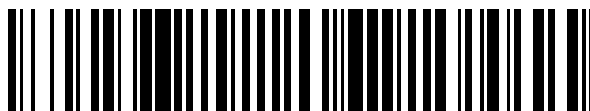


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 598**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/26** (2006.01)  
**A61K 9/14** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61K 31/22** (2006.01)  
**A61K 31/40** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2001 E 11171296 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013 EP 2382970**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas estables que contienen ácidos 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptanoicos o ácidos 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptenoicos**

30 Prioridad:

**10.04.2000 US 195916 P**

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

**22.04.2013**

73 Titular/es:

**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.  
(100.0%)  
5 Basel Street, P.O. Box 3190  
49131 Petach-Tikva, IL**

72 Inventor/es:

**FOX, MICHAEL y  
DOROSSIEV, IVO**

74 Agente/Representante:

**PERAL CERDÁ, David**

**ES 2 401 598 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-dihidroxiheptanoicos

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-dihidroxiheptanoicos de anillo abierto, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente invención también se refiere al uso de tales composiciones farmacéuticas estabilizadas para el tratamiento de dislipidemias incluyendo hiperlipidemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

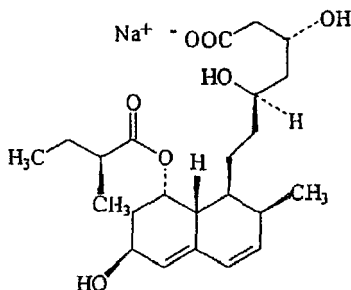
Antecedentes de la invención

Las complicaciones de enfermedad cardiovascular, tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica representan aproximadamente la mitad de las muertes en los Estados Unidos. Un alto nivel de lipoproteína de baja densidad (LDL) en el torrente sanguíneo se ha relacionado con la formación de lesiones coronarias que obstruyen el flujo de sangre y pueden romperse y promover trombosis. Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 879 (9ª ed. 1996). Se ha mostrado que la reducción de los niveles de LDL en el plasma reduce el riesgo de acontecimientos 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 bajos niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL) y los altos niveles de triglicéridos (TG) están asociados con un aumento de la incidencia de enfermedad cardiovascular y acontecimientos coronarios primario y secundario incluyendo, pero sin limitarse a, infarto de miocardio.

Actualmente, las estatinas están entre los fármacos terapéuticamente más eficaces disponibles para reducir el nivel de LDL en el torrente sanguíneo de un paciente que corre el riesgo de enfermedad cardiovascular. También se sabe que las estatinas aumentan 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 aclarado con cierto detalle. Se cree que las estatinas interrumpen la biosíntesis de colesterol y otros esteroides en el hígado inhibiendo de manera competitiva la enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa ("HMG-CoA reductasa"). La HMG-CoA reductasa cataliza la conversión de HMG-CoA en mevalonato, que es la etapa determinante de velocidad en la biosíntesis de colesterol. Por consiguiente, su inhibición conduce a una reducción en la velocidad de formación de colesterol en el hígado.

Pravastatina es el nombre común del compuesto químico sal monosódica del ácido [1S-[1 $\alpha$ ( $\beta$ S\*, $\delta$ S\*)2 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ (R\*),8 $\alpha$ ]]-1,2,6,7,8,8a-hexahidro- $\beta$ , $\delta$ ,6-trihidroxi-2-metil-8-(2-metil-1-oxobutoxi)-1-naftalenoheptanoico, dado a conocer en la patente estadounidense n.º 4.346.227 concedida a Terahara *et al.*

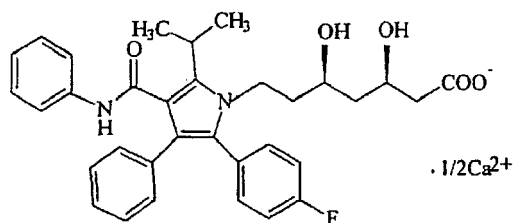
Se ha pensado que las composiciones farmacéuticas que incluyen un medicamento que es inestable en un entorno ácido requieren un excipiente básico para potenciar la estabilidad de almacenamiento. Por ejemplo, la pravastatina sódica es un inhibidor de HMG-CoA reductasa que tiene la fórmula estructural:



La pravastatina sódica (vendida en los EE.UU. con la marca comercial PRAVACHOL®) es sensible a un entorno de pH bajo y se degradará para formar su lactona y diversos isómeros. Joshi *et al.* establecieron en la patente estadounidense n.º 5.180.589 que es necesario añadir uno o más agentes basificantes para conferir un pH deseado de al menos 9 a una dispersión acuosa de una composición de pravastatina con el fin de estabilizarla. Entre los agentes basificantes dados a conocer en la patente estadounidense n.º 5.180.589 se encuentran 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 alcalinotérreos tales como hidróxido de calcio o hidróxido de magnesio. Se dice que el óxido de magnesio es el agente basificante preferido. Por tanto, los tipos de agentes basificantes dados a conocer en la patente estadounidense n.º

5.180.589 como agentes estabilizantes son óxidos e hidróxidos de metales inorgánicos, que en general se considera que son agentes fuertemente alcalinos.

