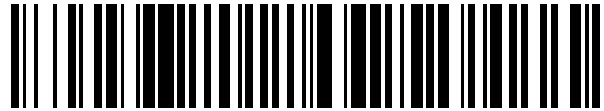


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 500 924**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2004 E 10185149 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 2319501**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores y uso de las mismas**

30 Prioridad:

04.11.2003 US 516770 P

19.10.2004 US 967167

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

01.10.2014

73 Titular/es:

CIRC PHARMA RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)

**45 Fitzwilliam Square
Dublin 2, IE**

72 Inventor/es:

**BUTLER, JACKIE;
DEVANE, JOHN y
STARK, PAUL**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 500 924 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

Formulaciones farmacéuticas de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores y uso de las mismas

5

[0001] La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas y a su uso. En particular, se refiere a formulaciones de estatinas y usos de las mismas, que son absorbidas a través del intestino y posteriormente en el hígado a través de mecanismos de transporte mediado por portador, y también son estables en un medio ácido, tienen mala permeabilidad de la membrana debido a su gran tamaño molecular, y/o tienen poca solubilidad en agua. Las propiedades de transporte de estas estatinas, así como otras características físicas, limitan su biodisponibilidad hepática. Las formulaciones de estatinas de la presente invención abordan los problemas asociados con estas características, y dan lugar a un aumento de la biodisponibilidad hepática.

10

[0002] Las estatinas son una clase de compuestos que inhiben competitivamente la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, una etapa temprana limitante de la velocidad en la biosíntesis del colesterol (Igel et al. (2002) J. Clin. Pharmacol. 42: 835). Las estatinas disminuyen los niveles de lípidos en sangre mediante la reducción de la biosíntesis del colesterol en el hígado. Por consiguiente, las estatinas son conocidas por su capacidad para ayudar a reducir los niveles de colesterol total y colesterol de lipoproteínas de baja densidad, que es de importancia primordial en la prevención de la enfermedad cardíaca coronaria. *Id.* Debido a los posibles efectos no deseados en los tejidos no hepáticos, la disponibilidad sistémica de las estatinas se considera indeseable. Además, para aumentar el nivel de inhibición de la HMG-CoA reductasa es deseable maximizar la biodisponibilidad hepática.

15

20

[0003] Ciertas estatinas poseen propiedades que limitan su biodisponibilidad hepática, disminuyendo así su efecto terapéutico y aumentando potencialmente su exposición sistémica. La incapacidad de atravesar las membranas biológicas por difusión, por ejemplo, es una de dichas propiedades. Después de la ingestión, las estatinas se absorben a través del intestino en la vena porta hepática y se distribuyen en el hígado, que es el sitio principal de acción y el sitio principal de la síntesis de colesterol. Los compuestos de estatina que son hidrófilos, lipófilos, y/o tienen altos pesos moleculares muestran a menudo poca permeabilidad por difusión a través de membranas biológicas in vivo. Por consiguiente, el transporte a través de membranas biológicas es sólo posible a través de un mecanismo de transporte mediado por portadores que habitualmente requiere energía, a menudo suministrada por la hidrólisis de ATP.

25

30

[0004] Una ruta particular de la captación de estatina implica la absorción a través del intestino delgado por un mecanismo de transporte mediado por portadores, seguido por la absorción en los hepatocitos, también a través de un mecanismo de transporte mediado por portadores. El acceso al sitio de acción de los fármacos que son dependientes de dichos mecanismos mediados por portadores depende, en gran medida, de la capacidad del mecanismo de transporte a través de la membrana. En el intestino, si una estatina está presente en una cantidad que supera la capacidad del mecanismo de transporte, se excreta el fármaco en exceso. En la vena porta hepática, si una estatina está presente en una cantidad que satura la tasa de transferencia a través de la membrana, el exceso está disponible para la exposición sistémica y la distribución en los tejidos no hepáticos, y puede detectarse en la sangre.

35

40

[0005] Otra propiedad que puede afectar a la biodisponibilidad hepática es la estabilidad en un medio ácido. Por ejemplo, algunos de los compuestos de estatina, tales como pravastatina, son inestables en un medio ácido. Triscari et al. (1995) J. Clin. Pharmacol. 35: 142. Si se administran por vía oral, estas estatinas pueden experimentar una conversión no enzimática en el estómago a metabolitos relativamente inactivos. *Id.* Para evitar este problema, se utiliza habitualmente una capa protectora para retrasar la liberación de la estatina hasta que ha pasado del medio ácido del estómago al intestino delgado. Para estatinas estables en ácido, no se requiere un recubrimiento protector, pero se puede utilizar como un mecanismo de control adicional en una formulación de liberación modificada. Por lo tanto, existe una mayor flexibilidad en la consecución de un aumento de la biodisponibilidad hepática a través de una formulación de liberación modificada cuando se utilizan estatinas estables en ácido.

45

50

[0006] Una propiedad adicional que puede limitar la biodisponibilidad hepática de las estatinas es la solubilidad en agua. Algunos fármacos de estatinas son poco solubles en agua. Las estatinas que no son solubles en agua a menudo tienen perfiles de disolución pobres, dando lugar a una biodisponibilidad reducida cuando se administran in vivo. La falta de buenas propiedades de solubilidad en agua de estos fármacos crea dificultades de formulación que necesitan ser tratadas para mejorar su eficacia.

55

[0007] Una propiedad adicional que puede limitar la biodisponibilidad hepática de ciertas estatinas es la permeabilidad de la membrana por difusión. La dificultad de un fármaco en la difusión a través de membranas biológicas tiene un impacto significativo en la absorción del fármaco. Una permeabilidad de membrana escasa puede ser debida a varios factores, incluyendo el tamaño molecular y la carga de la molécula, así como su naturaleza hidrófoba/hidrófila. Por ejemplo, varias estatinas presentan una permeabilidad de la membrana por difusión escasa o insignificante debido a su gran tamaño molecular, y por lo tanto se basan efectivamente en la liberación en los sitios de los mecanismos de transporte mediado por portadores para lograr la absorción a través de

60

65

membranas biológicas. En algunos casos, la permeabilidad de la membrana limitada da lugar a una biodisponibilidad hepática variable o incompleta. Además, incluso para las estatinas que escasamente son permeables a través de la membrana por difusión que tienen una biodisponibilidad oral aceptable, la velocidad de absorción es lenta y puede afectar el tiempo de aparición de la acción.

[0008] Además, algunas estatinas muestran una velocidad y extensión de la absorción en el tracto gastrointestinal superior aceptables, pero sólo si el fármaco se libera en la región óptima del tracto gastrointestinal. Para esta categoría de las estatinas, mientras que puede haber un beneficio terapéutico al alterar el curso del tiempo de la absorción del fármaco y la exposición sistémica tras la administración oral, la aplicación de la tecnología de liberación controlada convencional no alcanzará el grado requerido de absorción debido a que se ha evitado el sitio natural de la absorción.

[0009] Por lo tanto, las estatinas que presentan una o más de estas propiedades, que limitan su biodisponibilidad hepática y también pueden aumentar su exposición sistémica, existe la necesidad en la técnica de nuevas formulaciones que permitan una absorción más óptima en el intestino y en el hígado. En particular, existe la necesidad de formulaciones de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores, estables en ácido, que proporcionan velocidades de liberación que maximizan la absorción en el intestino y en el hígado. También existe la necesidad de formulaciones de liberación modificada que mejoran la biodisponibilidad hepática de las estatinas poco solubles en agua mediante la mejora de su solubilidad, y que mejoran la biodisponibilidad hepática de estatinas de gran peso molecular mediante la mejora de su permeabilidad. Dichas formulaciones de liberación modificada ayudarían a maximizar la absorción de estatinas en el intestino y el hígado, y de este modo limitar la exposición sistémica y los efectos secundarios asociados.

[0010] Entre los ejemplos de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores específicos que muestran las propiedades de estabilidad en ácido, baja solubilidad en agua, y gran peso molecular mencionadas anteriormente se incluyen atorvastatina y rosuvastatina. La atorvastatina es un miembro de la clase de fármacos de estatina y es un pirrol pentasustituido totalmente sintético que es estable en medios ácidos. Debido a su gran tamaño molecular (PM 1209 como la sal de biscalcio; PM 557 como el ácido libre), la atorvastatina muestra una permeabilidad a través de la membrana escasa, a pesar de su carácter lipófilo. La atorvastatina también es poco soluble en agua, particularmente en medios ácidos. Por ejemplo, tal como se define en la Farmacopea de los EE.UU. (2002), la atorvastatina se considera "muy ligeramente soluble."

