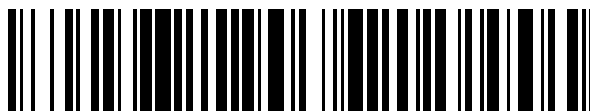


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 752**

51 Int. Cl.:
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07732588 .4**
96 Fecha de presentación: **26.04.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2018153**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.01.2009**

54 Título: **Composiciones orales líquidas**

30 Prioridad:
26.04.2006 US 745653 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.07.2012

73 Titular/es:
**Rosemont Pharmaceuticals Ltd
Rosemont House, Yorkdale Industrial Park
Braithwaite Street
Leeds LS11 9XE, DE**

72 Inventor/es:
DRIVER, Phillip

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 385 752 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 orales líquidas

5 Campo de la invención

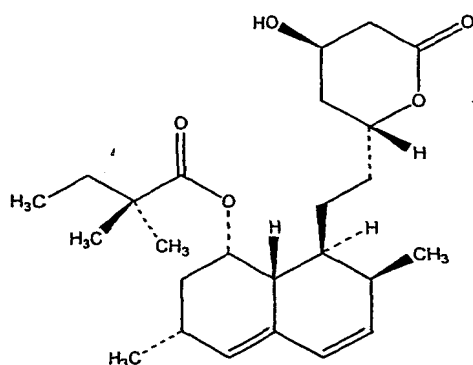
La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden simvastatina las cuales son adecuadas para administración oral. La presente invención también se relaciona con métodos para el tratamiento de humanos o animales usando las composiciones líquidas.

10

Antecedentes de la invención.

La simvastatina ($C_{25}H_{38}O_5$) es el éster, 2,2-dimetil-,1,2,3,7,8,8a-hexahidro-3,7-dimetil-8-[2-tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-yl)-etil]-1-naftalenilo del ácido butanoico, [1 S-[1 α ,3 α ,7 β ,8 β (2S*,4S*),-8a β]] y pertenece a un grupo de compuestos llamados estatinas. Su fórmula estructural es:

15



20 La simvastatina es un agente que hace disminuir los lípidos que se derivan de un producto de fermentación de *Aspergillus terreus*. Después de la ingestión oral, la simvastatina es hidrolizada desde una lactona inactiva (como se muestra anteriormente) a la correspondiente forma metabólica de un β -hidroxi-ácido correspondiente. La forma metabólica beta-hidroxiácido es un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMGCoA) reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, lo cual es una etapa limitante temprana y de la velocidad en la biosíntesis del colesterol.

25

Al limitar la producción endógena de colesterol, la simvastatina ayuda a reducir las enfermedades coronarias primarias y secundarias tales como infarto del miocardio y angina y eventos cardiovasculares tales como enfermedad atrial periférica y apoplejías.

30 La simvastatina es un polvo cristalino blanco/blancuzco no higroscópico que es prácticamente insoluble en agua. La marca líder actual, Zocor®, se vende en forma de tabletas sólidas. Las tabletas están recubiertas con una película y otros componentes en la formulación que incluyen los antioxidantes ácido ascórbico, hidroxianisol butilado, indicando así la susceptibilidad del producto a la oxidación. Actualmente, las tabletas Zocor Tablets® están disponibles en potencias de 10 mg, 20 mg, 40 mg and 80 mg, mientras que la dosis diaria máxima de simvastatina para administración adultos es actualmente 80 mg/día. Para administración a pacientes en el rango de edad de 10 a 17 años, la dosis diaria máxima es actualmente 40 mg/día.

35

Los procesos para la manufactura de la simvastatina han sido descritos, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos Nos. 6,995,277; 6,984,399; 6,833,461; 6,825,362; 6,806,290; 6,797,831; 6,686,481; 6,649,775; 6,603,022; 40 6,576,775; 6,573,392; 6,506,929; 6,100,407; y 4,444,784. Las patentes de los Estados Unidos antes mencionadas se incorporan aquí como referencia.