5 La atorvastatina cálcica, otro inhibidor de HMG-CoA reductasa, se describe en la patente estadounidense n.º 5.273.995 concedida a Roth. La atorvastatina cálcica es ácido [R-(R\*,R\*)-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)-carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico, sal hemicálcica, y tiene la siguiente fórmula estructural:



10 La atorvastatina cálcica (vendida en los EE.UU. con la marca LIPITOR®) es susceptible a un entorno de pH bajo y puede degradarse para dar la correspondiente lactona en un entorno ácido. Mills *et al.* han establecido en la patente estadounidense n.º 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 de calcio, magnesio, aluminio o litio farmacéuticamente aceptable inorgánica básica. 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 da a conocer como el agente estabilizante alcalinotérreo preferido. Por tanto, como en la patente estadounidense n.º 5.180.559, los agentes estabilizantes dados a conocer en la patente estadounidense n.º 5.686.104 son sales farmacéuticamente aceptables inorgánicas básicas.

20 El documento WO 00/35425 da a conocer la estabilización de un inhibidor de HMG-CoA reductasa en una formulación sólida con un agente tamponante. Entre los agentes tamponantes dados a conocer en el documento WO 00/35425 se encuentran citrato de potasio o sodio, fosfato de sodio, fosfato de sodio dibásico, carbonato de calcio, hidrogenofosfato, fosfato, sulfato, carbonato de magnesio o sodio, ascorbinato de sodio, benzoato, hidrogenocarbonato de potasio o sodio, laurilsulfato o mezclas de tales agentes tamponantes. Entre los inhibidores de HMG-CoA reductasa dados a conocer en el documento WO 00/34525 se encuentran atorvastatina, pravastatina, fluvastatina y cerivastatina, de las que se dice que son particularmente sensibles a un entorno ácido en el que se degradan los hidroxiácidos para dar la correspondiente lactona.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término "dislipidemia" se refiere a un nivel anómalo de uno o más de colesterol total (C total), colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL), colesterol de lipoproteína de alta densidad (C-HDL), triglicéridos (TG), apolipoproteína B (apo B), apolipoproteína A (apo A), colesterol de lipoproteína de muy baja densidad (C-VLDL) y colesterol de lipoproteína de densidad intermedia (C-IDL). Por "anómalo" quiere decirse un nivel en general aceptado por la comunidad médica pertinente como un nivel indeseado, que puede ser superior o inferior al deseable, y que puede ajustarse de manera beneficiosa mediante el tratamiento de un paciente con una composición de estatina estabilizada tal como se da a conocer en el presente documento. Las directrices para la detección, evaluación y tratamiento de dislipidemias se divulgan mediante el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol del Instituto Nacional de Salud "National Institute of Health's National Cholesterol Education Program" ("NCEP"). Las directrices del NCEP sugieren cuándo está indicado el tratamiento con agentes terapéuticos tales como los compuestos de estatina dados a conocer en el presente documento, para el tratamiento de una dislipidemia tal como hipercolesterolemia. El inicio del tratamiento con un compuesto de estatina, según las directrices del NCEP depende de numerosos factores. Entre tales factores se incluyen niveles anómalos de uno o más de C total, LDL-D, TG, apo B, apo A, C-VLDL y C-IDL; historia familiar de acontecimiento o enfermedad cardiovascular; enfermedad cardiovascular previa; y, aparición previa de un acontecimiento cardiovascular agudo, tal como infarto de miocardio, etc.

45 Por "cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se usa en el presente documento quiere decirse una cantidad de componente activo en las composiciones farmacéuticas estabilizadas de la presente invención que es eficaz para tratar de manera beneficiosa una dislipidemia.

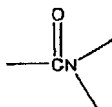
50 Por tanto, el término "dislipidemia" abarca "hiperlipidemia", "hipercolesterolemia" e "hipertrigliceridemia", términos que tal como se usan en el presente documento se refieren a niveles anómalamente altos de uno o más de C total, C-LDL, TG, apo B, C-VLDL y C-IDL. Por tanto, el término "dislipidemia" incluye todas las dislipidemias clasificadas por el Sistema de Clasificación de Frederickson, incluyendo hiperlipidemia tipo I de Frederickson, hipercolesterolemia primaria tipos IIa y IIb de Frederickson, hipertrigliceridemia tipo IV de Frederickson, disbetalipoproteinemia tipo III de Frederickson e hiperlipidemia tipo V de Frederickson.

55 Por "composición farmacéutica estabilizada" tal como se usa en el presente documento quiere decirse que tras el almacenamiento durante seis meses a 40°C y el 75% de humedad relativa, no más de aproximadamente el 10%, preferiblemente no más de aproximadamente el 5%, y más preferiblemente, no más de aproximadamente el 1% en peso del componente activo presente inicialmente en la composición se degrada para dar la correspondiente lactona.