[0011] Se piensa que la atorvastatina de calcio (comercializada como LIPITOR[®]) comparte el mismo mecanismo en el hígado que otras estatinas a través de la inhibición competitiva de la HMG-CoA reductasa. Por consiguiente, la atorvastatina se prescribe generalmente para reducir el colesterol total y el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C), que son los objetivos principales en la prevención de la enfermedad cardiaca coronaria. La atorvastatina es particularmente eficaz en la reducción de los niveles de LDL-C (reducción del 40-60%) en comparación con otras estatinas (reducción del 25-35%) (Malinowski (1998) Am J. Health Syst Pharm 55: 2253). Además, la atorvastatina parece reducir los niveles de triglicéridos más que otras estatinas, aunque el mecanismo no ha sido identificado. *Id.* La atorvastatina también es más eficaz que otras estatinas en la reducción de LDL-C en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, un trastorno de los lípidos raro caracterizado por la incapacidad de producir receptores de LDL funcionales. Entre otras acciones, la atorvastatina también reduce el número de lesiones ateroscleróticas y reduce la proliferación de células del músculo liso vascular. Malinowski (1998) Am. J. Health-Syst, 55: 2253.

[0012] A diferencia de las estatinas inestables en ácido, tales como la pravastatina, la atorvastatina es estable en medios ácidos como el que se encuentra en el estómago. Al igual que con todas las estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores, una vez la atorvastatina sale del estómago, es absorbido en el intestino y a continuación en el hígado a través de mecanismos de transporte mediados por portadores. Sólo aproximadamente el 30% de la atorvastatina administrada por vía oral se absorbe desde el intestino. Al igual que la mayoría de otras estatinas, la atorvastatina experimenta un extenso metabolismo de primer paso en el hígado. Aproximadamente el 70% o más de la atorvastatina absorbida desde el intestino es captada por el hígado, dando lugar a una biodisponibilidad sistémica del fármaco original de aproximadamente el 12%, y dando lugar a una disponibilidad sistémica de inhibidores activos (incluyendo el fármaco original y sus metabolitos) del 30%. *Id.* No se recomiendan dosis diarias de más de 80 mg. Los niveles plasmáticos máximos de atorvastatina se alcanzan de 1 a 4 horas después de la ingestión, mientras que los niveles plasmáticos en estado estacionario se alcanzan en 32-72 horas. *Id.* Cuando se toma con la comida, la tasa de absorción de atorvastatina se reduce (se reduce C_{max} en un 50% y se retrasa el t_{max} en 10 horas), aunque el alcance global de la absorción sólo se reduce ligeramente (el área bajo la curva de concentración (AUC) se reduce en sólo un 12%). *Id.*

[0013] Varios metabolitos de atorvastatina parecen mostrar actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa que es similar a la del fármaco original. Estos metabolitos, que incluyen productos o-hidroxilados y p-hidroxilados, representan aproximadamente el 70% de la actividad inhibidora de la atorvastatina. La atorvastatina y sus metabolitos, como con otras estatinas, se excretan a través de la bilis y no se recirculan a través del hígado o el intestino. La vida media ($t_{1/2}$) de la atorvastatina en el plasma varía de 13 a 24 horas, y tiene un valor medio de 14 horas. Aunque la vida media de la atorvastatina es inferior a 24 horas, se administra normalmente sólo una vez por

día ya que la duración de la inhibición de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente 20-30 horas debido a la actividad inhibidora de los metabolitos. Esta inhibición de larga duración de la atorvastatina puede explicar el aumento de la reducción observada en los niveles de lípidos (Malinowski (1998) Am J. Health-Syst Pharm-55: 2253).

5 **[0014]** La rosuvastatina es otro nuevo miembro de la familia de las estatinas que es estable en ácido y cuya captación se rige por mecanismos de transporte mediados por portadores. La rosuvastatina (que recientemente recibió la aprobación de la FDA bajo el nombre de CRESTOR^(R)) es un hidroxiácido enantiomérico único totalmente sintético, que pertenece a una nueva serie de pirimidin N-metanosulfonamida y 3,5-dihidroxi-6-heptenoatos sustituidos con N-metanosulfonil-pirrol (Cheng-Lai (2003) Heart Disease 5:72). Aunque la rosuvastatina comparte el farmacóforo de estatina común, tiene un grupo metano-sulfonamida adicional que aumenta su hidrofiliidad. Debido a su mayor carácter hidrófilo y su gran tamaño molecular (PM 1001 como la sal de biscalcio; PM 480 como el ácido libre), la rosuvastatina tiene dificultades para atravesar las membranas biológicas. La rosuvastatina es también relativamente poco soluble en agua bajo condiciones ácidas y básicas. Por ejemplo, tal como se define por la Farmacopea de los EE.UU. (2002), la rosuvastatina se considera "moderadamente soluble".

15 **[0015]** Al igual que con otras estatinas, la rosuvastatina inhibe competitivamente con la HMG-CoA reductasa y es por lo tanto útil en la reducción de los niveles de LDL-C, colesterol total y triglicéridos, así como en el aumento de los niveles de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C). Aunque la rosuvastatina no ha recibido hasta muy recientemente la aprobación final de la FDA, los estudios clínicos sugieren que puede ser más eficaz en la reducción de niveles de LDL-C y colesterol total que la pravastatina o simvastatina (Cheng-Lai (2003) Heart Disease 5:72). Se cree que el grupo metanosulfonamida adicional en la rosuvastatina da lugar a una interacción de unión iónica adicional con la HMG-CoA reductasa, y por lo tanto una mayor afinidad por la misma. Por consiguiente, la rosuvastatina tiene la IC₅₀ más baja (0,16 nM en hepatocitos de rata) y es el inhibidor más potente de la síntesis de esteroides en hepatocitos de todas las estatinas (White (2002) J. Clin. Pharmacol. 42: 963).

20 **[0016]** La rosuvastatina reduce los niveles de LDL-C en un 34% a 65%, dependiendo de la dosis. La rosuvastatina también aumenta los niveles de HDL-C en un 9% a 14% y reduce los niveles de triglicéridos en un 10% a 35%. (Igel et al. (2002) J. Clin. Pharmacol. 42: 835). Además, la rosuvastatina es bien tolerada en los seres humanos a dosis que varían de 1 a 40 mg, con efectos secundarios adversos similares a los observados para la pravastatina, atorvastatina y simvastatina, tales como rabdomiolisis. *Id.* En particular, las altas dosis de rosuvastatina (por ejemplo, 80 mg y superior), se han asociado con miopatía en ensayos clínicos en fase III. *Id.*

25 **[0017]** La rosuvastatina se metaboliza lentamente en el hígado, donde el metabolismo por las isoenzimas del citocromo P450 es limitado. Aunque se ha identificado un metabolito N-desmetilo principal (formado principalmente por CYP2C9 y CYP2C19), es siete veces menos activo que el compuesto original en la inhibición de la HMG-CoA reductasa. Además, se cree que el 90% de la actividad inhibidora de la rosuvastatina es debido al compuesto original (White (2002) J. Clin. Pharmacol. 42: 963). Por consiguiente, dado que el metabolismo de la rosuvastatina es lento y limitado, no son probable interacciones mediadas metabólicamente clínicamente significativas con otros fármacos (Cheng-Lai (2003) Heart Disease 5:72).

35 **[0018]** La rosuvastatina se capta selectivamente en hepatocitos basado en un mecanismo mediado por portador, con hasta un 90% de la dosis absorbida extraída por el hígado. (Igel et al. (2002) J. Clin. Pharmacol.42: 835). Aunque la presencia de alimentos disminuye la tasa de absorción, el grado global de absorción se mantiene constante. Las concentraciones máximas en plasma (C_{max}), así como las AUC, muestran una relación relativamente lineal con respecto a dosis que varían de 5 a 80 mg, con un t_{max} que varía de 3 a 5 horas. (Igel et al. (2002) J. Clin. Pharmacol. 42:835). Además, la rosuvastatina tiene una vida media de eliminación larga (t_{1/2}) de 20 horas. La depuración de la rosuvastatina se produce principalmente a través de la excreción biliar (90%), mientras que el 10% se excreta en la orina (Cheng-Lai (2003) Heart Disease 5:72).

