

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 492 665**

51 Int. Cl.:

A61K 31/365 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2008 E 08778967 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014 EP 2179732**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende la combinación de un agente inhibidor de la enzima HMG-CoA reductasa y un agente inhibidor de la enzima lipasa gastrointestinal**

30 Prioridad:

15.06.2007 MX MX07007283

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

10.09.2014

73 Titular/es:

**PPTM INTERNATIONAL S.À R.L. (100.0%)
2A Nicolas Bove
1253 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

**GARCÍA ARMENTA, MARÍA ELENA;
SANTOS MURILLO, JOSEFINA y
ÁLVAREZ OCHOA, VÍCTOR GUILLERMO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 492 665 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

Composición farmacéutica que comprende la combinación de un agente inhibidor de la enzima HMG-CoA reductasa y un agente inhibidor de la enzima lipasa gastrointestinal.

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se aplica en la industria farmacéutica y describe una composición farmacéutica compuesta por la combinación sinérgica de un agente inhibidor de la enzima HMG-CoA reductasa, tal como: Atorvastatina y un agente inhibidor de la enzima lipasa gastrointestinal, como lo es: Orlistat, los cuales se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación, misma que está indicada para el tratamiento y control de las dislipidemias (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) y enfermedades relacionadas.
- 10 La combinación de los principios activos antes mencionados produce un mayor efecto sinérgico cuando son administrados en conjunto en una sola unidad de dosis a diferencia de cuando éstos se administran de forma independiente, generando beneficios como lo son: menores concentraciones de los principios activos administrados, mayor rapidez de acción y menores riesgos de que se manifiesten efectos secundarios.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 15 La obesidad es un síndrome de etiopatogenia multifactorial caracterizado por un aumento del tejido graso. Esta anomalía de la composición corporal se acompaña de variadas manifestaciones patológicas. Se ha señalado que la obesidad está claramente asociada con hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus no insulino dependiente, el aumento de algunos cánceres y otros problemas médicos. En consecuencia, esta patología en forma directa a través de sus enfermedades asociadas, reduce las expectativas de vida de quienes la padecen.
- 20
- Diversos estudios han analizado el impacto en la intensidad de la obesidad como causa principal de mortalidad. Los mayores aumentos de morbilidad y mortalidad se producen en obesidades moderadas o severas (IMC>30 kg/m²), es decir, con sobrepesos mayores al 20% del peso aceptable. En magnitud, el mayor efecto se observa en el incremento de las enfermedades cardiovasculares que, como es sabido, constituyen la primera causa de muerte en muchos países.
- 25

**Mortalidad según variaciones de peso, siendo 100
para los pesos promedio.**

Sobrepeso:	Hombres:	Mujeres:
20%	121	123
30%	137	138
40%	162	163
50%	210	

**Incremento del riesgo, según obesidad en hombres
considerando 100 para los pesos promedio.**

	Peso 20% sobre promedio	Peso 40% sobre promedio
35 Enfermedad coronaria	128	175
Accidente vascular cerebral	116	191
Cáncer	105	124
Diabetes mellitus	210	300
Todas las causas	121	162

Ha sido motivo de controversia resolver si la obesidad por sí misma es un factor de riesgo independiente de ciertas enfermedades, tal como la cardiopatía coronaria aterosclerótica, o ejerce su influencia como un elemento condicionante de otros factores, especialmente: hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemias.

5 El estudio Framingham demostró prospectivamente que por cada 10% de incremento del peso, la presión arterial aumenta 6,5 mm Hg, el colesterol plasmático 12 mg./dL. y la glicemia 2 mg/dL.

La asociación entre obesidad e hipertensión arterial es un hecho frecuente. Hay estudios longitudinales que demuestran que el aumento de peso produce un significativo incremento de la presión arterial, mientras una baja de peso de pacientes obesos reduce las cifras tensionales.

10 La experiencia clínica y epidemiológica ha demostrado una indiscutible asociación entre obesidad y diabetes mellitus no insulino dependiente e intolerancia a la glucosa. Grados moderados de obesidad pueden elevar el riesgo de padecer diabetes mellitus hasta 10 veces y el riesgo crece mientras mayor es la intensidad de la obesidad. También se relaciona el tipo de obesidad en cuanto a la distribución de la grasa corporal, siendo mayor el riesgo en la obesidad de tipo toracoabdominal.

15 Entre las causas más frecuentes de dislipidemias secundarias destaca la obesidad. Ello se asocia al síndrome de resistencia insulínica frecuentemente observado con el exceso de tejido graso, más aún cuando hay una distribución toracoabdominal o visceral.