Por "cantidad eficaz estabilizante" tal como se usa en el presente documento quiere decirse una cantidad en peso de un compuesto estabilizante presente en la composición farmacéutica que es eficaz para proporcionar una composición farmacéutica estabilizada.

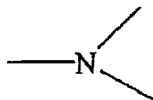
5 Por "cantidad eficaz estabilizante de otro estabilizador o una combinación de otros estabilizadores" tal como se usa en el presente documento quiere decirse una cantidad de un compuesto estabilizante o una combinación de compuestos estabilizantes, distintos del compuesto o compuestos estabilizante(s) polimérico(s) que contiene(n) un grupo amido tal como se usa(n) en las composiciones farmacéuticas de la invención objeto, que proporcionaría una composición farmacéutica estabilizada tal como se define en el presente documento. Por tanto, la presente invención no debe interpretarse como que excluye compuestos que pueden proporcionar algún efecto estabilizante, sino como que sólo excluye una cantidad eficaz estabilizante de uno o más de tales compuestos. Tal como se dio a conocer anteriormente en el presente documento, tales otros compuestos estabilizantes incluyen, por ejemplo, hidróxidos, óxidos o sales de metales alcalinotérreos o alcalinos inorgánicos tal como se da a conocer, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 5.180.589; la patente estadounidense n.º 5.686.104, y agentes tamponantes tal como se da a conocer, por ejemplo, en el documento WO 00/34525.

Por "compuesto polimérico que contiene un grupo amido" tal como se usa en el presente documento quiere decirse un compuesto polimérico farmacéuticamente aceptable que contiene, o bien en un grupo colgante unido al esqueleto polimérico, o bien como componente del esqueleto polimérico, un grupo amido, es decir, un grupo que tiene la fórmula:



en la que el átomo de carbono está unido a otro átomo y el átomo de nitrógeno está unido a otros dos átomos. El término "compuesto polimérico que contiene un grupo amido" pretende incluir combinaciones de diferentes compuestos poliméricos que contienen un grupo amido. Los compuestos poliméricos que contienen un grupo amido preferidos son aquéllos en los que el nitrógeno y el carbono están unidos covalentemente a átomos distintos de hidrógeno. Por "grupo amida terciaria" tal como se usa en el presente documento quiere decirse un grupo amido en el que el nitrógeno está unido covalentemente, sin incluir su enlace al grupo carbonilo, a dos átomos ninguno de los cuales es hidrógeno.

30 Por "compuesto polimérico que contiene un grupo amino" tal como se usa en el presente documento quiere decirse un compuesto polimérico farmacéuticamente aceptable que contiene, o bien en un grupo colgante unido al esqueleto polimérico, o bien como componente del esqueleto polimérico, un grupo amino, es decir, un grupo que tiene la fórmula:



35 en la que el átomo de nitrógeno está unido a otros tres átomos. El término "compuesto polimérico que contiene un grupo amino" pretende incluir combinaciones de diferentes compuestos poliméricos que contienen un grupo amino. Compuestos poliméricos que contienen un grupo amino preferidos son aquéllos en los que el átomo de nitrógeno está unido covalentemente a átomos distintos de hidrógeno. Compuestos poliméricos que contienen un grupo amino particularmente preferidos son aquéllos en los que el grupo amino está cuaternizado, en cuyo caso, los compuestos poliméricos que contienen un grupo amino pueden describirse equivalentemente como compuesto polimérico que contiene un grupo de sal de amonio cuaternario. El agente usado para cuaternizar el grupo amino no es crítico. El cloruro de metilo es un agente de cuaternización preferido, sin embargo, puede usarse cualquier reactivo químico que sea farmacéuticamente aceptable y que forme una sal de amonio cuaternario mediante reacción con un grupo amino terciario. Como ejemplos de agentes de cuaternización pueden mencionarse, sin limitación, sulfatos, carbonatos, fosfatos o haluros de alquilo de cadena lineal o ramificada C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; sulfatos, fosfatos o haluros de aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de agentes de cuaternización 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 mezclas de los mismos. Por "grupo amino terciario" tal como se usa en el presente documento quiere decirse un grupo amino en el que el nitrógeno está unido covalentemente a tres átomos ninguno de los cuales es hidrógeno.

Por "dispersión acuosa" tal como se usa en el presente documento en referencia a la medición del pH de las composiciones farmacéuticas estabilizadas de la presente invención quiere decirse una cantidad de una composición farmacéutica estabilizada de la presente invención disgregada en una cantidad de agua desionizada suficiente para proporcionar una concentración de componente activo de aproximadamente 1 mg/ml.

En un aspecto, la presente invención se refiere al uso de una cantidad eficaz 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 para estabilizar un componente activo en una composición para el tratamiento de dislipidemia que comprende, como componente activo, 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 de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos; en el que dicha composición no contiene una cantidad eficaz estabilizante de otro estabilizador o una combinación de otros estabilizadores;

5 en el que el 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, comprende entre el 10 y el 99 por ciento en peso de la composición, y

10 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 disgrega 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 estabilizar un componente activo en una composición para el tratamiento de dislipidemia que comprende como componente activo, al menos un ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptenoico de anillo abierto o un ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptenoico de anillo abierto, o una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos, proporcionando en dicha composición, una cantidad eficaz 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 no contiene una cantidad eficaz estabilizante de otro estabilizador o una combinación de otros estabilizadores;

20 en el que el 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, comprende entre el 10 y el 99 por ciento en peso de la composición, y

25 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 disgrega en agua desionizada a una concentración de componente activo de 1 mg/ml.