40 **[0019]** A diferencia de pravastatina (pero como la atorvastatina), la rosuvastatina es estable en medios ácidos como el que se encuentra en el estómago. Una vez la rosuvastatina sale del estómago, se cree que entra en la circulación a través de un mecanismo de transporte mediado por portadores en el intestino delgado. Después de la absorción, la rosuvastatina entra en los hepatocitos a través de un mecanismo de transporte mediado por portador. Se cree que el polipéptido-C para el transporte de aniones orgánicos, que se expresa en niveles elevados en los hepatocitos, desempeña un papel clave en la liberación selectiva de rosuvastatina a la enzima diana de HMG-CoA reductasa en el hígado (White (2002) J. Clin. Pharmacol.42: 963). Por consiguiente, la cantidad de rosuvastatina que finalmente se absorbe por el hígado y está disponible para la unión a la HMG-CoA reductasa depende de las tasas de captación en el intestino y el hígado.

45 **[0020]** El documento EP0465096 describe una composición que disminuye el nivel de colesterol en plasma. El documento WO 00/53173 describe dihidroxiácidos abiertos y sales de inhibidores de HMG-CoA reductasa. El documento WO 00/21525 describe una composición farmacéutica de liberación controlada y un método para liberar un agente farmacéuticamente activo. El documento WO 03/057195 describe formulaciones farmacéuticas de pravastatina y métodos para su utilización. El documento WO 2004/021972 describe agentes farmacéuticos, formulaciones y métodos para la liberación modificada de fármacos de estatina. El documento WO 2004/021973 describe formulaciones farmacéuticas de pravastatina y métodos para su utilización.

5 [0021] La presente memoria describe métodos para aumentar la biodisponibilidad hepática de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores, estables en ácido, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una formulación farmacéutica. En ciertas realizaciones, la formulación da lugar a la liberación de la estatina en el estómago y libera la estatina a una velocidad que evita la saturación de los mecanismos de absorción intestinal y hepatocítica. En otras realizaciones, la formulación da lugar a la liberación retardada de cantidades sustanciales de la estatina hasta que la composición sale del estómago, y a continuación libera la estatina a una velocidad que evita la saturación de los mecanismos de absorción intestinal y hepatocítica.

15 [0022] En una realización de este método, la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, es atorvastatina. En otra realización, la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, es rosuvastatina. En una realización adicional, la administración logra una biodisponibilidad sistémica relativa de la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, en comparación con una dosis igual de eficaz de una formulación de liberación convencional, de menos de aproximadamente el 90%. En otra realización la administración logra una biodisponibilidad sistémica relativa de la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, en comparación con una dosis igual de eficaz de una formulación de liberación convencional, de menos de aproximadamente el 80%.

25 [0023] La presente memoria describe métodos para aumentar la biodisponibilidad hepática de estatinas mediante la administración de formulaciones de estatinas que liberan más de aproximadamente el 80% de su contenido de estatinas durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 8 horas.

30 [0024] La presente memoria describe métodos de tratamiento de la hipercolesterolemia que comprenden administrar a un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una formulación farmacéutica, en el que la formulación libera la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, durante un período de más de aproximadamente 2 horas.

35 [0025] En una realización de este método, la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, es atorvastatina. En otra realización, la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, es rosuvastatina.

40 [0026] La presente memoria describe métodos de tratamiento de la hipercolesterolemia mediante la administración de una formulación de estatina, en la que la formulación muestra una velocidad de liberación de la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, indicada a continuación:
2 horas: menos o igual a aproximadamente 40%;
4 horas: entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 80%; y
6 horas: más de aproximadamente el 70%.

45 [0027] La presente memoria describe formulaciones de liberación modificada que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, cuya formulación libera la estatina mediante el transporte mediado por portadores, estable en ácido, a una velocidad que es aproximadamente igual o menor que la velocidad de absorción en el intestino y en el hígado.

50 [0028] En una realización de estas formulaciones, la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, es atorvastatina. En otra realización, la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, es rosuvastatina. En una realización adicional, la formulación muestra una velocidad de liberación de la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, indicada a continuación:
2 horas: menos o igual a aproximadamente 40%;
4 horas: entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 80%; y
6 horas: más de aproximadamente el 70%.

60 [0029] La memoria describe métodos para aumentar la biodisponibilidad hepática de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, que comprenden administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una formulación farmacéutica, en el que la formulación comprende un potenciador de la permeabilidad a través de la membrana y en el que la formulación libera la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, a una velocidad que evita la saturación de los mecanismos de absorción intestinal y hepatocítica.

65 [0030] En una realización de este método, la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores,

de gran peso molecular, es atorvastatina. En otra realización, la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, es rosuvastatina. En una realización adicional, estos métodos utilizan formulaciones que liberan más de aproximadamente el 80% de su contenido en estatina durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 8 horas. En una realización adicional, estos métodos utilizan formulaciones que alcanzan una biodisponibilidad sistémica relativa de la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, en comparación con una dosis igual de eficaz de una formulación de liberación convencional, de menos de aproximadamente el 90% o menos de aproximadamente el 80%.

5
10 [0031] La presente memoria describe métodos de tratamiento de la hipercolesterolemia que comprenden administrar a un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una formulación farmacéutica, en el que la formulación comprende un potenciador de la permeabilidad a través de membrana y en el que la formulación libera la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, durante un período de más de aproximadamente 2 horas.

15
20 [0032] En una realización de este método, la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, es atorvastatina. En otra realización, la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, es rosuvastatina. En una realización adicional, la formulación muestra una velocidad de liberación de la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, indicada a continuación:
2 horas: menos o igual a aproximadamente 40%;
4 horas: entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 80%; y
6 horas: más de aproximadamente el 70%.

25
30 [0033] La memoria describe formulaciones de liberación modificada que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, y potenciadores de la permeabilidad a través de la membrana, y en las que la formulación libera estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, a una velocidad que es aproximadamente igual o inferior que la velocidad de absorción en el intestino y en el hígado.

35
40 [0034] En una realización de estas formulaciones, la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, es atorvastatina. En otra realización, la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, es rosuvastatina. En otra realización, la formulación muestra una velocidad de liberación de la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, indicada a continuación:
2 horas: menos o igual a aproximadamente 40%;
4 horas: entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 80%; y
6 horas: más de aproximadamente el 70%.

45
50 [0035] La presente memoria describe métodos para aumentar la biodisponibilidad hepática de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores, poco solubles en agua, que comprenden administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una formulación farmacéutica, en los que se ha aplicado un método de mejora de la solubilidad a la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, y en los que la formulación libera la estatina a una velocidad que evita la saturación de los mecanismos de absorción intestinal y hepatocítica.

55
60 [0036] En una realización de este método, la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, es atorvastatina. En otra realización, la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, rosuvastatina. En otra realización, la formulación libera más de aproximadamente el 80% de su contenido en estatina durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 8 horas. En otra realización, la administración de la formulación consigue una biodisponibilidad sistémica relativa de la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, en comparación con una dosis igual de eficaz de una formulación de liberación convencional, de menos de aproximadamente el 90% o menos de aproximadamente el 80%.

65
[0037] La presente memoria describe métodos de tratamiento de la hipercolesterolemia que comprenden administrar a un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores, poco solubles en agua, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una formulación farmacéutica, en los que se ha aplicado un método de mejora de la solubilidad a la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, y en los que la formulación libera la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, durante un período de más de aproximadamente 2 horas.

[0038] En una realización de este método, la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, es atorvastatina. En otra realización, la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, es rosuvastatina. En una realización adicional, la formulación muestra una velocidad de liberación de la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en

- 5 agua, indicada a continuación:
 2 horas: menos o igual a aproximadamente 40%;
 4 horas: entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 80%; y
 6 horas: más de aproximadamente el 70%.

10 [0039] La memoria describe formulaciones de liberación modificada que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en las que se ha aplicado un método de mejora de la solubilidad a la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, y en las que la formulación libera la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, a una velocidad que es aproximadamente igual o inferior que la velocidad de absorción en el intestino y en el hígado.

15 [0040] En una realización de estas formulaciones, la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, es atorvastatina. En otra realización, la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, es rosuvastatina. En otra realización, la formulación muestra una velocidad de liberación de la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, indicada a continuación:

- 20 2 horas: menos o igual a aproximadamente 40%;
 4 horas: entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 80%; y
 6 horas: más de aproximadamente el 70%.