20 Lo más frecuente de observar es una hipertrigliceridemia, con aumento leve del colesterol total, pero con una notoria disminución del colesterol de HDL (lipoproteínas de alta densidad), y por consiguiente, un aumento de la relación colesterol total / colesterol HDL. El incremento de los triglicéridos se debe a una mayor síntesis hepática, proveniente de un aumento de la oferta de ácidos grasos libres en un estado de hiperinsulinemia por resistencia insulínica. Aumenta la secreción de colesterol de VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) y por ello lo destacable es la hipertrigliceridemia. La reducción del colesterol de HDL es explicable por la hipertrigliceridemia, ya que en estas circunstancias, y por transferencia intravascular de lípidos, las HDL reciben triglicéridos y aceleran su catabolismo a través de una mayor actividad de la enzima lipasa hepática. Por otra parte, algo similar sucede con el colesterol de LDL (lipoproteínas de baja densidad), ya que las LDL reciben triglicéridos, los cuales son metabolizados parcialmente por la enzima lipasa hepática y se transforman en LDL pequeñas y densas, las cuales tienen un mayor potencial aterogénico (mayor susceptibilidad a la oxidación y menor afinidad con los receptores de las apolipoproteínas B).

30 Recientemente, estudios de metanálisis tienden a demostrar que los triglicéridos elevados constituyen un riesgo en la población general y mayor aún en diabéticos y en mujeres. Independientemente de si los triglicéridos son o no un factor de riesgo, su asociación con el déficit de HDL y producción de LDL pequeñas y densas con una interrelación fisiopatológica demostrada, explican el incremento de riesgo en estos pacientes.

35 La reducción de peso en los obesos dislipidémicos se asocia a una mejoría notoria de la dislipidemia, con disminución de los triglicéridos y aumento del colesterol HDL. Si la respuesta es parcial y más aún si hay otros factores de riesgo asociados, se debe plantear una terapia farmacológica apropiada al tipo de dislipidemia presente.

40 Por otra parte, algunos estudios mencionan que existen poblaciones de riesgo que, aunque son tratadas con estatinas, solo alrededor de la mitad consiguen los objetivos de descenso del colesterol LDL. En la mayoría de los pacientes tratados con estatinas, al elevar las dosis administradas aumenta la potencia para la reducción del colesterol LDL; sin embargo, aún utilizando las dosis máximas recomendadas de las estatinas más potentes, las cifras del colesterol LDL de muchos pacientes permanecen por encima de los objetivos marcados. Además, algunos pacientes presentan un fenómeno de baja respuesta a las estatinas, observable en una minoría de pacientes tratados en el que probablemente influye una absorción exagerada del colesterol intestinal.

45 Por tanto, a pesar de su eficacia, la inhibición aislada de la síntesis de colesterol con estatinas tiene limitaciones que impiden conseguir los objetivos terapéuticos en un porcentaje no desdeñable de individuos de alto riesgo. Es deseable, por tanto, un método para reducir el colesterol que sea complementario de la inhibición de la síntesis. Éste es, lógicamente, la interferencia con la absorción intestinal del colesterol. En efecto, la homeostasis del colesterol en el organismo se mantiene equilibrando la síntesis endógena del esteroide con su absorción intestinal y con la secreción biliar de ácidos biliares y colesterol.

50 Sin embargo, puesto que los ácidos biliares son eficientemente reabsorbidos y una parte del colesterol biliar también es absorbido en el intestino, el balance global del colesterol depende de que las entradas (síntesis y dieta) se equilibren con las pérdidas (eliminación fecal). Obviamente, la cantidad de colesterol excretada en las heces depende enteramente de la eficiencia de su absorción intestinal (del colesterol biliar y dietético a la vez).

En todo caso, en condiciones normales la masa de colesterol absorbido en el intestino (biliar y de la dieta) es equiparable al sintetizado en todo el organismo, por lo que podría afirmarse que el intestino y el hígado (órgano en el cual se sintetiza la mayor parte del colesterol) son dos fuentes de colesterol de similar magnitud.

5 Por estos motivos, la regulación de la absorción intestinal del colesterol es de interés creciente como objetivo terapéutico para reducir las cifras de colesterol y triglicéridos.

El colesterol es una molécula insoluble, por lo que su absorción intestinal supone una cierta complejidad, ya que precisa emulsificación, hidrólisis del enlace éster (cuando esta esterificado) por intervención de la enzima hidrolasa pancreática específica, solubilización micelar, absorción en el yeyuno proximal, reesterificación en el citoplasma de los enterocitos y transporte a la linfa a través de los quilomicrones.

10 Aparte del colesterol de los alimentos (unos 300 mg. diarios en la dieta occidental), el colesterol intestinal procede también de dos fuentes endógenas: la bilis, que contribuye con alrededor de 1,000 mg. al día y la descamación del epitelio intestinal, que aporta unos 300 mg. más.