Muchos pacientes, particularmente los mayores, experimentan dificultad para tragar tabletas y/o cápsulas. Estaba como resultado la práctica ampliamente extendida de triturar las tabletas y abrir las cápsulas. Han surgido preocupaciones con relación a esta práctica, particularmente la trituración de medicinas que son para liberación lenta o tienen recubrimientos entéricos, lo cual puede dar como resultado una sobredosis y peligro para el paciente. La administración de una medicina por trituración o abertura puede constituir el uso de la medicina en formas no autorizadas y puede ser que la persona que altere la medicación sea responsable de cualquier daño causado.

45

50 Hay una necesidad vigente por medicinas que estén disponibles en forma líquida y que sean adecuadas para la administración oral a la vez que mantienen una biodisponibilidad adecuada del fármaco y/o sus metabolitos activos

después de la administración oral. Como tal, la presente invención busca apuntar a estos problemas proveyendo una composición farmacéutica que comprende simvastatina la cual está en forma líquida y es adecuada para administración oral. Preferiblemente, la suspensión es una suspensión acuosa.

5 Resumen de la invención.

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una suspensión que es adecuada para administración oral, que comprende simvastatina, al menos un agente de suspensión, y al menos un conservante, donde al menos el 90% en peso de las partículas de simvastatina tiene menos de 100 µm de diámetro.

10

Preferiblemente, al menos el 90% en peso de las partículas de simvastatina tiene menos de aproximadamente 80 µm; más preferiblemente, al menos el 90% en peso de las partículas de simvastatina tienen menos de aproximadamente 50 µm.; aún más preferiblemente, al menos el 90% de las partículas de simvastatina tienen menos de aproximadamente 30 µm; lo más preferiblemente, al menos el 90% de las partículas de simvastatina tienen menos de aproximadamente 20 µm de diámetro.

15

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se provee una suspensión de acuerdo con el primer aspecto de la invención para uso como medicamento.

20

De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención, se provee el uso de una suspensión de acuerdo con el primer aspecto de la invención en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de hipercolesterolemia. La hipercolesterolemia puede ser hipercolesterolemia familiar heterocigótica, lo que indica que el uso puede darse en no adultos tales como de 10 a 17 años de edad.

25

La suspensión de acuerdo con la presente invención es adecuada para el tratamiento de cualquiera de las condiciones y/o enfermedades conocidas que ya están asociadas con el uso de la simvastatina. Incluyen enfermedades coronarias y secundarias tales como infarto del miocardio y angina y eventos cardiovasculares tales como enfermedad atrial periférica y apoplejías.

30

De acuerdo con un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para hacer disminuir y/o controlar los niveles de colesterol y lipoproteínas de baja densidad en sangre (LDL) en un humano o animal, que comprende la administración, oralmente, a dicho humano o animal de una cantidad efectiva de la suspensión de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención.

35

Preferiblemente, las composiciones están libres o esencialmente libres de uno o más de entre azúcar, lactosa, antioxidantes, gluten y etanol. Preferiblemente las composiciones son composiciones acuosas.

Descripción detallada de la invención

40

La presente invención se basa en la selección de constituyentes adecuados más características de tamaño de partículas adecuadas de la simvastatina con el fin de proveer una composición sustancialmente homogénea la cual exhibe al menos características de estabilidad y/o biodisponibilidad y/o suspensión aceptables. La suspensión de acuerdo con la presente invención exhibe ratas adecuadas de sedimentación y niveles aceptables de sedimentación y redispersabilidad.

45

Con el fin de mantener la homogeneidad durante un período de tiempo, el tamaño partícula de la materia prima de la simvastatina requiere un control cuidadoso. Al menos un 90% en peso de las partículas de simvastatina poseen un diámetro de partícula que es menor de aproximadamente 100 µm (i.e. $d_{90} < 100 \mu\text{m}$). Preferiblemente, $d_{90} < 80 \mu\text{m}$; más preferiblemente, $d_{90} < 50 \mu\text{m}$; aún más preferiblemente, $d_{90} < 30 \mu\text{m}$; lo más preferiblemente, $d_{90} < 20 \mu\text{m}$. El valor de $d_{90}/\mu\text{m}$ de las partículas de simvastatina se mide utilizando un analizador de tamaño de partículas Malvern, modelo Mastersizer, de Malvern Instruments. Se proyecta un haz de láser de gas helio-neón a través de una celda transparente que contiene las partículas de simvastatina suspendidas en una solución acuosa. Los rayos de luz que golpean las partículas son dispersados a través de ángulos que son inversamente proporcionales al tamaño de las partículas. La disposición del fotodetector mide la cantidad de luz de diferentes ángulos predeterminados. Las señales eléctricas proporcionales a los valores de flujos de luz medidos son procesadas entonces por un sistema de microcomputador, contra un patrón de dispersión predicho a partir de partículas teóricas tal como se define mediante los índices de refracción de la muestra y de dispersante acuoso para determinar la distribución del tamaño de partículas de la simvastatina.