#### Descripción detallada de la invención

30 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-dihidroxiheptenoico de anillo abierto o un ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptenoico de anillo abierto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, puede estabilizarse tal como se describe en la reivindicación 1 proporcionando, en la composición farmacéutica, una cantidad eficaz 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; no conteniendo la composición farmacéutica estabilizada una cantidad eficaz estabilizante de otro estabilizador o una combinación de otros estabilizadores. Por consiguiente, en una realización preferida, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica sólida estabilizada para administración oral que comprende un ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptenoico de anillo abierto tal como pravastatina o atorvastatina o un ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptenoico de anillo abierto, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, es decir un inhibidor de HMG-CoA reductasa, como principio activo, y una cantidad eficaz estabilizante de al menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amido o una cantidad eficaz estabilizante de al menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amino, o una combinación de los mismos; no conteniendo la composición farmacéutica estabilizada una cantidad eficaz estabilizante de otro estabilizador o una combinación de otros estabilizadores.

45 La invención se adapta particularmente a composiciones farmacéuticas sólidas que contienen pravastatina o atorvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, como componente activo de la composición. Entre los componentes activos más preferidos se encuentran pravastatina sódica y atorvastatina cálcica. La pravastatina sódica y la atorvastatina cálcica son ácidos 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptenoicos de anillo abierto. Sin embargo, debe entenderse que las composiciones farmacéuticas de la invención objeto pueden contener cualquier ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptenoico de anillo abierto. Por tanto, las composiciones farmacéuticas de la invención objeto también pueden contener, como principio activo, una estatina tal como compactina (mevastatina), lovastatina o simvastatina en forma de anillo abierto; o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas. Por tanto, la composición farmacéutica de la invención objeto puede incluir, como principio activo, una sal cristalina de simvastatina tal como se da a conocer, por ejemplo, en el documento EP 1036783A1.

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

60 El ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptenoico o ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptenoico de anillo abierto puede usarse en las composiciones farmacéuticas estabilizadas de la presente invención o bien como ácido libre o bien como cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. El ácido libre puede prepararse, por ejemplo, mediante hidrólisis de la correspondiente forma de lactona o mediante tratamiento de la forma de sal del ácido con resina de intercambio catiónico y evaporando la parte de agua. El ácido libre puede usarse para formar la forma de sal farmacéuticamente aceptable, mediante métodos convencionales conocidos en la técnica. Entre las sales farmacéuticamente aceptables

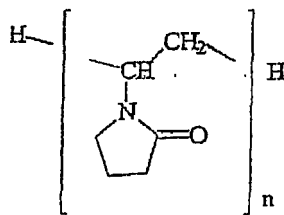
preferidas se encuentran sales de amina y metálicas. Por tanto, el término "sal metálica farmacéuticamente aceptable" incluye, pero no se limita a, sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio, hierro o cinc. Tales sales pueden derivarse de bases tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, 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. El término "sal de amina farmacéuticamente aceptable" incluye, pero no se limita a, sales formadas mediante reacción con hidróxido de amonio o sal de amina orgánica o por ejemplo metilglucamina, colina, arginina, 1-desoxi-2-(metilamino)-D-glucitol y similares.

La cantidad del principio activo en las composiciones farmacéuticas estabilizadas de la presente invención será una cantidad terapéuticamente eficaz. Una cantidad terapéuticamente eficaz será en general una cantidad dentro del intervalo de desde aproximadamente el 0,05 hasta aproximadamente el 70%, y preferiblemente una cantidad dentro del intervalo de desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 60% en peso de la composición. Debe entenderse que pueden estar presentes porcentajes en peso inferiores o superiores del principio activo en las composiciones farmacéuticas.

Tal como se describió anteriormente, también está presente en las composiciones farmacéuticas estabilizadas de la presente invención una cantidad eficaz estabilizante de al menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amido o una cantidad eficaz estabilizante de al menos un compuesto polimérico que contiene un grupo amino, o una cantidad eficaz estabilizante de una combinación de al menos un compuesto polimérico que contiene al menos un grupo amino y al menos uno que contiene un grupo amido.

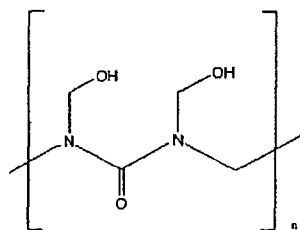
Un compuesto polimérico que contiene un grupo amido es cualquier compuesto polimérico farmacéuticamente aceptable que tiene, o bien en un grupo colgante unido al esqueleto polimérico, o bien como componente del esqueleto polimérico, un grupo amido tal como se definió anteriormente en el presente documento.