15 Otra característica destacable de la absorción del colesterol es su relativa ineficiencia, ya que en promedio se absorbe solo un 40%, aunque con una variabilidad que oscila entre el 20 y el 80%. En todo caso, el colesterol absorbido tiene como destino final el hígado, el principal órgano responsable de la producción y aclaración del colesterol LDL, por lo que es evidente que cualquier variación en la eficiencia de la absorción del colesterol tiene el potencial de influir sobre las cifras de colesterol LDL circulante.

20 En la actualidad, ya se tienen caracterizados la mayoría de los pasos que intervienen en la absorción intestinal del colesterol, pero aún se desconoce cuál es el factor limitante en la absorción de éste (el paso del lumen al enterocito), pudiendo distinguirse tres fases: intraluminal, mucosa e intracelular.

25 En la fase intraluminal, el colesterol esterificado es tan insoluble como los triglicéridos, existiendo en forma de aceite, pero el principal producto lipolítico de su hidrólisis por la intervención de la enzima carboxil éster lipasa pancreática, es el colesterol libre, que sigue teniendo una solubilidad muy baja. Esto justifica la dependencia absoluta de la absorción del colesterol en la capacidad solubilizante de las micelas de los ácidos biliares. La formación de micelas por los ácidos biliares y fosfolípidos de la bilis permite el transporte de moléculas hidrofóbicas (colesterol y otros esteroides, ácidos grasos, monoglicéridos) en el medio acuoso del contenido intestinal (del mismo modo que las lipoproteínas en la sangre) y es un interesante proceso físico-químico bien conocido desde hace décadas.

30 La solubilización micelar es indispensable para que el colesterol pueda difundirse a través de la tenue barrera mucosa que recubre la superficie de las microvellosidades intestinales. Las micelas se desagregan en esta zona, por lo que, los monómeros de colesterol están disponibles para ser captados por el enterocito.

La interferencia con la solubilización micelar del colesterol reduce su biodisponibilidad y es una de las modalidades terapéuticas para inhibir su absorción intestinal.

35 La segunda fase del proceso absorptivo, la fase mucosa, comprende el paso de las moléculas de colesterol desde el lumen al citoplasma de los enterocitos a través del ribete en cepillo. Tradicionalmente se ha creído que esto tenía lugar por un proceso de difusión pasiva, aunque algunos estudios sugerían la existencia de un transportador proteico.

El argumento a favor de una proteína de transporte activo se basaba, en cierta parte, en la especificidad de la absorción del colesterol, ya que otros esteroides estructuralmente muy similares presentes en la dieta, los fitoesteroides y los esteroides marinos, se absorben mucho menos.

40 Los fitoesteroides, como el β -sitosterol, el campesterol y el estigmasterol, se encuentran en muchos productos vegetales y representan hasta el 50% de la ingesta diaria de esteroides totales; desde hace tiempo se conoce que la absorción del β -sitosterol, que difiere del colesterol solo por la adición de un grupo etilo en C:24, es inferior al 5%.

45 Aunque los fitoesteroides se absorben de un modo mucho más ineficiente que el colesterol, el mecanismo de absorción es similar y, ya que su origen es exclusivamente dietético, el cociente fitosterol / colesterol en el plasma puede utilizarse como un marcador fiable de la absorción del colesterol.

Los esteroides marinos del marisco también se absorben menos eficientemente que el colesterol. En la actualidad se sabe que esta selectividad está mediada por dos transportadores de membrana, ABCG5 y ABCG8, que actúan conjuntamente como un heterodímero, "bombeando" esteroides fuera de los hepatocitos (contribuyen a la secreción biliar de colesterol) y de los enterocitos (devuelven esteroides absorbidos al lumen intestinal).

Por tanto, se conoce un mecanismo intestinal de “devolución” al lumen de los esteroides absorbidos, pero no el mecanismo preciso de absorción, si bien se supone que se trata de un transportador activo en el ribete en cepillo.

5 En la fase intracelular, el colesterol que es captado por los enterocitos y no devuelto al lumen por la vía ABCG5/8 se difunde al retículo endoplasmático y es reesterificado por la enzima acetil CoA: colesterol aciltransferasa-2 (ACAT-2), que cumple la misma función en los hepatocitos.

El tráfico intracelular de colesterol, en el que intervienen un número creciente de proteínas de transporte, reguladoras y activadoras de la transcripción de genes, controla su metabolismo celular en los enterocitos del mismo modo que en las células de otros órganos, de modo que el aumento del mismo estimula la actividad ACAT, inhibe la síntesis endógena del esteroide y regula a la baja la expresión de receptores para las LDL.