55

60

La simvastatina en partículas puede prepararse por desmenuzamiento a la luz, por ejemplo, trituración o molienda. El desmenuzamiento puede llevarse a cabo mediante el uso de perlas o gránulos de un plástico, por ejemplo, nailon, como ayuda de trituración o molienda. La simvastatina en partículas puede tratarse mediante un procedimiento de

clasificación de tamaño de partículas conocido, por ejemplo, tamizado y/o centrifugación, para obtener partículas que tengan las características y/o distribución de tamaño de partículas deseadas.

5 La simvastatina puede estar presente en una cantidad adecuada, la cual incluye el rango desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 400 mg por 5 ml de suspensión -por ejemplo, aproximadamente 10 mg/5 ml, aproximadamente 20 mg/5 ml, aproximadamente 40 mg/5 ml, y aproximadamente 80 mg/5 ml. Preferiblemente, la simvastatina está presente en el rango de aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 100 mg por 5 ml de suspensión; más preferiblemente desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 80 mg por 5 ml; y aún más preferiblemente desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 40 mg por 5 ml. Lo más preferiblemente, la simvastatina está presente en la cantidad de 20 mg por 5 ml o 40 mg por 5 ml.

15 Con el fin de mantener la estabilidad de las composiciones durante un periodo apropiado de tiempo, el pH puede ser mantenido de tal forma que la composición sea ácida o neutra, aunque pueden tolerarse condiciones alcalinas muy moderadas, por ejemplo, aproximadamente pH 7.1 o 7. 2. Como tal, el pH es preferiblemente igual a 7 aproximadamente o menos, por ejemplo, desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 7 y aún más preferiblemente en el rango desde aproximadamente 6.4 hasta aproximadamente 7. La rata de hidrólisis de la simvastatina es afectada por el pH, y los presentes inventores han encontrado que es preferible el uso de un sistema regulador de pH apropiado. El sistema regulador preferido puede comprender o consistir esencialmente de uno o más fosfatos y/o uno o más citratos, por ejemplo, hidrógeno fosfato disódico anhidro y/o monohidrato de ácido cítrico (ácido 20 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxílico). Un rango de concentración adecuado del citrato, por ejemplo, monohidrato de ácido cítrico, en 5 ml de suspensión es de aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 10 mg, preferiblemente de forma aproximada desde aproximadamente 3 mg hasta aproximadamente 7 mg. Un rango de concentración adecuado del fosfato, por ejemplo, hidrógeno fosfato disódico anhidro en 5 ml de suspensión es aproximadamente 5 hasta aproximadamente 20 mg, preferiblemente desde aproximadamente 8 mg hasta aproximadamente 15 mg.

25 Es necesario usar uno o más conservantes que sean efectivos en el rango de pH deseado. Conservantes preferidos, tales como conservantes antimicrobianos, incluyendo uno o más hidroxibenzoatos. Estos hidroxibenzoatos se escogen preferiblemente de uno o más de metil hidroxibenzoato, etil hidroxibenzoato y propil hidroxibenzoato. Las concentraciones de los conservantes pueden optimizarse para proveer protección microbiana suficiente a concentración mínima. En total, el rango de concentración de uno o más conservantes, por ejemplo, benzoatos, en 5 ml de suspensión es típicamente menor de aproximadamente 175 mg, por ejemplo en el rango de aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 20 mg, preferiblemente aproximadamente 9 mg hasta aproximadamente 14 mg.

