis de 10 mg fue aproximadamente 100 mg. El pH de la dispersión acuosa fue 5,4.

25 Al someter a los comprimidos así formados a un estudio de estabilidad de blíster de PVDC/PVC a 40°C/75% de humedad relativa durante 3 meses, se encontró que los comprimidos, que incluyen la atorvastatina cálcica, permanecieron sustancialmente estables basándose en el porcentaje en peso de la formación de lactona. En la tabla a continuación se presentan los resultados del estudio de estabilidad:

Tiempo (meses)	0	1	2	3
Ensayo, %	94,6	92,3	89,1	93,1
Lactona, %	0,33	0,31	0,45	0,45

30 Ejemplo 6

35 Se preparó una formulación de pravastatina sódica en forma de comprimidos de 10 mg que tiene la siguiente composición como se describe a continuación.

Ingrediente	Porcentaje en Peso
Pravastatina Sódica	10,0
Povidona (PVP K-30)	40,00
Lactosa Secada por Pulverización	48,16
Estearato de Magnesio	1,00

La povidona (polivinilpirrolidona) usada en el Ejemplo 6 está comercialmente disponible de BASF Corporation con el nombre **KOLLIDON K-30**.

5 La pravastatina sódica, la lactosa secada por pulverización y la povidona se premezclaron y se tamizaron. Estos componentes se mezclaron en estado seco durante alrededor de 15 minutos, después de lo cual se añadió estearato de magnesio y se llevó a cabo un mezclamiento adicional durante alrededor de 5 minutos. Los comprimidos se prensaron entonces a partir de la mezcla. El peso aproximado para un comprimido que contiene 10 mg de pravastatina sódica fue alrededor de 100 mg. El pH de una dispersión acuosa fue aproximadamente 6,6.

10 Al someter a los comprimidos así formados a un estudio de estabilidad de blíster de PVDC/PVC a 40°C/75% de humedad relativa durante 3 meses, se encontró que los comprimidos, que incluyen la pravastatina, permanecieron sustancialmente estables basándose en el porcentaje en peso de la formación de lactona. En la tabla a continuación se presentan los resultados del estudio de estabilidad:

Tiempo (meses)	0	1	3
Ensayo, %	98,5	92,2	91,4
Lactosa, %	0,0	1,5	2,8

Ejemplo 7

20 Se preparó una formulación de pravastatina sódica en forma de comprimidos de 10 mg que tiene la siguiente composición como se describe a continuación.

Ingrediente	Porcentaje en Peso
Pravastatina Sódica	10,0
Colestiramina (Diolite AP 143/1093)	40,0
Lactosa Secada por pulverización	49,0
Estearato de magnesio	1,0

25 La pravastatina sódica, la lactosa secada por pulverización y la colestiramina se premezclaron y se tamizaron. Estos componentes se mezclaron en estado seco durante alrededor de 15 minutos, después de lo cual se añadió estearato de magnesio y se llevó a cabo un mezclamiento adicional durante alrededor de 5 minutos.

30 Los comprimidos se prensaron entonces a partir de la mezcla. El peso aproximado para un comprimido que contiene 10 mg de pravastatina sódica fue alrededor de 100 mg. El pH de una dispersión acuosa fue aproximadamente 6,6.

35 Al someter a los comprimidos así formados a un estudio de estabilidad de blíster de PVDC/PVC a 40°C/75% de humedad relativa durante 3 meses, se encontró que los comprimidos, que incluyen la pravastatina, permanecieron sustancialmente estables basándose en el porcentaje en peso de la formación de lactona. En la tabla a continuación se presentan los resultados del estudio de estabilidad:

Tiempo (meses)	0	1	3
Ensayo, %	97,3	94,2	91,8
Lactona, %	0,0	0,5	0,9

Ejemplo 8

Se preparó una formulación de atorvastatina cálcica en forma de comprimidos de 10 mg que tiene la siguiente composición como se describe a continuación.

5

Ingrediente	Porcentaje en Peso
Atorvastatina Cálcica	7,0
Crospovidona (POLYPLASDONE XL-10)	20,0
Lactosa Monohidratada	66,4
Povidona (PVP K-30)	3,3
Polisorbato 80	3,3
Alcohol de 95% como disolvente del proceso	

La atorvastatina cálcica, la crospovidona, la lactosa monohidratada y la povidona se premezclaron y granularon usando una disolución alcohólica del polisorbato 80. El granulado se molió entonces, después de lo cual se prensaron comprimidos a partir del granulado molido. El peso aproximado para un comprimido que contiene 10 mg de atorvastatina cálcica fue alrededor de 150 mg. El pH de la dispersión acuosa fue aproximadamente 6,6.

10

Al someter a los comprimidos así formados a un estudio de estabilidad de blíster de PVDC/PVC a 40°C/75% de humedad relativa durante 2 meses, se encontró que los comprimidos, que incluyen la atorvastatina cálcica, permanecieron sustancialmente estables basándose en el porcentaje en peso de la formación de lactona. En la tabla a continuación se presentan los resultados del estudio de estabilidad:

15

Tiempo (meses)	0	1	2
Ensayo, %	97,6	97,0	94,1
Lactona, %	0,6	0,4	0,7

Determinadas formas de realización de la invención actualmente preferidas se han descrito aquí.