10 El paso final es la incorporación del colesterol reesterificado por la ACAT, junto con una pequeña proporción de colesterol libre, a los quilomicrones naciendo, en asociación con triglicéridos y Apo-B y su secreción a la linfa.

El ensamblaje de los quilomicrones es un proceso fisicoquímico complejo en el que es indispensable la acción de la proteína microsomal triglyceride transfer protein (MTP). Lógicamente, tanto la ACAT como la MTP son objetivos terapéuticos para tratar de reducir la absorción intestinal del colesterol.

15 El colesterol dietético y biliar absorbido es eventualmente transportado por los remanentes de quilomicrones al hígado, donde ejerce importantes efectos reguladores sobre la homeostasis del esteroide.

20 En esencia, la llegada de cantidades crecientes de colesterol intestinal al hígado inhibe la síntesis endógena de colesterol como principal efecto compensatorio, aunque también puede estimular la producción de ácidos biliares o la excreción biliar del colesterol, de tal modo que variaciones sustanciales en la ingesta de colesterol inducen fluctuaciones escasas de las concentraciones séricas de colesterol LDL.

En todo caso, la regulación de la absorción intestinal de colesterol es de una importancia fundamental en el metabolismo lipídico, ya que su excreción fecal (equivalente a fallo de la absorción) es la vía principal para la eliminación del colesterol del organismo.

25 Los estudios en pacientes con tasas altas o bajas de absorción de colesterol sugieren que aquellos con hiperabsorción muestran una mayor respuesta de la colesterolemia al colesterol dietético y una menor eficacia del tratamiento con estatinas, debido a una regulación a la baja de la síntesis de colesterol por la mayor cantidad de colesterol de origen intestinal que llega al hígado, con lo que habría poca actividad enzimática disponible para ser inhibida por las estatinas.

30 El conocimiento de los mecanismos moleculares de este proceso permite el diseño de fármacos en combinación destinados a inhibir la absorción del colesterol.

35 El esquema actual de tratamiento que asigna el médico a los pacientes que sufren de dislipidemias es el cambio de hábitos de vida, los cuales incluyen dieta y ejercicio. Sin embargo, aunado a esto es de vital importancia el tratamiento farmacológico, que en la actualidad incluye la administración de medicamentos hipocolesterolemiantes, como lo son los inhibidores de la enzima HMG-CoA, así como de fibratos, que reducen los niveles de triglicéridos presentes en la sangre.

Sin embargo, la coadministración de ambos medicamentos con concentraciones y cantidad de dosis elevadas, puede ocasionar efectos secundarios severos, como lo son: alteraciones hepáticas y otras, como rabdomiolisis que puede ocasionar la muerte. Wierzbicki A.S. et al. 2002 describe la utilidad de orlistat como terapia complementaria en el tratamiento de la hipertrigliceridemia severa.

40 **SUMARIO DE LA INVENCION**

45 Con el objeto de ofrecer una alternativa farmacéutica que logre el mejoramiento de los índices de dislipidemias (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia), obesidad, sobrepeso y que por ende, consiga una mejor calidad de vida en los pacientes que padecen dichas patologías, pudiendo además reducir el riesgo de complicaciones vasculares y disminuir el riesgo de que se manifiesten eventos adversos; es que se llevó a cabo el desarrollo de la composición farmacéutica que a continuación se describe.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Es bien conocido que la actividad de los inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa es específica para reducir los niveles séricos del colesterol y tiene poca o nula actividad sobre la disminución de los niveles de triglicéridos; por

esta razón, es recomendable en los tratamientos actuales, la coadministración de inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa con fibratos, los cuales tienen un efecto terapéutico comprobado sobre los triglicéridos; sin embargo, el conocer el mecanismo molecular del colesterol facilitó el diseño de nuevos medicamentos combinados que ejercen una actividad sinérgica eficaz con menor riesgo de que se manifiesten eventos adversos.

5 Por tal motivo y con el fin de suprimir todos los inconvenientes que se presentan cuando se administran estos principios activos (inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa y fibratos), es que se llevó a cabo el desarrollo de la composición farmacéutica objeto de la presente invención, la cual está compuesta por la combinación sinérgica de un agente inhibidor de la enzima HMG-CoA reductasa y un agente inhibidor de las lipasas gastrointestinales; los cuales producen un efecto terapéutico satisfactorio al ser administrados en conjunto en una sola unidad de
10 dosificación por vía oral, generando beneficios como lo son: menores concentraciones de los principios activos formulados, menores dosis administradas, mayor rapidez de acción, mayor eficacia del efecto terapéutico, menor riesgo de interacción y menor riesgo de que se manifiesten eventos adversos.