35 La simvastatina es muy hidrófoba y realmente no se dispersa con facilidad en el agua. Puede utilizarse mezcla a alta velocidad para dispersar la simvastatina hasta un nivel adecuado. Con el fin de minimizar la aireación del producto, puede utilizarse uno o más agentes dispersantes o humectantes (o surfactantes). Los surfactantes iónicos y/o no iónicos son apropiados en la presente invención. Ejemplos adecuados de agentes dispersantes contienen una estructura sulfato tal como lauril sulfato de sodio el cual se encontró particularmente útil debido a su capacidad para facilitar la dispersión de la simvastatina en el agua sin incorporar aire. La concentración de los agentes dispersantes o humectantes más la cantidad de agua pueden optimizarse para alcanzar una humectación rápida de la simvastatina. Cantidades adecuadas de agentes dispersantes o humectantes caen en el rango de aproximadamente 0.01 mg hasta una cantidad que no da como resultado la formación de espuma en la suspensión, por ejemplo, aproximadamente 0.2 mg, en 5 ml de suspensión y preferiblemente de forma aproximada 0.03 mg hasta aproximadamente 0.1 mg en 5 ml de suspensión.

45 La viscosidad de la suspensión puede controlarse mediante el uso de uno o más agentes de suspensión. Agentes de suspensión adecuados se escogen de uno o más de los siguientes: silicatos, incluyendo silicatos de magnesio y aluminio; sales de carboximetilcelulosa tales como sodio carmelosa; metil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa; alginato de sodio, polivinil-pirrolidona; gomas tales como, de xantano. Las cantidades adecuadas de uno o más agentes de suspensión dependerán hasta cierto grado del agente de suspensión en particular; sin embargo, en general la concentración de uno o más agentes de suspensión en 5 ml de suspensión será aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 50 mg.

55 La composición de acuerdo con la presente invención puede comprender opcionalmente uno o más componentes adicionales. Estos componentes adicionales incluyen uno o más de los siguientes: agentes anti espumantes, tales como simeticona; antioxidantes tales como ácido ascórbico; endulzantes, tales como sacarosa, sacarina, por ejemplo sacarina de sodio, acesulfame K o aspartame, endulzantes artificiales y preferidos; auxiliares del procesamiento. Puede utilizarse cualquier sabor adecuado en la presente invención y los sabores adecuados son bien conocidos en la técnica. Los auxiliares de procesamiento adecuados que sirven para ayudar en la disolución de uno o más conservantes y para ayudar en la dispersión de uno o más de los agentes de suspensión incluyen glicoles, tales como propilen glicol.

60 Con el fin de formular las composiciones de acuerdo con la presente invención, es preferible que la simvastatina y los medios para controlar el pH en un rango requerido se combinen en solución acuosa, opcionalmente en la presencia de un agente dispersante, de tal manera que la simvastatina esté suficientemente estabilizada. Preferiblemente, se

humedece la simvastatina. La solución regulada de simvastatina se combina con una solución acuosa que comprende el al menos un agente de suspensión, y el al menos un conservante, preferiblemente bajo una mezcla a alta velocidad. La solución acuosa del agente de suspensión y el conservante pueden someterse también a mezcla a alta velocidad antes de mezclarlo con la solución regulada de simvastatina.

5

Ejemplos

Se describirán ahora realizaciones de la presente invención a manera de ejemplo solamente, con referencia a los siguientes ejemplos.

10

Materiales

Todos los materiales aparte de los sabores y de la simeticona satisficieron la especificación Ph.Eur y están disponibles comercialmente. Los sabores estuvieron de acuerdo con la especificación de los fabricantes y la simeticona estuvo de acuerdo con la especificación de la United States Pharmacopoeia 29 (USP 29). La simvastatina, de acuerdo con la British Pharmacopoeia 2004/European Pharmacopoeia cuarta edición, y calculada con referencia a la sustancia anhidra, puede comprender 97.0% a 102.0% de simvastatina.

15

Ejemplo 1

20

Se preparó como sigue una formulación que comprende 20 mg/5 ml de simvastatina. Las cantidades de las sustancias se definen en la tabla 1.