25 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0041] La presente invención proporciona una formulación de liberación modificada, que comprende: (a) un núcleo de comprimido que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, que tiene un peso molecular superior a 475 kDa, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el potenciador de la permeabilidad a través de la membrana, caprato de sodio, dispersados en una matriz polimérica; y (b) un recubrimiento dispuesto sobre el núcleo del comprimido, en la que el recubrimiento es un recubrimiento entérico o un recubrimiento no entérico; en la que, si el recubrimiento es un recubrimiento entérico, la formulación muestra una velocidad de liberación de estatina *in vitro* cuando se prueba en ácido durante 2 horas, seguido de tampón de pH 6,8 o superior, tal como se indica a continuación: 2 horas: menos del 50%; 4 horas: entre el 20% y el 80%; y 6-8 horas: más del 60%; y en la que, si el recubrimiento es un recubrimiento no entérico, la formulación muestra una velocidad de liberación de estatina *in vitro* tal como se indica a continuación: 1-2 horas: menos del 50%; 4 horas: entre el 20% y el 80%; y 6-8 horas: más del 60%.

40 [0042] La presente invención proporciona un método *in vitro* de formulación de al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, que tiene un peso molecular superior a 475 kDa, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para incrementar la biodisponibilidad hepática de dicha estatina; comprendiendo el método formular dicha estatina en una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende: (a) un núcleo de comprimido que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, y el potenciador de la permeabilidad a través de la membrana, caprato de sodio, dispersados en una matriz polimérica; y (b) un recubrimiento dispuesto sobre el núcleo del comprimido, en la que el recubrimiento es un recubrimiento entérico o un recubrimiento no entérico; en la que, si el recubrimiento es un recubrimiento entérico, la formulación muestra una velocidad de liberación de estatina *in vitro* cuando se prueba en ácido durante 2 horas, seguido de tampón de pH 6,8 o superior, tal como se indica a continuación: 2 horas: menos del 50%; 4 horas: entre el 20% y el 80%; y 6-8 horas: más del 60%; y en la que, si el recubrimiento es un recubrimiento no entérico, la formulación muestra una velocidad de liberación de estatina *in vitro* tal como se indica a continuación: 1-2 horas: menos del 50%; 4 horas: entre el 20% y el 80%; y 6-8 horas: más del 60%.

55 [0043] La presente invención también proporciona el uso de al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, que tiene un peso molecular superior a 475 kDa, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una formulación farmacéutica, para la fabricación de un fármaco para tratar la hipercolesterolemia; en el que la formulación comprende:

- 60 (a) un núcleo de comprimido que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, y el potenciador de la permeabilidad a través de la membrana, caprato de sodio, dispersados en una matriz polimérica; y
 (b) un recubrimiento dispuesto sobre el núcleo del comprimido, en la que el recubrimiento es un recubrimiento entérico o un recubrimiento no entérico; y en el que cuando se usa la formulación libera dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, durante un periodo superior a 2 horas.

5 **[0044]** La presente invención proporciona además al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, que tiene un peso molecular superior a 475 kDa, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una formulación farmacéutica, para utilizar en el tratamiento de la hipercolesterolemia; en el que la formulación comprende:

(a) un núcleo de comprimido que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, y el potenciador de la permeabilidad a través de la membrana, caprato de sodio, dispersados en una matriz polimérica; y

10 (b) un recubrimiento dispuesto sobre el núcleo del comprimido, en la que el recubrimiento es un recubrimiento entérico o un recubrimiento no entérico; y en el que cuando se usa la formulación libera dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, durante un periodo superior a 2 horas.

15 **[0045]** En una realización de la formulación, el método y uso de la invención, dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, es atorvastatina o rosuvastatina.

20 **[0046]** La captación de ciertas estatinas en el intestino y en el hígado está gobernada por mecanismos de transporte mediados por portadores. Tal como se usa en el presente documento, la frase "mecanismos de transporte mediados por portadores" se refiere a cualquier mecanismo de transporte selectivo a través de la membrana biológica, y por lo tanto requiere moléculas portadoras adicionales para el transporte de una molécula determinada a través de una membrana. Dichos mecanismos de transporte mediados por portadores incluyen mecanismos de transporte activos, que pueden requerir la hidrólisis de ATP. Tal como se usa en el presente documento, la frase "estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores" incluye un grupo de compuestos que pertenecen a la clase de fármacos de estatinas que se transportan a través de las membranas biológicas in vivo mediante un mecanismo de transporte mediado por portadores, y por lo tanto cuyas velocidades de absorción están generalmente limitadas por la velocidad del mecanismo de transporte. La frase "estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores" también incluye cualquier estatina cuya velocidad de absorción a su sitio primario de acción es dependiente de la velocidad de al menos un mecanismo de transporte mediado por portadores al cruzar una membrana biológica. Ejemplos de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores incluyen pravastatina, atorvastatina y rosuvastatina. La frase "estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores" también incluye cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores.

35 **[0047]** Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "atorvastatina" y "rosuvastatina" incluyen atorvastatina, rosuvastatina, y cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables, o estereoisómeros, de las mismas. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales que son toleradas fisiológicamente por un paciente. Dichas sales se preparan habitualmente a partir de ácidos o bases inorgánicas y/o ácidos o bases orgánicas. Ejemplos de estos ácidos y bases son bien conocidos por los expertos en la materia.

45 **[0048]** Algunas estatinas son estables bajo condiciones ácidas. Tal como se utiliza en el presente documento, la frase "estatina estable en ácido" se refiere a un grupo de compuestos que pertenecen a la clase de fármacos de estatinas, y que sustancialmente no se degradan o experimentan la conversión a metabolitos en condiciones ácidas. Por ejemplo, las estatinas estables en ácido son aquellas en las que menos de aproximadamente el 25% del compuesto se degrada o se convierte en metabolitos en un medio con un pH de menos de aproximadamente 4. Por ejemplo, en una realización, una estatina estable en ácido puede ser una estatina en la que aproximadamente el 20% del compuesto se degrada en un medio con un pH de menos de aproximadamente 4. En una realización adicional, una estatina estable en ácido puede ser una estatina en la que aproximadamente el 15% del compuesto se degrada en un medio con un pH de menos de aproximadamente 4. En una realización adicional, una estatina estable en ácido puede ser una estatina en la que aproximadamente el 10% del compuesto se degrada en un medio con un pH de menos de aproximadamente 4. Una estatina estable en ácido también puede ser una estatina en la que aproximadamente el 5% del compuesto se degrada en un medio con un pH de menos de aproximadamente 4. La frase "estatina estable en ácido" también incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómeros, de una estatina estable en ácido. Ejemplos de estatinas estables en ácido incluyen simvastatina, lovastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y, derivados de las mismas, y sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus estereoisómeros.

60 **[0049]** Otras estatinas son poco solubles en agua. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "estatina poco soluble en agua" se refiere a un grupo de compuestos que pertenecen a la clase de fármacos de estatinas que habitualmente tienen una solubilidad que está clasificada como "moderadamente soluble", o inferior, tal como se define el término por la Farmacopea de los EE.UU. (2002) (pág. 8). La Farmacopea de los EE.UU. define varios niveles de solubilidad de la siguiente manera: "moderadamente soluble" se refiere a una solubilidad acuosa que varía de aproximadamente 1/30 a aproximadamente 1/100 (mg/ml); "ligeramente soluble" se refiere a una solubilidad acuosa que varía de aproximadamente 1/100 a aproximadamente 1/1.000 (mg/ml); "muy ligeramente soluble" se refiere a una solubilidad acuosa que varía de aproximadamente 1/1.000 a 1/10.000 (mg/ml); y "prácticamente

insoluble o insoluble" se refiere a una solubilidad acuosa que es 1/10.000 (mg/ml) o menos. La frase "estatina poco soluble en agua" también incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómeros, de una estatina poco soluble en agua. Las estatinas poco solubles en agua incluyen, por ejemplo, simvastatina, lovastatina, atorvastatina y rosuvastatina, derivados y estereoisómeros de las mismas, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0050] Debido a su gran tamaño molecular, otras estatinas son poco permeables por difusión a través de membranas lipídicas. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "estatina de gran peso molecular" se refiere a cualquier estatina con un peso molecular de más de aproximadamente 475 Daltons. Por ejemplo, las estatinas de gran peso molecular incluyen estatinas con pesos moleculares de más de aproximadamente 475, más de aproximadamente 500, más de aproximadamente 600, más de aproximadamente 700, más de aproximadamente 800, más de aproximadamente 900, o más de aproximadamente 1.000 Daltons. La frase "estatina de gran peso molecular" también incluye cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables, y cualquier estereoisómero, de una estatina de gran de peso molecular. Ejemplos de estatinas de gran peso molecular incluyen atorvastatina y rosuvastatina, derivados y estereoisómeros de las mismas, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0051] Un experto en la materia entenderá que las características y propiedades de las estatinas descritas anteriormente no son mutuamente excluyentes y que una estatina determinada puede tener una o más de estas propiedades. Por ejemplo, tal como se usa en el presente documento, el término "estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido," se refiere a una estatina que tiene las características de una estatina estable en ácido (tal como se describió anteriormente) y es también una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores (tal como se describió anteriormente). Del mismo modo, tal como se usa en el presente documento, el término "estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua," se refiere a estatinas que tienen las características de una estatina poco soluble en agua (tal como se describió anteriormente), además de ser una estatina transportada mediante el transporte mediado por portadores. Además, por ejemplo, tal como se usa en el presente documento, el término "estatina transportada mediante el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular," se refiere a una estatina que es una estatina de gran peso molecular (tal como se describió anteriormente), además de ser una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores. Ejemplos de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, poco solubles en agua y estables en ácido, incluyen la atorvastatina y la rosuvastatina, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus estereoisómeros.