Se pretende que la invención esté limitada únicamente en el grado requerido por las reivindicaciones adjuntas y las reglas aplicables de la ley.

20

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica estabilizada para uso en el tratamiento de dislipidemia, que comprende, como componente activo, por lo menos un ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptanoico de anillo abierto o ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptanoico de anillo abierto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad efectiva estabilizante de por lo menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amido o por lo menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amino, o una combinación de los mismos; en la que dicha composición farmacéutica estabilizada no contiene una cantidad efectiva estabilizante de otro estabilizante o una combinación de otros estabilizantes;
- 5
10 en la que dicho por lo menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amido o dicho por lo menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amino, o una combinación de los mismos, comprende entre 10 y 99 por ciento en peso de la composición, y en la que una dispersión acuosa de dicha composición presenta un pH de 6,5 a 8 cuando se mide en dicha composición cuando se desintegra en agua desionizada a una concentración de componente activo de 1 mg/ml.
- 15
2. Composición según la reivindicación 1, en la que dicho por lo menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amido, o dicho por lo menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amino, o una combinación de los mismos, comprende entre 30 y 80 por ciento en peso de la composición.
- 20
3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el componente activo comprende entre 0,05 y 70 por ciento en peso de la composición, preferentemente entre 1 y 60 por ciento en peso de la composición.
- 25
4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el componente activo es una sal de ácidos farmacéuticamente aceptable de pravastatina.
5. Composición según la reivindicación 4, en la que la sal de ácidos farmacéuticamente aceptable es pravastatina sódica.
- 30
6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el componente activo es una sal de ácidos farmacéuticamente aceptable de atorvastatina.
7. Composición según la reivindicación 6, en la que la sal de ácidos farmacéuticamente aceptable es atorvastatina cálcica.
- 35
8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición está en forma de un sólido.
- 40
9. Composición según la reivindicación 8, en la que la composición está en forma de un comprimido.
10. Composición según la reivindicación 9, en la que el comprimido contiene un lubricante.
- 45
11. Composición según la reivindicación 10, en la que el lubricante se selecciona de entre el grupo constituido por estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, polietilenglicol, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado, y talco.
12. Composición según la reivindicación 8, en la que la composición está en forma de gránulos.
- 50
13. Composición según la reivindicación 12, en la que los gránulos son constituyentes de una dispersión.
14. Composición según la reivindicación 8, en la que la composición está en forma de una suspensión, una cápsula o un sello.
- 55
15. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el grupo amido en el compuesto polimérico que contiene un grupo amido, o el grupo amino en el compuesto polimérico que contiene un grupo amino, está presente en un grupo colgante unido a la cadena principal del compuesto polimérico, o como un componente de la cadena principal del compuesto polimérico.
- 60
16. Composición según la reivindicación 15, en la que el compuesto polimérico que contiene un grupo amido se selecciona de entre el grupo constituido por polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona reticulada, copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, y polinoxilina.
- 65
17. Composición según la reivindicación 15, en la que el compuesto polimérico que contiene un grupo amino es un compuesto polimérico que contiene un grupo amonio cuaternario.

18. Composición según la reivindicación 17, en la que el compuesto polimérico que contiene un grupo amonio cuaternario es colestiramina.
- 5 19. Composición según la reivindicación 5, en la que la sal del ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptanoico de anillo abierto es pravastatina sódica, y el compuesto polimérico que contiene un grupo amido es polivinilpirrolidona reticulada.
- 10 20. Composición según la reivindicación 5, en la que la sal del ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptanoico de anillo abierto es pravastatina sódica, y el compuesto polimérico que contiene un grupo amido es polivinilpirrolidona.
- 15 21. Composición según la reivindicación 5, en la que la sal del ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptanoico de anillo abierto es pravastatina sódica, y el compuesto polimérico que contiene un grupo amino es colestiramina.
- 20 22. Composición según la reivindicación 7, en la que la sal del ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptanoico de anillo abierto es atorvastatina cálcica, y el compuesto polimérico que contiene un grupo amido es polivinilpirrolidona reticulada.
- 25 23. Composición según la reivindicación 7, en la que la sal del ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptanoico de anillo abierto es atorvastatina cálcica, y el compuesto polimérico que contiene un grupo amido es polivinilpirrolidona.
- 30 24. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 23, en forma de dosificación de comprimido sólido que comprende además un lubricante.
- 35 25. Composición según la reivindicación 24, en la que el lubricante es estearato de magnesio.
26. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 25, en la que el comprimido se forma mediante compresión directa.
27. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la preparación de un medicamento para el tratamiento de dislipidemia.
28. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho por lo menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amido, o dicho por lo menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amino, o una combinación de los mismos, comprende 40% o más en peso, basado en el peso de la composición.