25

A un recipiente de manufactura principal que contiene agua purificada (A) se agrega silicato de magnesio y aluminio el cual se mezcla entonces durante 30 minutos utilizando un mezclador de alta velocidad. Se agregan propilen glicol y metil etil propil-hidroxi benzoato a un recipiente separado y se mezclan hasta su disolución. Se agrega entonces carmelosa de sodio 7H3SF (se agrega sodio carboximetil celulosa a la solución resultante y se mezcla hasta que se disperse. La solución resultante se agrega al recipiente principal y se mezcla durante 5 minutos usando un mezclador de alta velocidad. Se agrega la simeticona al recipiente principal y se mezcla durante 2 minutos utilizando un mezclador de alta velocidad. Se mezclan agua purificada (B), mono hidrato de ácido cítrico e hidrógeno fosfato disódico hasta que se disuelvan en un recipiente separado. Se agrega lauril sulfato de sodio a esta solución y se mezcla suavemente hasta su disolución. Se agrega simvastatina (d90 < 20µm) a esta solución, y se mezcla hasta que se humecte. La dispersión resultante se agrega al recipiente principal de manufactura y se mezcla utilizando un mezclador de alta velocidad durante 2 minutos. El mezclador de alta velocidad es reemplazado con un mezclador tipo paletas y se agrega Acesulfame K y se mezcla durante 5 minutos. Se agrega el sabor (por ejemplo, lima o fresa) y se mezcla durante 5 minutos. Se monitorea el pH del producto. Si el pH está por fuera del rango preferido de aproximadamente 6.4 hasta aproximadamente 7.0, se ajusta entonces el pH utilizando solución de monohidrato de ácido cítrico al 10% peso/peso para hacer disminuir el pH o solución de hidrógeno fosfato disódico anhidro al 10% peso/peso para incrementar el pH. Se agrega agua purificada al recipiente principal para completar el volumen final y se mezcla durante 5 minutos utilizando un mezclador tipo paletas.

30

35

40

Tabla 1 (20 mg/5 ml)

Constituyente	Cantidad (5 ml producto final)	Cantidad (por litro de producto final)
Agua purificada (A)	3500 mg	700.00 g
Silicato de magnesio y aluminio	20 mg	4.00 g
Propilen glicol	75 mg	15.00 g
Hidroxibenzoato de metilo	8 mg	1.60 g
Hidroxibenzoato de etilo	2 mg	0.40 g
Hidroxibenzoato de propilo	0.8 mg	0.16 g

45

(continuación)

Constituyente	Cantidad (5 ml producto final)	Cantidad (por litro de producto final)
Carmelosa de sodio 7H3SF	10 mg	2.00 g
Simeticona	1 mg	0.20 g
Agua purificada (B)	1000 mg	200.00 g
Ácido cítrico monohidrato	3.75 mg	0.75 g
Hidrógeno fosfato disódico (Anhidro)	11.25 mg	2.25 g
Lauril sulfato de sodio	0.05 mg	0.01 g
Simvastatina	20 mg	4.00 g
Acesulfame K	2.5 mg	0.50 g
Sabor de fresa	15 mg	3.00 g

También se hizo una muestra de acuerdo con la tabla 1, en donde la cantidad de metil hidroxibenzoato fue 9 mg. Esto dio como resultado una vida mayor en estantería para la composición.

5

Ejemplo 2

Se prepara una formulación que comprende 40 mg/5 ml de simvastatina siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, excepto las cantidades de las sustancias tal como se definen en la Tabla 2.

10

Tabla 2 (40 mg/5 ml)

Constituyente	Cantidad (5 ml producto final)	Cantidad (por litro de producto final)
Agua purificada (A)	3500 mg	700.00 g
Silicato de magnesio y aluminio	20 mg	4.00 g
Propilen glicol	75 mg	15.00 g
Hidroxibenzoato de metilo	8 mg	1.60 g
Hidroxibenzoato de etilo	2 mg	0.40 g
Hidroxibenzoato de propilo	0.8 mg	0.16 g
Carmelosa de sodio 7H3SF	10 mg	2.00 g
Simeticona	2 mg	0.40 g

(continuación)

Constituyente	Cantidad (5 ml producto final)	Cantidad (por litro de producto final)
Agua purificada (B)	1000 mg	200.00 g
Ácido cítrico monohidrato	3.75 mg	0.75 g
Hidrógeno fosfato disódico (Anhidro)	11.25 mg	2.25 g
Lauril sulfato de sodio	0.10 mg	0.02 g
Simvastatina	20 mg	4.00 g
Acesulfame K	2.5 mg	0.50 g
Sabor de lima	15 mg	3.00 g

También se hizo una muestra de acuerdo con la Tabla 2, en donde la cantidad de metil hidroxibenzoato fue 9 mg. Esto dio como resultado una vida mayor en estantería para la composición.