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



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

La polivinilpirrolidona reticulada, también conocida, entre otros, como Polyplasdone, polivinil(poli)pirrolidona y crospondona, es un compuesto polimérico que contiene un grupo amido preferido útil en la presente invención. La polivinilpirrolidona reticulada tiene un pH de 5,0-8,0 (suspensión acuosa al 1%, NF). Otros compuestos poliméricos, que son copolímeros que contienen unidades monoméricas de vinilpirrolidona también son útiles en las composiciones de la invención objeto. El término "copolímero" tal como se usa en el presente documento incluye polímeros que incluyen dos o más unidades monoméricas distintas. Un ejemplo de un copolímero que contiene unidades monoméricas de vinilpirrolidona de este tipo es un copolímero de unidades monoméricas de vinilpirrolidona y unidades monoméricas de acetato de vinilo, tal como copolividona. Polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona reticulada y copolímeros que contienen unidades monoméricas 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 al esqueleto polimérico. También son útiles en la presente invención compuestos poliméricos que contienen un grupo amido en los que el grupo amido está presente en el esqueleto polimérico. Un ejemplo de un compuesto polimérico de ese tipo 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 de repetición):



Debe entenderse que los compuestos poliméricos que contienen un grupo amido útiles para proporcionar composiciones farmacéuticas estabilizadas según la presente invención no deben interpretarse como limitativos a los polímeros a modo de ejemplo anteriores. Por tanto, puede emplearse cualquier compuesto polimérico que contiene un grupo amido

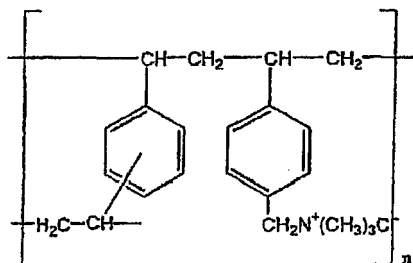
5 farmacéuticamente aceptable que proporcione una composición farmacéutica estabilizada de la presente invención. Tales compuestos poliméricos que contienen un grupo amido farmacéuticamente aceptables están disponibles comercialmente. Por ejemplo, los polímeros de polivinilpirrolidona están disponibles comercialmente, por ejemplo, con los nombres comerciales KOLLIDON® y PLASDONE®; y, polímeros de polivinilpirrolidona reticulada están disponibles comercialmente, por ejemplo, con los nombres comerciales 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.

10 Polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona reticulada y copolímeros que contienen unidades monoméricas de vinilpirrolidona usados como compuesto polimérico que contiene un grupo amido proporcionan la ventaja adicional de que 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 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 cantidad inferior, si es que se añade, de lubricante a una composición de la invención objeto, particularmente cuando la composición es una forma farmacéutica 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 puede reducirse o incluso eliminarse la necesidad de usar disgregantes y cargas por separado.

20 El porcentaje en peso del compuesto polimérico que contiene un grupo amido usado para proporcionar una composición farmacéutica estabilizada de la invención objeto es en general superior al porcentaje en peso de la cantidad del compuesto polimérico que se requeriría para proporcionar su función convencional como excipiente en la composición farmacéutica tal como una forma farmacéutica sólida adaptada para administración oral. Por tanto, los compuestos poliméricos que contienen un grupo amido se usan en las composiciones farmacéuticas de la invención objeto en mayores cantidades que cuando se usan como excipientes convencionales.

25 Un compuesto polimérico que contiene un grupo amino es cualquier compuesto polimérico farmacéuticamente aceptable que tiene, o bien en un grupo colgante unido al esqueleto polimérico, o bien como componente del esqueleto polimérico, un grupo amino tal como se definió anteriormente en el presente documento.

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



35 Por tanto, la colestiramina es un copolímero de estireno (vinilbenceno) y divinilbenceno, que contiene aproximadamente divinilbenceno al 2%. La colestiramina útil en las composiciones farmacéuticas estabilizadas de la presente invención está disponible comercialmente de diferentes fabricantes con los nombres comerciales, entre otros, COLESTYRAMINE®, MK-135 y DOWEX 1-X2-Cl. Debe entenderse que los compuestos poliméricos que contienen un grupo amino pueden ser cualquier compuesto polimérico que contiene un grupo amino farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos.

45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen entre aproximadamente el 10 y el aproximadamente el 99 por ciento; preferiblemente entre aproximadamente el 30 y aproximadamente el 80 por ciento en peso; e incluso más preferiblemente, más de aproximadamente el 30% en peso de la composición farmacéutica del compuesto polimérico que contiene un grupo amino o un grupo amido o una combinación de los mismos. Incluso aún más preferidos son porcentajes de aproximadamente el 40% o más en peso de la composición farmacéutica. Un porcentaje particularmente preferido del compuesto polimérico que contiene un grupo amino o un grupo amido, basado en el peso de la composición farmacéutica, será superior al 40%.