Los **agentes inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa** (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa) también conocidos como *Estatinas*, se transformaron en los fármacos de primera elección para muchos pacientes con dislipidemias, en virtud de su excelente tolerabilidad y eficacia sobre los parámetros lipídicos.

Las Estatinas ayudan a bloquear la actividad de la enzima HMG-CoA reductasa, lo cual hace que el organismo produzca menos colesterol. Cuando se retarda la producción de colesterol, el hígado comienza a producir más receptores de LDL. Estos receptores captan las partículas de LDL en la sangre, reduciendo así la cantidad de
20 colesterol LDL en la corriente sanguínea. Los niveles reducidos de LDL ("colesterol malo") pueden dar lugar a niveles más bajos de triglicéridos y niveles más elevados de colesterol HDL ("colesterol bueno").

Existen estudios que demuestran inequívocamente, que la reducción del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) reduce los infartos de miocardio mortales o no mortales.

La **Atorvastatina** es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante responsable de la conversión del 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A en mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el
25 colesterol.

En el hígado se incorporan los triglicéridos y el colesterol a las VLDL y se liberan al plasma para su distribución en los tejidos periféricos. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se forman a partir de las VLDL.

La Atorvastatina reduce los niveles plasmáticos de colesterol y de las lipoproteínas inhibiendo en el hígado la actividad de la enzima HMG-CoA reductasa y la síntesis de colesterol y aumentando en la superficie celular el
30 número de receptores hepáticos para la LDL, lo que da lugar a un incremento de la absorción y el catabolismo de las LDL.

La Atorvastatina reduce la producción de LDL y el número de partículas LDL, y produce un profundo y sostenido aumento en la actividad de los receptores para la LDL, junto con una modificación beneficiosa en la calidad de las LDL circulantes. El fármaco es eficaz en la reducción del colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia
35 familiar homocigótica, una población que no responde habitualmente a la medicación hipolipemiente.

En un estudio de dosis respuesta, la Atorvastatina ha demostrado reducir el colesterol total (30-46%), el colesterol LDL (41-61%), la apolipoproteína B (34-50%) y los triglicéridos (14-33%) y producir menos variables en el colesterol HDL y la apolipoproteína A. Estos resultados concuerdan con lo observado en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, diversas formas de hipercolesterolemia no familiar y en la hiperlipidemia mixta, incluyendo
40 pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente. Las reducciones del colesterol total, colesterol LDL y apolipoproteína B han demostrado reducir el riesgo de episodios cardiovasculares y la mortalidad cardiovascular.

La Atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa). Esta es la enzima responsable de la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, el precursor de los esteroides incluyendo el colesterol. La inhibición de la HMG-CoA reductasa reduce las cantidades de mevalonato y por consiguiente los niveles hepáticos de colesterol. Esto redundando en la circulación, la consecuencia final es la
45 reducción del colesterol asociado a las LDL.

La Atorvastatina se absorbe rápidamente tras su administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de 1 a 2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción con la dosis de Atorvastatina. La biodisponibilidad absoluta de Atorvastatina es de aproximadamente un 12% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la enzima HMG-CoA reductasa es de aproximadamente 30%. La baja disponibilidad sistémica se atribuye a una aclaración presistémica en la mucosa gastrointestinal y/o a un metabolismo hepático de primer
50 paso. Es metabolizada por el citocromo P450 a sus derivados orto y parahidroxilados y a distintos productos de la betaoxidación.

5 Los **agentes inhibidores de las lipasas gastrointestinales** manifiestan su actividad terapéutica limitando selectivamente la absorción digestiva de determinados nutrientes que, como la grasa, parecen resultar determinantes en el desarrollo de la obesidad y dislipidemias. Más del 95% de los 50 a 120 gr. de grasa consumidos por un adulto con los alimentos en los países desarrollados de Occidente está formado por triglicéridos de cadena larga.

Todos los pasos son necesarios para la absorción de grasas; sin embargo, la hidrólisis digestiva mediante la actividad de las lipasas es la auténticamente crítica, ya que los triglicéridos deben ser transformados en dos moléculas de ácido graso libre y una de monoacilglicerol para que puedan ser absorbidos.

10 El **Orlistat** es un inhibidor potente, específico y de larga acción de las lipasas gastrointestinales. Ejerce su actividad terapéutica en el lumen del estómago y del intestino delgado mediante la formación de un enlace covalente con el sitio activo de la serina de las lipasas gástrica y pancreática. La ausencia de dichas enzimas inactiva la hidrólisis de las grasas contenidas en la dieta en forma de triglicéridos, evitando que éstos sean transformados en ácidos grasos libres absorbibles y monoglicéridos, provocando con ello que sean excretados sin ser digeridos.