[0052] Existe la necesidad en la técnica de formulaciones de liberación modificada que liberan estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores que son estables en medio ácido, poco solubles en agua, y/o tienen grandes pesos moleculares a velocidades que no saturan la velocidad de captación en el intestino delgado y posteriormente en el hígado. La disposición de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores a tales velocidades maximiza su absorción específica hepática y de este modo concentra las estatinas en el hígado. La concentración de las estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores en el hígado limita posteriormente su exposición sistémica, dando lugar a una mejora de los perfiles de seguridad y tolerabilidad. Tal como se usa en el presente documento, el término "biodisponibilidad hepática" significa la cantidad de fármaco que se absorbe en el hepatocito.

[0053] Tal como se usa en el presente documento, la frase formulación o forma de dosificación de "liberación modificada" incluye una preparación farmacéutica que consigue una liberación deseada del fármaco a partir de la formulación. Por ejemplo, una formulación de liberación modificada puede extender la influencia o efecto de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto activo en un paciente. Además de mantener los niveles terapéuticos del compuesto activo, una formulación de liberación modificada puede diseñarse también para retrasar la liberación del compuesto activo durante un período especificado.

[0054] El método *in vitro*, usos y formulaciones de la presente invención pueden usarse con otros fármacos que son de utilidad terapéutica en la reducción de los niveles de lípidos. Estos fármacos incluyen otros inhibidores de la HMGCoA reductasa, tales como pravastatina, fluvastatina, simvastatina, o lovastatina; fibratos, tales como gemfibrozil; modificadores de la absorción de colesterol, tales como ezetimiba; resinas de unión al ácido bílico, tales como colestipol y colestiramina; y/u otros agentes, tales como los aceites de pescado, ácido nicotínico, y probucol. Las formulaciones de la presente invención, cuando se administran conjuntamente con otros agentes reductores de lípidos, se pueden utilizar para reducir los efectos secundarios limitantes que se pueden observar cuando las formulaciones de liberación de estatinas convencionales son coadministradas con otros agentes que reducen los niveles de lípidos.

Estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores

[0055] Un aspecto de la presente invención se refiere a composiciones (tal como se definen en las reivindicaciones) que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores (o un estereoisómero de la misma), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y su uso. Tal como se usa en el presente documento, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye la cantidad de estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores (o estereoisómeros de la misma),

o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, que por sí solos y/o en combinación con otros fármacos, proporciona un beneficio en la prevención, tratamiento y/o control de una o más afecciones o enfermedades que están asociadas con niveles altos de colesterol y/o niveles altos de lípidos o, de otra manera, pueden beneficiarse de una disminución en los niveles de lípidos o los niveles de colesterol en sangre. Dichas afecciones o enfermedades incluyen, pero sin limitación, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, infarto de miocardio, aterosclerosis, apoplejía, isquemia, aterosclerosis coronaria, muerte coronaria, y/o mortalidad cardiovascular. Dichas una o más enfermedades que pueden ser tratarse, controlarse, y/o prevenirse mediante las formulaciones y/o usos de la presente invención también incluyen enfermedades cardiovasculares que no son secundarias a la hipercolesterolemia.

[0056] En una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores es la cantidad requerida para inhibir o reducir la actividad de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa hepática.

[0057] Las composiciones se pueden diseñar para aumentar y/u optimizar la absorción específica del hígado de las estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores desde el intestino, limitando así la exposición sistémica a las estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores y reduciendo al menos un efecto secundario no deseado que resulta de esta exposición, por ejemplo, cuando se administra una formulación de liberación convencional transportada utilizando el transporte mediado por portadores. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "formulación de liberación convencional" significa una formulación que, cuando se prueba en un baño de disolución USP en tampón de pH 6,8, libera más de aproximadamente el 80% de su contenido de estatinas en menos de aproximadamente 1 hora. Tal como se usa en el presente documento, el término "formulación de liberación retardada convencional" significa una formulación que (cuando se prueba en un baño de disolución USP en tampón de pH 6,8), después de una exposición a un medio ácido durante 2 horas, libera más de aproximadamente el 70% de su contenido de estatinas en menos de aproximadamente 1 hora. La reducción de los efectos secundarios no deseados se logra mediante la liberación de al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores al hígado de una manera que proporciona un efecto reductor del colesterol para el sujeto que recibe el fármaco, sin inhibir significativamente la síntesis sistémica de ubiquinona. En particular, la liberación de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores de las composiciones de la presente invención se dirige al intestino delgado superior (el sitio principal de absorción), a una velocidad diseñada para evitar la saturación del aparato de absorción intestinal.

[0058] Las composiciones de la presente invención también pueden lograr una velocidad de absorción más lenta que las formulaciones de liberación convencionales, lo que mejora la liberación al hígado, de manera que la velocidad de liberación es más consistente con la velocidad de captación en los hepatocitos. Esto puede maximizar la captación de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores y maximizar la extracción posterior por el hígado, proporcionando un efecto de ahorro de dosis y reduciendo significativamente la cantidad de estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores desviada a la circulación sistémica. Aunque no se desea estar ligado por ninguna teoría en particular, las composiciones de la presente invención pueden evitar el desarrollo de la miopatía asociada con el agotamiento indeseable de la ubiquinona en tejidos periféricos.

[0059] La optimización de la absorción hepática también permite utilizar menos estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores en las composiciones de la presente invención, con respecto a las cantidades requeridas en las formas convencionales de estos fármacos. Debido a la liberación más eficiente de las estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores conseguida por las presentes composiciones, es posible disminuir la cantidad de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores incluida en estas composiciones. Por ejemplo, en composiciones de atorvastatina y rosuvastatina, es posible disminuir la cantidad de atorvastatina o rosuvastatina incluidas en aproximadamente del 10% a aproximadamente el 90%, o en aproximadamente del 10% a aproximadamente el 80%, o en aproximadamente del 10% a aproximadamente el 70%, o en aproximadamente del 20% a aproximadamente el 70%, o en aproximadamente del 20% a aproximadamente el 60%, o en aproximadamente del 25% a aproximadamente el 50%, con relación a una formulación de liberación convencional del fármaco. En una realización, la cantidad de atorvastatina en la composición de la presente invención puede reducirse a aproximadamente el 25%, en relación con una dosis de LIPITOR[®]. En otra realización, la cantidad de rosuvastatina en la composición de la presente invención puede reducirse a aproximadamente el 25%, en relación con una dosis de CRESTOR[®].

[0060] Las formulaciones de liberación modificada de la presente invención también proporcionan ventajas en que se pueden usar dosis equivalentes, o superiores, de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores, con una mejor eficacia y/o menos efectos secundarios observados. Por ejemplo, las formulaciones de atorvastatina de la presente invención pueden incluir, por ejemplo, de 100% a 200% de la cantidad de atorvastatina en formulaciones de liberación convencionales. Aún más, por ejemplo, las formulaciones de rosuvastatina de la presente invención pueden incluir, por ejemplo, de 100% a 200% de la cantidad de rosuvastatina en formulaciones de liberación convencionales. Sin embargo, incluso con estas dosis más altas, las formulaciones de la presente invención consiguen una mejor eficacia y menos efectos secundarios.