50 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 aquéllos que funcionan en una forma farmacéutica, por ejemplo, como lubricante, deslizante, diluyente, aglutinante, disgregante, portador, colorante o material de recubrimiento. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, lactosa, azúcar, almidón de maíz, almidón de maíz modificado, manitol, sorbitol, dióxido de silicio y celulosa microcristalina.

Las formas farmacéuticas preferidas de las composiciones farmacéuticas estabilizadas de la presente invención son formas farmacéuticas sólidas adaptadas para administración oral. Sin embargo, dentro del alcance de las formas farmacéuticas útiles para formular las composiciones estabilizadas de la presente invención se incluyen suspensiones, disoluciones (que pueden beberse e inyectables) y emulsiones. Formas farmacéuticas en comprimidos son las formas farmacéuticas sólidas particularmente preferidas de las composiciones farmacéuticas estabilizadas de la presente invención. Las formas farmacéuticas en comprimidos pueden contener por ejemplo, como excipientes, cualquier lubricante, aglutinante, disgregante, diluyente, portador, conservante farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos. Las formas farmacéuticas sólidas que no se formulan como comprimidos normalmente no necesitan un componente lubricante ya que éste se añade normalmente para facilitar la fabricación de formas farmacéuticas en comprimidos. Para el fin de preparaciones orales estables de la presente invención, los portadores inertes farmacéuticamente aceptables pueden ser o bien sólidos o bien líquidos. Entre otras formas farmacéuticas preferidas útiles para formular las composiciones farmacéuticas estabilizadas de la presente invención se incluyen polvos, gránulos dispersables, dispersiones, cápsulas, suspensiones y cachets. Se emplean métodos convencionales de fabricación de estas formas farmacéuticas preferidas. Por tanto, una forma farmacéutica en comprimido puede prepararse, por ejemplo, mediante granulación del componente activo con o sin un excipiente, seguido por adición de cualquier/cualesquiera otro(s) excipiente(s) y luego compresión para formar un comprimido. Los comprimidos se preparan preferiblemente mediante métodos de compresión directa como se conocen en la técnica. Los excipientes usados normalmente en formas farmacéuticas en comprimidos incluyen portadores, lubricantes, aglutinantes y cargas que facilitan la compactación, conformación y dimensionado. Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen estearato de magnesio, estearilfumarato sódico, polietilenglicol, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado y talco. La cantidad típica de lubricante usada en una forma farmacéutica en comprimido oscila entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 25% y preferiblemente entre aproximadamente el 0,25 y aproximadamente el 10% en peso de la forma farmacéutica. En la formación de una preparación de polvo, se emplea normalmente un portador sólido finamente dividido y se combina con un principio activo finamente dividido, y luego se carga en un envase, cápsula o cualquier dispositivo convencional para contener el polvo. Las formulaciones granulares pueden envasarse de manera similar. Las suspensiones o emulsiones se obtienen suspendiendo el componente activo, normalmente en forma de polvo o gránulos, en un portador líquido farmacéuticamente aceptable que se adapta convencionalmente para la administración por vía oral o por vía parenteral.

Se han producido composiciones farmacéuticas estabilizadas de la invención en las que los únicos componentes además del componente activo eran polivinilpirrolidona reticulada y estearato de magnesio. Los comprimidos producidos de esta manera mostraron una estabilidad excelente con respecto a la formación de lactona tras someterse a un estudio de estabilidad a 40°C/el 75% de humedad relativa durante hasta seis meses. Sin embargo, los excipientes adicionales pueden añadirse de manera beneficiosa para obtener mejoras en los parámetros farmacéuticos o galénicos tales como compresibilidad, fluidez o aspecto. Por tanto, puede añadirse cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable a una composición sencilla que contiene componente activo, compuesto polimérico que contiene un grupo amido y lubricante según se desee.

Una dispersión acuosa de una composición de estatina estabilizada de la presente invención presentará un pH en el intervalo de 6,5 a 8. Se prefiere que la cantidad del compuesto estabilizante polimérico que contiene un grupo amino o grupo amido, o una combinación de los mismos, no altere el pH de una dispersión acuosa de una composición de la presente invención en más de aproximadamente una unidad de pH, con respecto al pH de una dispersión acuosa de la misma composición que no contiene el compuesto polimérico que contiene un grupo amino o un grupo amido o una combinación de los mismos.

Una 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 principio activo en una composición que comprende un lubricante tal como estearato de magnesio y una cantidad eficaz estabilizante de un compuesto polimérico que contiene un grupo amido, tal como polivinilpirrolidona reticulada, o una cantidad eficaz estabilizante de un compuesto polimérico que contiene un grupo amino, no conteniendo dicha composición farmacéutica estabilizada una cantidad eficaz estabilizante de otro estabilizador o una combinación de otros estabilizadores. Las composiciones preferidas son comprimidos preparados 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 en la técnica entenderá que las dosificaciones variarán según los requisitos particulares y la biodisponibilidad del principio activo, la indicación, edad del paciente y otros factores, las composiciones de la presente invención se administrarán en general a una dosificación diaria del principio activo de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 500 mg al día, y preferiblemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 80 mg al día. Puesto que la atorvastatina y la pravastatina son adecuadas para la dosificación una vez al día, preferiblemente cada forma farmacéutica unitaria contendrá entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 40 mg. En cualquier caso, la cantidad administrada por dosificación será una cantidad terapéuticamente eficaz de los componentes activos.