5

Ejemplo 3

La estabilidad de las composiciones de acuerdo con la presente invención fue probada en un rango de temperaturas durante un período de un mes. Los resultados se presentan en la Tabla 3 para la composición de acuerdo con el ejemplo 1 y en donde la cantidad de metil hidroxibenzoato fue 9 mg, y en la tabla 4 para la composición de acuerdo con el ejemplo 2 y en donde la cantidad de metil hidroxibenzoato fue 9 mg.

10

Resultados

15

Tabla 3

Prueba	t=0	t=1 mes (4°C)	t=1 mes (25°C)	t=1 mes (30°C)	t=1 mes (40°C)	t=1 mes (50°C)
Apariencia	Blanca, sin sedimento	Blanca, sin sedimento	Blanca, sin sedimento	Blanca, sin sedimento	Blanca, sin sedimento	Blanca, sin sedimento
Olor	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa
pH	6.7	6.8	6.9	6.8	6.8	6.7
Peso por ml (g)	1.006	1.007	1.007	1.007	1.007	1.007
Ensayo simvastatina (%)	98.62	98.89	98.80	97.87	96.46	90.89
Ensayo simvastatina ácida (%)	0	0.1	0.6	1.0	3.0	8.0

(continuación)

Prueba	t=0	t=1 mes (4°C)	t=1 mes (25°C)	t=1 mes (30°C)	t=1 mes (40°C)	t=1 mes (50°C)
Ensayo metil parabeno	100.65	98.68	99.51	98.87	97.27	94.67
Ensayo etil parabeno	99.81	99.71	100.53	100.25	99.29	98.33
Ensayo propil parabeno	100.07	98.88	99.26	100.29	99.36	98.44

Tabla 4

5

Prueba	t=0	t=1 mes (4°C)	t=1 mes (25°C)	t=1 mes (30°C)	t=1 mes (40°C)	t=1 mes (50°C)
Apariencia	Blanca, sin sedimento	Blanca, sin sedimento	Blanca, sin sedimento	Blanca, sin sedimento	Blanca, sin sedimento	Blanca, sin sedimento
Olor	lima	Lima	Lima	Lima	Lima	lima
pH	6.7	6.7	6.8	6.7	6.8	6.7
Peso por ml (g)	1.007	1.007	1.007	1.007	1.007	1.007
Ensayo simvastatina (%)	98.12	98.01	98.08	98.49	97.17	95.65
Ensayo simvastatina ácida (%)	0	0.1	0.3	0.6	1.5	4.4
Ensayo metil parabeno	99.49	98.35	98.21	98.44	96.79	94.07
Ensayo etil parabeno	99.27	99.35	99.34	99.73	98.62	97.71
Ensayo propil parabeno	97.99	97.97	98.41	98.61	98.17	97.03

Los resultados indican que las suspensiones de acuerdo con la presente invención exhiben una vida en estantería aceptable a un rango de temperaturas y se mantienen dentro de la especificación requerida.