[0061] Las composiciones de la presente invención son adecuadas para utilizar en el tratamiento y/o prevención de

afecciones o enfermedades que son beneficiosas mediante la disminución de los niveles de lípidos y/o colesterol en el cuerpo. Dichas afecciones incluyen las que se tratan y/o previenen habitualmente con las composiciones convencionales de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores, tales como episodios coronarios en pacientes hipercolesterolémicos que no presentan la enfermedad cardíaca coronaria de forma clínicamente evidente, y episodios coronarios en pacientes hipercolesterolémicos que presentan la enfermedad de la arteria coronaria de forma clínicamente evidente. Las presentes composiciones también se pueden usar como un tratamiento adyuvante (con restricciones en la dieta y ejercicio) para reducir los niveles de colesterol total elevado (C-total), las lipoproteínas de baja densidad-colesterol (LDL-C), la apolipoproteína B (Apo B) y triglicéridos (TG), y para aumentar los niveles de lipoproteína de alta densidad-colesterol (HDL-C) en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta (Fredrickson Tipo IIa y IIb), niveles elevados de triglicéridos en suero (Fredrickson tipo IV), y disbetalipoproteinemia primaria (Fredrickson Tipo III), en pacientes que no responden adecuadamente a las restricciones en la dieta. Las presentes composiciones y métodos también pueden usarse para tratar, controlar, y/o prevenir una o más enfermedades cardiovasculares que no son secundarias a la hipercolesterolemia.

15 **Estatinas estables en ácido**

[0062] La presente memoria describe formulaciones de liberación modificada que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores estable en ácido, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y métodos para su uso, cuando la formulación no da como resultado una liberación retardada durante el paso desde el estómago hasta el intestino. Opcionalmente, en las formulaciones de dichas estatinas, se retrasa la liberación de estatinas hasta que el fármaco ha pasado desde el estómago hasta el intestino. Debido a que las estatinas usadas en las composiciones son estables en condiciones ácidas, las composiciones no requieren un recubrimiento protector para evitar la conversión de la estatina en el estómago en metabolitos antes de la absorción en el intestino. Aunque no es necesario, dichos recubrimientos protectores, sin embargo, se pueden usar si se desea una liberación retardada. La opción de usar o no usar un recubrimiento protector es deseable porque permite un mayor grado de flexibilidad en el diseño de formulaciones de liberación modificada que liberan la estatina a la velocidad deseada. De este modo, cuando se administra a un paciente, las composiciones pueden retrasar o no la liberación de cantidades sustanciales de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores, estables en ácido, hasta que la composición ha pasado del estómago al intestino.

[0063] Las composiciones se pueden diseñar para aumentar y/u optimizar la absorción específica del hígado de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores, estables en ácido, desde el intestino, limitando así su exposición sistémica y reduciendo al menos un efecto secundario no deseado que resulta de esta exposición, por ejemplo, cuando se administra una formulación de liberación convencional transportada utilizando el transporte mediado por portadores. La reducción de los efectos secundarios no deseados se logra mediante la liberación de al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, al hígado de una manera que proporciona un efecto reductor del colesterol para el sujeto que recibe el fármaco, sin inhibir significativamente la síntesis sistémica de ubiquinona. En particular, la liberación de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores, estables en ácido, de las composiciones se dirige al intestino delgado superior (el sitio principal de absorción), a una velocidad diseñada para evitar la saturación del aparato de absorción intestinal.

45 **Estatinas poco solubles en agua**

[0064] La memoria describe formulaciones de liberación modificada que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y métodos para su uso, en las que se ha mejorado la solubilidad de la estatina. El aumento de la solubilidad de una estatina poco soluble puede aumentar la velocidad de captación en el lumen del intestino. Este aumento en la captación, sin embargo, debe diseñarse de modo que los niveles plasmáticos de la estatina absorbida no saturan la velocidad de captación posterior en el hígado.

[0065] La mejora de la solubilidad de una estatina poco soluble en agua se puede lograr utilizando varios métodos. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "método que mejora la solubilidad" se refiere a cualquier método que, cuando se usa como parte de la formulación, mejora la solubilidad de una estatina poco soluble en agua en al menos un nivel de solubilidad tal como se define en la Farmacopea de los EE.UU. (2002). Por ejemplo, en una realización, se mejora la solubilidad de "ligeramente soluble" a "moderadamente soluble". En otra realización, la solubilidad mejora de "muy ligeramente soluble" a "ligeramente soluble". En una realización adicional, la solubilidad mejoró de "prácticamente insoluble o insoluble" a "muy ligeramente soluble".

[0066] En una realización, la solubilidad de la estatina poco soluble en agua puede mejorarse mediante micronización. Esto se consigue mediante técnicas de micronización convencionales conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, molienda por chorro, molienda por chorro de aire, molienda por impacto, molienda con medios (acuoso o disolvente), molienda de bolas, molienda de martillos, o moliendo de lecho fluido. En una realización, aproximadamente el 90% de las partículas de fármaco tienen un tamaño inferior a aproximadamente 20 micras. En otra realización, aproximadamente el 50% de las partículas de fármaco no tienen más de

aproximadamente 10 micras de tamaño. En algunas realizaciones, las partículas de la estatina poco solubles en agua se preparan con un tamaño incluso más pequeño, por ejemplo, submicras.

[0067] Además, se pueden incluir excipientes en la formulación para mejorar la solubilidad/disolución de los fármacos poco solubles en agua. Por ejemplo, se pueden incluir en la formulación tensioactivos, detergentes, o cualquier otro agente que mejore la disolución de las estatinas. Dichos tensioactivos incluyen, pero sin limitación, lauril sulfato de sodio. Las formulaciones también contemplan la incorporación de excipientes adecuados para mantener la integridad de las partículas del principio activo.

10 **Estatinas de gran peso molecular**

[0068] La presente invención también se refiere a formulaciones de liberación modificada, tal como se definen en las reivindicaciones, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portador de gran peso molecular, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y su uso, en las que se mejora la permeabilidad a través de la membrana de la estatina de gran peso molecular mediante la adición de un agente potenciador. Dichas formulaciones en las que se mejora la permeabilidad de la estatina de gran peso molecular pueden aumentar su biodisponibilidad general. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "potenciador de la permeabilidad a través de la membrana" se refiere a cualquier agente que mejora la permeabilidad a través de la membrana de una estatina de gran peso molecular. Se pueden utilizar varias estrategias para lograr un aumento de la permeabilidad intestinal para estatinas que tienen características de poca permeabilidad debido a su gran tamaño molecular. Por ejemplo, se pueden utilizar con éxito agentes potenciadores de la permeación para producir una alteración transitoria y reversible de la permeabilidad gastrointestinal. Esta estrategia se puede utilizar para aumentar la absorción intestinal de estatinas de gran peso molecular. Aunque la captación intestinal se puede aumentar de esta manera, las velocidades de captación intestinal que posteriormente saturan la velocidad de captación en el hígado deben evitarse a fin de minimizar la biodisponibilidad sistémica de la estatina.

[0069] Los agentes potenciadores que se pueden utilizar para aumentar la captación intestinal incluyen, pero sin limitación, ácidos grasos de cadena media, tales como ácidos grasos de seis carbonos a veinte carbonos, y en particular las formas de ocho y diez carbonos, tales como caprato de sodio. Dichos agentes incluyen, pero sin limitación, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos y alcoholes grasos. Dichos compuestos pueden ser hidrófobos o tener una solubilidad en agua limitada, y los compuestos pueden tener un peso molecular desde aproximadamente 150 hasta aproximadamente 300 Daltons. Los alcoholes grasos incluyen, pero sin limitación, alcohol estearílico, y alcohol oleílico. Los ácidos grasos incluyen, pero sin limitación, ácido oleico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido cáprico, monoglicéridos, diglicéridos, acilcolinas, ácidos caprílico, acilcarnitinas, caprato sódico y ácido palmitoleico. También se pueden utilizar ésteres de ácido graso que contienen más de 10 a 12 átomos de carbono. Ejemplos de ésteres de ácidos grasos incluyen, pero sin limitación, miristato de isopropilo y ésteres de metilo y etilo de ácido oleico y láurico.

[0070] También se pueden utilizar potenciadores iónicos. Los ejemplos de potenciadores iónicos que se pueden usar incluyen, pero sin limitación, lauril sulfato de sodio, laurato de sodio, polioxietileno 20-cetiléter, laureth-9, dodecilsulfato de sodio, y dioctilsulfosuccinato de sodio.

[0071] También se pueden utilizar sales biliares. Ejemplos de sales biliares que se pueden usar incluyen, pero sin limitación, glicocolato de sodio, desoxicolato de sodio, taurocolato de sodio, taurodihidrofusidato de sodio, y glicodihidrofusidato de sodio.

[0072] Se pueden utilizar agentes quelantes. Ejemplos de agentes quelantes que se pueden utilizar incluyen, pero sin limitación, ácido etilendiamina tetraacético (EDTA), ácido cítrico y salicilatos.