Ejemplos

La presente invención se explicará ahora adicionalmente en los siguientes ejemplos. Sin embargo, la presente invención no debe interpretarse como limitada por los mismos. Un experto en la técnica entenderá cómo variar las preparaciones a modo de ejemplo para obtener los resultados deseados.

Ejemplo 1

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

Componente	Porcentaje en peso
Pravastatina sódica	6,67
Crospovidona	92,33
Estearato de magnesio	1,00

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

Se mezclaron pravastatina sódica y Polyplasdona en estado seco durante 15 minutos y entonces se añadió estearato de magnesio y se mezcló toda la mezcla durante 5 minutos adicionales. Se prensaron comprimidos a partir de la mezcla, pesando cada uno aproximadamente 150 mg. El pH de una dispersión acuosa de estos comprimidos era de 7,4.

Tras someter los comprimidos así formados a un estudio de estabilidad en blíster de PVDC/PVC a 40°C/el 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. Los resultados del estudio de estabilidad se presentan en la tabla a continuación:

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 tenían la siguiente composición tal como se describe a continuación.

Componente	Porcentaje en peso
Pravastatina sódica	10,0
Crospovidona	12,0
Lactosa secada por pulverización	77,0
Estearato de magnesio	1,00

Se mezclaron previamente pravastatina sódica y Polyplasdona y se tamizaron, se añadió lactosa secada por pulverización y se mezclaron los materiales en estado seco durante 20 minutos, entonces se añadió estearato de magnesio y se mezcló el conjunto durante 5 minutos adicionales. Se prensaron comprimidos para todas las concentraciones de la mezcla. El peso del comprimido para la concentración de 10 mg era de aproximadamente 100 mg, para la concentración de 20 mg de aproximadamente 200 mg y para la concentración de 40 mg de aproximadamente 400 mg. El pH de la dispersión acuosa era de 7,0.

Tras someter los comprimidos así formados a un estudio de estabilidad en blíster de PVDC/PVC a 40°C/el 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. Los resultados del estudio de estabilidad se presentan en la tabla a continuación:

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 tenían la siguiente composición tal como se describe en el ejemplo 2.

Componente	Porcentaje en peso
Pravastatina sódica	10,0
Crospovidona	40,0
Lactosa secada por pulverización	49,0
Estearato de magnesio	1,00

Tras someter los comprimidos así formados a un estudio de estabilidad en blíster de PVDC/PVC a 40°C/el 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. Los resultados del estudio de estabilidad se presentan en la tabla a continuación:

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 tenían la siguiente composición tal como se describe a continuación.

Componente	Porcentaje en peso
Pravastatina sódica	10,0
Crospovidona	60,0
Celulosa microcristalina	29,0
Estearato de magnesio	1,00

Se mezclaron previamente pravastatina sódica y Polyplasdone y se tamizaron. Se añadió celulosa microcristalina y se mezclaron los materiales en estado seco durante 15 minutos, entonces se añadió estearato de magnesio y se mezcló el conjunto durante 5 minutos adicionales. Se prensaron comprimidos a partir de la mezcla. El peso del comprimido para una concentración de 10 mg era de aproximadamente 100 mg. El pH de la dispersión acuosa era de aproximadamente 7,0.

Tras someter los comprimidos así formados a un estudio de estabilidad en blíster de PVDC/PVC a 40°C/el 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 lactona. Los resultados del estudio de estabilidad se presentan en la tabla a continuación:

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

Ejemplo 5

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

Componente	Porcentaje en peso
Atorvastatina cálcica trihidratada	10,84
Crospovidona	40,00
Lactosa secada por pulverización	48,16
Estearato de magnesio	1,00

Se mezclaron previamente atorvastatina cálcica trihidratada y Polyplasdone y se tamizaron. Se añadió lactosa secada por pulverización y se mezclaron los materiales en estado sólido durante 10 minutos. Entonces se añadió estearato de magnesio y se mezcló el conjunto durante 5 minutos adicionales. Se prensaron comprimidos a partir de la mezcla. El peso del comprimido para una concentración de 10 mg era de aproximadamente 100 mg. El pH de la dispersión acuosa era de 5,4.

Tras someter los comprimidos así formados a un estudio de estabilidad en blíster de PVDC/PVC a 40°C/el 75% de humedad relativa durante 3 meses, se encontró que los comprimidos, que incluyen la atorvastatina cálcica, permanecie-

ron sustancialmente estables basándose en el porcentaje en peso de la formación de lactona. Los resultados del estudio de estabilidad se proporcionan en la tabla a continuación:

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

#### 5 Ejemplo 6

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

Componente	Porcentaje en peso
Pravastatina sódica	10,0
Povidona (PVP K-30)	40,00
Lactosa secada por pulverización	48,16
Estearato de magnesio	1,00

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

15 Se mezclaron previamente pravastatina sódica, lactosa secada por pulverización y povidona y se tamizaron. Se mezclaron estos componentes en estado seco durante aproximadamente 15 minutos, tras lo cual se añadió estearato de magnesio y se realizó un mezclado adicional durante aproximadamente 5 minutos. Entonces se prensaron comprimidos a partir de la mezcla. El peso aproximado para un comprimido que contenía 10 mg de pravastatina sódica era de aproximadamente 100 mg. El pH de una dispersión acuosa era de aproximadamente 6,6.