15 El grado de absorción es mínimo, las concentraciones de Orlistat intacto no han sido detectables (< 5 ng/mL) a las 8 horas de la administración oral. El volumen de distribución no ha podido determinarse, puesto que la cantidad absorbida del medicamento es mínima y no tiene farmacocinética sistémica definida. In vitro, el Orlistat se une en >99% a las proteínas plasmáticas (las lipoproteínas y la albúmina son las principales proteínas de unión).

20 Es probable que el Orlistat se metabolice principalmente en la pared gastrointestinal. De la fracción mínima de la dosis absorbida sistémicamente, dos metabolitos principales: el M1 (hidrolización del anillo de lactona en la posición 4) y el M3 (M1 con el radical N-formil leucina eliminado), representan aproximadamente el 42% de la concentración plasmática total.

25 Este inhibidor de la lipasa pancreática, que causa una malabsorción de grasa útil en el tratamiento de la obesidad, reduce la absorción de colesterol, presumiblemente porque lo atrapa en una fase oleosa intraluminal que impide su acceso a las micelas. Este efecto probablemente contribuye a la reducción de la colesterolemia que se observa tras su administración, que suele ser superior a la predecible por la pérdida de peso causada.

El inhibidor de la enzima HMG-CoA reductasa utilizado en la composición farmacéutica objeto de la presente invención es el principio activo Atorvastatina, el cual está presente en la formulación en un rango de concentración de 1,0 mg a 80,0 mg, siendo preferentemente utilizada una concentración de aproximadamente 10,0 mg a 40,0 mg, por unidad de dosis.

30 El inhibidor de las lipasas gastrointestinales utilizado en la composición farmacéutica objeto de la presente invención es el principio activo Orlistat, el cual está presente en la formulación en un rango de concentración de 10,0 mg a 360,0 mg., siendo preferentemente utilizada una concentración de aproximadamente 60,0 mg a 120,0 mg, por unidad de dosis.

35 La composición farmacéutica protegida mediante la presente invención esta formulada para ser administrada por vía oral en una sola unidad de dosificación en forma de cápsula o tableta, en las cuales se encuentra contenida la combinación sinérgica de los principios activos: Atorvastatina y Orlistat, así como excipientes farmacéuticamente aceptables.

40 Dicha composición farmacéutica ha sido desarrollada con la finalidad de brindar una alternativa farmacéutica para el tratamiento y control de enfermedades tales como: las dislipidemias (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia). La composición farmacéutica antes descrita ofrece significativas ventajas como lo son: menores concentraciones de los principios activos contenidos en la formulación, el control eficaz de los niveles de colesterol y triglicéridos, menor riesgo de interacciones, así como menor riesgo de que se manifiesten eventos adversos.

45 Para evaluar la eficacia y tolerancia de la composición farmacéutica motivo de la presente invención, así como el efecto sinérgico de los principios activos Atorvastatina y Orlistat, combinados en una sola unidad de dosificación, se realizó un estudio clínico comparativo en el cual se administraron los principios activos antes mencionados por separado, así como la combinación de los mismos.

ESTUDIO COMPARATIVO DE ORLISTAT, ATORVASTATINA Y LA COMBINACIÓN ORLISTAT / ATORVASTATINA EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA E HIPERTRIGLICERIDEMIA.

50 Se trató de un estudio de un año de seguimiento, randomizado que evaluó los efectos del tratamiento con Orlistat, Atorvastatina y la combinación Orlistat/Atorvastatina en el perfil de lípidos, peso corporal y presión sanguínea en pacientes obesos con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

5 **Métodos.** Los pacientes que se eligieron fueron obesos con un Índice de Masa Corporal (IMC) >30 Kg/m²; con hipercolesterolemia límite (Colesterol total 200-240 mg/dL) o severa (Colesterol total ≥ 240 mg/dL); con hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL); pacientes normotensos (Presión sistólica <140 mm Hg y presión diastólica < 90 mm Hg).

Los pacientes tuvieron una edad >50 años. Los pacientes fueron randomizados para recibir el **Grupo 1:** Orlistat 1 cápsula (120 mg) en la comida principal. El **Grupo 2:** recibió Atorvastatina 1 cápsula (10 mg) en la comida principal. El **Grupo 3:** recibió la combinación Orlistat/Atorvastatina 1 cápsula (120 mg/10 mg, respectivamente) en la comida principal.

10 Se evaluó el cumplimiento del tratamiento con el conteo de las cápsulas y con visitas de seguimiento cada 3 meses. Se evaluaron en suero: el Colesterol total, el Colesterol LDL, el Colesterol HDL, los Triglicéridos y la presión sanguínea durante la visita basal, a los 6 meses y a los 12 meses de tratamiento. Se evaluó el índice de cintura.