[0073] Otro grupo de potenciadores incluye alcoholes de bajo peso molecular. Dichos alcoholes pueden tener un peso molecular de menos de aproximadamente 200 Daltons, o menos de aproximadamente 150 Daltons, o menos de aproximadamente 100 Daltons. También pueden ser hidrófilos, tener más de aproximadamente 2% en peso, aproximadamente 5% en peso, o aproximadamente 10% en peso de solubilidad en agua a temperatura ambiente. Ejemplos de dichos alcoholes incluyen, pero sin limitación, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, alcohol bencílico, glicerina, polietilenglicol, propanodiol, y propilenglicol.

[0074] También se pueden utilizar sulfóxidos. Los ejemplos de sulfóxidos incluyen, pero sin limitación, dimetilsulfóxido y decmtilsulfóxido.

[0075] Otros potenciadores que se pueden usar incluyen urea y sus derivados, ureas cíclicas insaturadas, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona, ciclodextrina, derivados de enamina, terpenos, liposomas, acilcarnitinas, colinas, péptidos (incluyendo secuencias de poliarginina o secuencias ricas en arginina), peptidomiméticos, ftalato de dietilhexilo, miristato de octildodecilo, isoestearato de isoestearilo, triglicérido de caprílico/cáprico, oleato de glicerilo y diversos aceites (tales como gaulteria o eucaliptol).

[0076] Otros ejemplos de potenciadores adecuados para el uso en la presente invención se proporcionan en Santus et al. (1993) Journal of Controlled Release 25: 1, y Remington, ambos se incorporan por referencia en el presente documento para su discusión de potenciadores.

5 [0077] Las composiciones se pueden diseñar para aumentar y/u optimizar la absorción específica del hígado de las estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, desde el intestino, limitando así su exposición sistémica y reduciendo al menos un efecto secundario no deseado que resulta de esta exposición, por ejemplo, cuando se administra una formulación convencional de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular,. La reducción de los efectos secundarios no deseados se logra mediante la liberación de al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, al hígado de una manera que proporciona un efecto reductor del colesterol para el sujeto que recibe el fármaco, sin inhibir significativamente la síntesis sistémica de ubiquinona. En particular, la liberación de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, de las composiciones de la presente invención se dirige al intestino delgado superior (el sitio principal de absorción), a una velocidad diseñada para evitar la saturación del aparato de absorción intestinal.

10 [0078] Las composiciones de la presente invención también pueden lograr una velocidad de absorción más lenta que las formulaciones de liberación convencionales, lo que mejora la liberación al hígado, de manera que la velocidad de liberación es más consistente con la velocidad de captación en los hepatocitos. Esto puede maximizar la captación de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, y maximizar la extracción posterior por el hígado, proporcionando un efecto de ahorro de dosis y reduciendo significativamente la cantidad de estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, desviada a la circulación sistémica. Aunque no se desea estar ligado por ninguna teoría en particular, las composiciones de la presente invención pueden evitar el desarrollo de la miopatía asociada con el agotamiento indeseable de la ubiquinona en tejidos periféricos.

15 [0079] La optimización de la absorción en el hígado también permite utilizar menos estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, en las composiciones de la presente invención, con respecto a las cantidades requeridas en las formas convencionales de estos fármacos. Debido a la liberación más eficiente de las estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, conseguida por las presentes composiciones, es posible disminuir la cantidad de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, incluida en estas composiciones. Por ejemplo, en composiciones de atorvastatina y rosuvastatina, es posible disminuir la cantidad de atorvastatina o rosuvastatina incluidas en aproximadamente del 10% a aproximadamente el 90%, o en aproximadamente del 10% a aproximadamente el 80%, o en aproximadamente del 10% a aproximadamente el 70%, o en aproximadamente del 20% a aproximadamente el 70%, o en aproximadamente del 20% a aproximadamente el 60%, o en aproximadamente del 25% a aproximadamente el 50%, con relación a una formulación de liberación convencional del fármaco. En una realización, la cantidad de atorvastatina en la composición de la presente invención puede reducirse en aproximadamente el 25%, en relación con una dosis de LIPITOR®. En otra realización, la cantidad de rosuvastatina en la composición de la presente invención puede reducirse en aproximadamente el 25%, en relación con una dosis de CRESTOR®.

20 [0080] Las formulaciones de liberación modificada de la presente invención también proporcionan ventajas en que se pueden usar dosis equivalentes, o superiores, de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, con una mejor eficacia y/o menos efectos secundarios observados. Por ejemplo, las formulaciones de atorvastatina de la presente invención pueden incluir, por ejemplo, de 100% a 200% de la cantidad de atorvastatina en formulaciones de liberación convencionales. Aún más, por ejemplo, las formulaciones de rosuvastatina de la presente invención pueden incluir, por ejemplo, de 100% a 200% de la cantidad de rosuvastatina en formulaciones de liberación convencionales. Sin embargo, incluso con estas dosis más altas, las formulaciones de la presente invención consiguen una mejor eficacia y menos efectos secundarios.

25 [0081] Las composiciones de la presente invención son adecuadas para utilizar en el tratamiento y/o prevención de afecciones o enfermedades que son beneficiosas mediante la disminución de los niveles de lípidos y/o colesterol en el cuerpo. Dichas afecciones incluyen las que se tratan y/o previenen habitualmente con las composiciones convencionales de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, tales como episodios coronarios en pacientes hipercolesterolémicos que no presentan la enfermedad cardíaca coronaria de forma clínicamente evidente, y episodios coronarios en pacientes hipercolesterolémicos que presentan la enfermedad de la arteria coronaria de forma clínicamente evidente. Las presentes composiciones también se pueden usar como un tratamiento adyuvante (con restricciones en la dieta y ejercicio) para reducir los niveles de colesterol total elevado (C-total), LDL-C, la apolipoproteína B (Apo B) y triglicéridos (TG), y para aumentar los niveles de HDL-C en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta (Fredrickson Tipo IIa y IIb), niveles elevados de triglicéridos en suero (Fredrickson tipo IV), y disbetalipoproteinemia primaria (Fredrickson Tipo III), en pacientes que no responden adecuadamente a las restricciones en la dieta. Las presentes composiciones también pueden usarse para tratar, controlar, y/o prevenir una o más enfermedades cardiovasculares que no son secundarias a la hipercolesterolemia.

[0082] Las composiciones de la presente invención se formulan en una forma de dosificación que modifica la liberación de las estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores, tal como se define en las reivindicaciones. Ejemplos de formulaciones de liberación modificada descritas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, sistemas de matrices, bombas osmóticas, y formas de dosificación controladas por membrana. Estas formulaciones pueden ser composiciones de una sola unidad o de múltiples unidades. Las formulaciones de la presente invención comprenden al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, que tiene un peso molecular grande superior a 475 kDa, tal como, por ejemplo, atorvastatina y rosuvastatina, derivados o estereoisómeros de la misma, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma. Cada uno de estos tipos de formas de dosificación se describen brevemente a continuación. Una discusión más detallada de estas formas también se puede encontrar en, por ejemplo, The Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, DL Wise (ed.), Marcel Dekker, Inc., Nueva York (2000); y también en Treatise on Controlled Drug Delivery: Fundamentals, Optimization and Applications, A. Kydonieus (ed.), Marcel Dekker, Inc., Nueva York, (1992), los contenidos más relevantes de cada uno de los cuales se incorporan aquí como referencia para este propósito.

15 **Formas de dosificación basadas en matrices**

[0083] Las formulaciones de liberación modificada de la presente invención se proporcionan como formas de dosificación basadas en matrices, tal como se define en las reivindicaciones. Las formulaciones de matriz, según la presente invención, pueden incluir polímeros, por ejemplo, hidrófilos, por ejemplo, solubles en agua, y/o hidrófobos, por ejemplo, insolubles en agua. Las formulaciones de matriz de la presente invención se preparan con un recubrimiento funcional, tal como se define en las reivindicaciones, que puede ser entérica, por ejemplo, mostrando una solubilidad dependiente del pH, o no entérica, por ejemplo, mostrando una solubilidad independiente del pH.

[0084] Las formulaciones de matriz de la presente invención se pueden preparar mediante el uso de, por ejemplo, compresión directa o granulación en húmedo. Un recubrimiento funcional, tal como se indicó anteriormente, se puede aplicar a continuación según la presente invención. Además, se puede aplicar una barrera o recubrimiento sellante sobre un núcleo de comprimido de matriz antes de la aplicación de un recubrimiento funcional. La barrera o recubrimiento sellante puede servir con el propósito de separar un principio activo de un recubrimiento funcional, que puede interactuar con el principio activo, o puede evitar que la humedad entre en contacto con el principio activo. Los detalles de las barreras y los selladores se proporcionan a continuación.