20 Tras someter los comprimidos así formados a un estudio de estabilidad en blíster de PVDC/PVC a 40°C/el 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. Los resultados del estudio de estabilidad se proporcionan en la tabla a continuación:

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

#### 25 Ejemplo 7

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

Componente	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

35 Se mezclaron previamente pravastatina sódica, lactosa secada por pulverización y colestiramina y se tamizaron. Se mezclaron estos componentes en estado seco durante aproximadamente 15 minutos, tras lo cual se añadió estearato de magnesio y se realizó un mezclado adicional durante aproximadamente 5 minutos. Entonces se prensaron comprimidos a partir de la mezcla. El peso aproximado para un comprimido que contenía 10 mg de pravastatina sódica era de aproximadamente 100 mg. El pH de una dispersión acuosa era de aproximadamente 6,6.

40 Tras someter los comprimidos así formados a un estudio de estabilidad en blíster de PVDC/PVC a 40°C/el 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. Los resultados del estudio de estabilidad se proporcionan en la tabla a continuación:

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 tenían la siguiente composición tal como se describe a continuación.

5

Componente	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
Disolvente de procedimiento de alcohol al 95%	

Se mezclaron previamente atorvastatina cálcica, crospovidona, lactosa monohidratada y povidona y se granularon usando una disolución alcohólica del polisorbato 80. Entonces se trituró el producto granulado tras lo cual se prensaron comprimidos a partir del producto granulado triturado. El peso aproximado para un comprimido que contenía 10 mg de atorvastatina cálcica era de aproximadamente 150 mg. El pH de una dispersión acuosa era de aproximadamente 6,6.

10

Tras someter los comprimidos así formados a un estudio de estabilidad en blíster de PVDC/PVC a 40°C/el 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. Los resultados del estudio de estabilidad se proporcionan en la tabla a continuación:

15

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

## REIVINDICACIONES

1. Uso de una cantidad eficaz 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 para estabilizar un componente activo en una composición para el tratamiento de dislipidemia que comprende, como componente activo, al menos un ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptanoico de anillo abierto o un ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptanoico de anillo abierto, o una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos; en el que dicha composición no contiene una cantidad eficaz estabilizante de otro estabilizador o una combinación de otros estabilizadores;
- 5 10 en el que el 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, comprende entre el 10 y el 99 por ciento en peso de la composición, y
- 15 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 disgrega en agua desionizada a una concentración de componente activo de 1 mg/ml.
2. Uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto polimérico que contiene un grupo amido se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona reticulada, copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, y polinoxilina.
- 20 3. Método para estabilizar un componente activo en una composición para el tratamiento de dislipidemia que comprende como componente activo, al menos un ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptanoico de anillo abierto o un ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptanoico de anillo abierto, o una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos, proporcionando en dicha composición, una cantidad eficaz 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 no contiene una cantidad eficaz estabilizante de otro estabilizador o una combinación de otros estabilizadores;
- 25 30 en el que el 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, comprende entre el 10 y el 99 por ciento en peso de la composición, y
- 35 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 disgrega en agua desionizada a una concentración de componente activo de 1 mg/ml.
4. Método según la reivindicación 3, en el que el compuesto polimérico que contiene un grupo amido se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona reticulada, copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, y polinoxilina.
- 40 5. Uso según la reivindicación 1 ó 2 o método según la reivindicación 3 ó 4, en el que el 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, comprende entre el 30 y el 80 por ciento en peso de la composición.
- 45 6. Uso o método según cualquier reivindicación anterior, en el que el componente activo es una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de pravastatina, preferiblemente pravastatina sódica.
- 50 7. Uso o método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el componente activo es una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de atorvastatina, preferiblemente atorvastatina cálcica.
8. Uso o método según cualquier reivindicación anterior, en el que la composición está en forma de un sólido.
9. Uso o método según la reivindicación 8, en el que la composición está en forma de un comprimido.
- 55 10. Uso o método según la reivindicación 9, en el que el comprimido contiene un lubricante.
11. Uso o método según la reivindicación 10, en el que el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearilfumarato sódico, polietilenglicol, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado y talco.
- 60 12. Uso o método según la reivindicación 8, en el que la composición está en forma de gránulos.
13. Uso o método según la reivindicación 6, en el 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, polivinilpirrolidona o el compuesto polimérico que contiene un grupo amino es colestiramina.
- 65

14. Uso o método según la reivindicación 7, en el 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 o polivinilpirrolidona.
- 5 15. Método o uso según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que el comprimido se forma mediante compresión directa.