15 **Resultados.** Se enrolaron 90 pacientes (45 mujeres y 45 hombres; con una edad promedio de 57 años. Los 90 completaron el estudio (45 mujeres que estaban distribuidas de la siguiente manera, Grupo 1: 15, Grupo 2: 15, Grupo 3: 15 y 45 hombres que estaban distribuidos de la siguiente manera, Grupo 1: 15, Grupo 2: 15, Grupo 3: 15), véase la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes en estudio (N = 80).

Carácter.	Grupo 1 (n=30)		Grupo 2 (n=30)		Grupo 3 (n=30)	
	M (n=15)	H (n=15)	M (n=15)	H (n=15)	M (n=15)	H (n=15)
Edad	55(9)	57(9)	55(9)	58(9)	54(9)	56(9)
Peso (Kg.)	97(10)	95(10)	95(10)	97(9)	95(8)	99(8)
Altura (cm.)	167(9)	168(10)	161(8)	169(7)	164(7)	173(9)
Circunferencia (cm.)	100(8)	97(7)	96(9)	99(3)	100(7)	100(6)

25 Grupo 1= Orlistat; Grupo 2= Atorvastatina; Grupo 3= Combinación Orlistat / Atorvastatina. Los valores son expresados como promedios (DS). No hubo diferencias significativas entre los grupos.

Dos pacientes del Grupo 1 presentaron eventos adversos gastrointestinales (urgencia fecal); sin embargo, no hubo necesidad de suspender el tratamiento. Después de dos semanas de tratamiento los eventos adversos gastrointestinales desaparecieron.

30 Los pacientes del Grupo 2 que recibieron la Atorvastatina no presentaron alteraciones en relación a transaminasas séricas o en la actividad de la creatinfosfoquinasa.

No se reportaron eventos adversos en el Grupo 3.

No hubo diferencias significativas en las características demográficas, perfil de lípidos, peso corporal, presión sanguínea dentro o entre los grupos.

35 Los resultados mostraron algunas variaciones significativas dentro de los grupos en el perfil de lípidos (Tabla 2) de la línea basal a 6 meses de tratamiento en Colesterol total.

Tabla 2. Comparación del perfil de lípidos (colesterol y triglicéridos [mg/dL]) basal, a los 6 meses y a 1 año de tratamiento.

Componente	Basal	6 meses	1 año	Cambio de basal a 1 año %
CT				
Grupo 1	252 (25)	232 (22)	211 (25)	-13,0*
Grupo 2	265 (23)	191 (21)*	184 (23)	-27,0**
Grupo 3	268 (24)	179 (23)**	158 (29)**	-35,2***
C-LDL				
Grupo 1	188 (21)	163 (21)	152 (23)	-17,0*
Grupo 2	196 (25)	151 (22)*	104 (23)	-33,0**
Grupo 3	199 (22)	119 (21)**	100 (23)**	-45,2***
C-HDL				
Grupo 1	41 (3)	44 (5)	45 (6)	4,8
Grupo 2	42 (3)	44 (5)	46 (5)	12,3**
Grupo 3	41 (3)	48 (5)**	55 (6)	20,0***
TG				
Grupo 1	156 (36)	120 (24)	100 (22)	-30,3**
Grupo 2	160 (31)	126 (29)	125 (28)	-25,0*
Grupo 3	169 (28)	111 (24)*	80 (27)	-41,0**

CT = Colesterol Total; Grupo 1= Orlistat, Grupo 2= Atorvastatina, Grupo 3= Orlistat / Atorvastatina; C-LDL = Lipoproteínas de baja densidad; C-HDL = Lipoproteínas de alta densidad; TG = Triglicéridos. Valores expresados como promedio (DS).

* P < 0,05 versus basal.

** P < 0,02 versus basal.

*** P < 0,01 versus basal.

Los resultados también mostraron diferencias significativas dentro de los grupos del basal a 6 meses de tratamiento: Índice de Masa Corporal, Circunferencia de cintura, véase Tabla 3.

Tabla 3. Comparación de peso corporal (índice de masa corporal [IMC], reducción de la circunferencia de cintura [RCC] y pérdida de peso [PP]) basal, a los 6 meses y a 1 año de tratamiento.