5 El término "aproximadamente" cuando se utiliza en esta especificación en relación con una cantidad o número diferente a pH (por ejemplo, peso, volumen, longitud, diámetro de partículas, período de tiempo) significa +/-10% del valor referenciado. Por ejemplo, "un peso de aproximadamente 5.0 mg" incluiría un rango de peso desde 4.5 hasta 5.5. El término "aproximadamente" cuando se utiliza esta especificación en relación con un pH significa +/- 0.2 pH unidades. Por ejemplo, un pH de "aproximadamente 7.0" incluiría el rango de pH de 6.8 a 7.2.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una suspensión acuosa que es adecuada para administración oral, que comprende simvastatina, al menos un agente de suspensión, y al menos un conservante, en donde el d_{90} de las partículas de simvastatina es menor de aproximadamente 100 μm .
2. La suspensión de la reivindicación 1, en donde el d_{90} de las partículas de simvastatina es menor que aproximadamente 20 μm .
- 10 3. La suspensión de la reivindicación 1, en donde el pH está en el rango desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 7.
4. La suspensión de la reivindicación 3, en donde el pH está en el rango desde aproximadamente 6.4 hasta aproximadamente 7.
- 15 5. La suspensión de la reivindicación 1, en donde la suspensión comprende tradicionalmente un sistema regulador.
6. La suspensión de la reivindicación 5, en donde el sistema regulador comprende uno o más fosfatos, uno o más citratos, o combinaciones de los mismos.
- 20 7. La suspensión de la reivindicación 6, donde dicho uno o más fosfatos comprenden hidrógeno fosfato disódico anhidro.
8. La suspensión de la reivindicación 6, donde dicho uno o más citratos es ácido 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxílico.
- 25 9. La suspensión de la reivindicación 1, en donde dicho al menos un conservante comprende uno o más hidroxibenzoatos y dicho uno o más hidroxibenzoatos se seleccionan del grupo consistente de metil hidroxibenzoato, etil hidroxibenzoato, propil hidroxibenzoato, y mezclas de los mismos.
- 30 10. La suspensión de la reivindicación 1, donde dicho al menos un agente de suspensión comprende un agente de suspensión seleccionado del grupo consistente de silicatos, sales de carboximetilcelulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, gomas y mezclas de los mismos.
- 35 11. La suspensión de la reivindicación 1, donde dicho al menos un agente de suspensión comprende un agente de suspensión seleccionado del grupo consistente de silicatos de magnesio y aluminio, sodio carmelosa, metil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, goma de xantano, y mezclas de los mismos.
- 40 12. La suspensión de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, 7 o 9, en donde la concentración de dicho al menos un conservante o dicho uno o más fosfatos, o dicho hidrógeno fosfato disódico anhidro o dicho uno o más hidroxibenzoatos está en el rango desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 20 mg en 5 ml de suspensión.
- 45 13. La suspensión de la reivindicación 10 u 11, en donde la concentración de dicho al menos un agente de suspensión está en el rango desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 50 mg por 5 ml de suspensión.
14. La suspensión de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente uno o más dispersantes.
15. La suspensión de la reivindicación 14, en donde dicho uno o más dispersantes comprenden lauril sulfato de sodio.
- 50 16. La suspensión de las reivindicaciones 14 o 15, en donde la concentración de dicho uno o más dispersantes está en el rango de aproximadamente 0.01 mg hasta aproximadamente 0.2 mg por 5 ml de suspensión.
17. La suspensión de la reivindicación 1, en donde la suspensión comprende adicionalmente uno o más de los siguientes componentes adicionales: agentes antiespumantes, antioxidantes, endulzantes, sabores y auxiliares de procesamiento.
- 55 18. La suspensión de la reivindicación 1, en donde la simvastatina está presente en una concentración en el rango de desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 400 mg por 5 ml de suspensión.
- 60 19. La suspensión de la reivindicación 1, en donde la simvastatina está presente en una concentración en el rango desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 40 mg por 5 ml de suspensión.

20. Una suspensión de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en la disminución y/o control de los niveles de colesterol y/o de lipoproteínas (LDL) de baja densidad en sangre o para el tratamiento de la hiperlipidemia o hipercolesterolemia en un humano o animal.
- 5 21. Un método para producir una suspensión de simvastatina la cual es adecuada para administración oral, que comprende las etapas de:
- a. agregar uno o más agentes de suspensión a agua purificada;
- 10 b. agregar uno o más conservantes;
- c. agregar simvastatina en donde el d_{90} de las partículas de simvastatina es menor de aproximadamente 100 μm y mezclar hasta humectación;
- 15 d. ajusta del pH, si es necesario, hasta que el pH sea menor o igual a 7.0; y
- e. agregar agua purificada para completar el volumen final.