Medición	Basal	6 Meses	1 Año	Cambios de Basal (%)	
				6 Meses	1 Año
IMC (Kg./m²)					
Grupo 1	33,5 (1,5)	30,3 (1,4)	27,3 (1,3)	-3,2*	-6,2**
Grupo 2	33,4 (1,5)	31,3 (1,3)	29,3 (1,4)	-2,3	-4,1*
Grupo 3	33,7 (1,5)	30,0 (1,4)	26,1 (0,8)	-3,7*	-7,6***
RCC (cm.)					
Grupo 1	-----	-2,1 (0,7)	-4,1 (1,1)	-2,1*	-4,6*
Grupo 2	-----	-1,5 (0,7)	-3,1 (1,1)	-1,5	-3,7*
Grupo 3	-----	-3,9 (0,9)	-6,5 (0,9)***	-3,9*	-6,1***
PP					
Grupo 1	-----	-4,0 (1,2)	-8,6 (1,5)	-4,*	-4,6**
Grupo 2	-----	-3,7 (1,1)	-7,3 (1,2)	-3,7	-4,6*
Grupo 3	-----	-8,5 (1,4)*	-13,5 (1,5)*	-8,*5	-5,0***

IMC = Índice de Masa Corporal; Grupo 1= Orlistat, Grupo 2= Atorvastatina, Grupo 3= Orlistat / Atorvastatina; RCC = Reducción circunferencia de cintura; PP = Pérdida de Peso.

* P < 0,05 versus basal.

** P < 0,02 versus basal.

*** P < 0,01 versus basal.

Los resultados mostraron cambios significativos en la presión sanguínea de basal a 6 meses y 1 año de tratamiento, véase Tabla 4.

Tabla 4. Comparación de presión sanguínea (sistólica [PAS] mm. Hg y diastólica [PAD] mm. Hg) basal, a los 6 meses y a 1 año de tratamiento.

5	Presión	Basal	6 Meses	1 Año	Cambios Basal (%)	
					6 Meses	1 Año
	Sistólica					
	Grupo 1	136 (4)	130 (3)	128 (3)	-6,0	-16,0*
	Grupo 2	133 (4)	130 (4)	127 (4)	-3,0	-6,0*
	Grupo 3	136 (5)	123 (4)	119 (4)	-13,0*	-17,0***
	Diastólica					
	Grupo 1	90 (3)	82 (3)	82 (3)	-8,0	-8,0*
	Grupo 2	90 (4)	85 (4)	83 (3)	-5,0	-7,0*
10	Grupo 3	90 (3)	75 (4)	71 (4)**	-15,0	-19,0***

Conclusiones

El Orlistat es un agente inhibidor de las lipasas gastrointestinales, indicado para el manejo a largo plazo de la obesidad y sus comorbilidades, produce una reducción dosis – dependiente en la absorción de la dieta grasa con una inhibición máxima de la absorción grasa del 30% a dosis de 120 mg una vez al día.

15 La Atorvastatina es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa que produce una reducción sustancial del C-LDL, junto con un modesto incremento en C-HDL. Generalmente es bien tolerado como monoterapia con un buen perfil de seguridad y eficacia, con mayor potencia que la Simvastatina.

20 En este estudio los pacientes obesos con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia se beneficiaron de la administración de Orlistat y Atorvastatina solo y de la combinación Orlistat / Atorvastatina. Todos los parámetros mejoraron significativamente para el grupo que recibió la combinación.

25 Los 3 grupos de tratamiento mejoraron significativamente desde los parámetros basales. El tratamiento con la combinación Orlistat / Atorvastatina mostró significativamente mayores reducciones de los niveles en suero de Colesterol Total, C-LDL, C-HDL, Triglicéridos, Índice de Masa Corporal, Circunferencia de Cintura, Pérdida de Peso. También hubo una pequeña pero significativa diferencia encontrada en la presión sanguínea. El uso de la combinación permite reducir las dosis administradas a los pacientes, evitando con esto la manifestación de efectos secundarios. Por otra parte, la combinación reduce el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes obesos con hipercolesterolemia. La combinación muestra un efecto sinérgico eficaz, por tal razón, las concentraciones en cada dosis administrada son menores que cuando se administran los principios activos de forma individual o independiente.

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento y control de dislipidemias, caracterizada porque comprende la combinación sinérgica de 1,0 mg a 80,0 mg de Atorvastatina, de 10,0 a 360,0 mg de Orlistat y un excipiente farmacéuticamente aceptable, siendo que dicha composición está formulada en una sola unidad de dosificación por vía oral.
2. La composición farmacéutica para uso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende de 10,0 a 40,0 mg de Atorvastatina.
3. La composición farmacéutica para uso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende de 60,0 mg a 120 mg de Orlistat.
- 10 4. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque se encuentra en la forma farmacéutica de cápsula o tableta.
5. El uso de la composición farmacéutica según la reivindicación 1, para la manufactura de un medicamento útil para el tratamiento y control de las dislipidemias.