[0085] En una forma de dosificación basada en matriz, según la presente invención, la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables opcionales se dispersan dentro de una matriz polimérica, que comprende habitualmente uno o más polímeros solubles en agua y/o uno o más polímeros insolubles en agua. El fármaco puede liberarse de la forma de dosificación por difusión y/o erosión. Dichos sistemas de matrices se describen con detalle por Wise y Kydonieus, supra.

[0086] Los polímeros solubles en agua adecuados incluyen, pero sin limitación, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o polietilenglicol, y/o mezclas de los mismos.

[0087] Los polímeros insolubles en agua adecuados incluyen, pero sin limitación, etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato propionato de celulosa, butirato acetato de celulosa, ftalato acetato de celulosa, triacetato de celulosa, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo), poli(etileno), poli(etileno) de baja densidad, poli(etileno) de alta densidad, poli(óxido de etileno), poli(tereftalato de etileno), poli(vinil isobutil éter), poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo), o poliuretano, y/o mezclas de los mismos.

[0088] Tal como se usa en el presente documento, el término "excipientes farmacéuticamente aceptables" incluye ingredientes que son compatibles con los otros ingredientes en una formulación farmacéutica, en particular, los principios activos, y no son perjudiciales para el paciente cuando se administran en cantidades aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero sin limitación, vehículos, tales como citrato de sodio y fosfato dicálcico; cargas o extensores, tales como estearatos, sílices, yeso, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, talco y ácido silícico; aglutinantes, tales como hidroxipropil metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como agar, carbonato de calcio, almidón de patata y tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, EXPLOTABT™, crospovidona, y carbonato de sodio; agentes retardantes de la solución, tales como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, y lauril sulfato sódico; estabilizadores, tales como ácido fumárico; agentes colorantes; agentes tamponantes; agentes dispersantes; conservantes; ácidos orgánicos; y bases orgánicas. Los excipientes mencionados anteriormente se proporcionan únicamente como ejemplos y no pretenden incluir todas las opciones posibles. Adicionalmente, muchos excipientes pueden tener más

de un papel o función, o pueden clasificarse en más de un grupo. Dichas clasificaciones son únicamente descriptivas, y no pretenden limitar cualquier uso de un excipiente particular.

[0089] En una realización, una forma de dosificación basada en matrices comprende atorvastatina; al menos un diluyente, tal como lactosa o celulosa microcristalina (AVICEL™); al menos un polímero de liberación controlada, tal como METHOCEL™ o polivinilpirrolidona; un potenciador de la permeabilidad, tal como caprato de sodio; un deslizante, tal como dióxido de silicio coloidal; un lubricante, tal como el estearato de magnesio; y un tensioactivo, tal como laurilsulfato de sodio. Esta composición se comprime en una matriz polimérica que comprende al menos un polímero soluble en agua, tal como hidroxipropilmetilcelulosa.

[0090] Las cantidades y tipos de polímeros, y la relación de polímeros solubles en agua con respecto a polímeros insolubles en agua en las formulaciones de la invención se seleccionan generalmente para conseguir un perfil de liberación deseado de al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, tal como se describe a continuación. Por ejemplo, mediante el aumento de la cantidad de polímero insoluble en agua con respecto a la cantidad de polímero soluble en agua, puede retrasarse o ralentizarse la liberación del fármaco. Esto es debido, en parte, a un aumento de la impermeabilidad de la matriz polimérica, y, en algunos casos, a una disminución de la velocidad de erosión durante el tránsito a través del tracto GI.

Formas de dosificación con bomba osmótica

[0091] Las formulaciones de liberación modificada se pueden proporcionar alternativamente como formas de dosificación con bomba osmótica. En una forma de dosificación con bomba osmótica, un núcleo que contiene la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores y opcionalmente uno o más excipientes osmóticos están habitualmente recubiertos por una membrana selectivamente permeable que tiene al menos un orificio. La membrana selectivamente permeable es generalmente permeable al agua, pero impermeable al fármaco. Cuando se expone el sistema a los fluidos corporales, el agua penetra a través de la membrana selectivamente permeable hacia el núcleo que contiene el fármaco y los excipientes osmóticos opcionales. La presión osmótica aumenta dentro de la forma de dosificación. Por consiguiente, el fármaco se libera a través del orificio u orificios en un intento de igualar la presión osmótica a través de la membrana selectivamente permeable.

[0092] En bombas más complejas, la forma de dosificación puede contener dos compartimientos internos en el núcleo. El primer compartimiento contiene el fármaco y el segundo compartimiento puede contener un polímero, que se hincha en contacto con el fluido acuoso. Después de la ingestión, este polímero se hincha en el compartimiento que contiene el fármaco, disminuyendo el volumen ocupado por el fármaco, liberando de este modo el fármaco desde el dispositivo a una velocidad controlada durante un período prolongado de tiempo. Dichas formas de dosificación se usan a menudo cuando se desea un perfil de liberación de orden cero.

[0093] Las bombas osmóticas son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nos. 4.088.864, 4.200.098, y 5.573.776, describen bombas osmóticas y métodos para su fabricación. Las bombas osmóticas pueden formarse mediante la compresión de un comprimido de un fármaco osmóticamente activo, o un fármaco osmóticamente inactivo en combinación con un agente osmóticamente activo, y a continuación el recubrimiento del comprimido con una membrana selectivamente permeable que es permeable a un fluido de base acuosa exterior pero impermeable al fármaco y/o al agente osmótico.

[0094] Se pueden perforar uno o más orificios de liberación a través de la pared de la membrana selectivamente permeable. Alternativamente, se pueden formar uno o más orificios en la pared mediante la incorporación de materiales formadores de poros lixiviables en la pared. En funcionamiento, el fluido de base acuosa exterior se embebe a través de la pared de la membrana selectivamente permeable y contacta con el fármaco para formar una solución o suspensión del fármaco. A continuación, la solución o suspensión del fármaco se bombea fuera a través del orificio a medida que el fluido fresco se embebe a través de la membrana selectivamente permeable.

[0095] Los materiales habituales para la membrana permeable selectivamente incluyen polímeros selectivamente permeables conocidos en la técnica por ser útiles en la ósmosis y membranas de ósmosis inversa, tales como acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de beta glucano, acetaldehído, acetato de dimetilo, carbamato de etilo de acetato de celulosa, poliamidas, poliuretanos, poliestirenos sulfonados, acetato ftalato de celulosa, carbamato de metilo de acetato de celulosa, acetato succinato de celulosa, aminoacetato de dimetilo de acetato de celulosa, carbamato de etilo de acetato de celulosa, acetato cloroacetato de celulosa, dipalmitato de celulosa, dioctanoato de celulosa, dicaprilato de celulosa, dipentanlato de celulosa, acetato valerato de celulosa, acetato succinato de celulosa, propionato succinato de celulosa, metil celulosa, acetato p-tolueno sulfonato de celulosa, acetato butirato de celulosa, derivados de poliestireno ligeramente reticulados, poli(estireno sulfonato de sodio) reticulado, poli(cloruro de vinilbenciltrimetilamonio), y/o mezclas de los mismos.

[0096] Los agentes osmóticos que pueden usarse en la bomba son habitualmente solubles en el fluido que entra en el dispositivo después de la administración, dando lugar a un gradiente de presión osmótica a través de la pared selectivamente permeable contra el fluido exterior. Los agentes osmóticos adecuados incluyen, pero sin limitación,

sulfato de magnesio, sulfato de calcio, cloruro de magnesio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, carbonato de sodio, sulfato de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio, sulfato sódico, d-manitol, urea, sorbitol, inositol, rafinosa, sacarosa, glucosa, polímeros hidrófilos, tales como polímeros de celulosa, y/o mezclas de los mismos.

5
 [0097] Tal como se describió anteriormente, la forma de dosificación con bomba osmótica puede contener un segundo compartimiento que contiene un polímero hinchable. Los polímeros hinchables adecuados normalmente interaccionan con agua y/o fluidos biológicos acuosos, lo que hace que se hinchen o expandan hasta un estado de equilibrio. Los polímeros aceptables presentan la capacidad de hincharse en agua y/o fluidos biológicos acuosos, reteniendo una parte significativa de dichos fluidos embebidos dentro de su estructura polimérica, a fin de aumentar la presión hidrostática dentro de la forma de dosificación. Los polímeros pueden hincharse o expandirse hasta un grado muy elevado, normalmente mostrando un aumento de volumen de 2 a 50 veces. Los polímeros pueden ser no reticulados o reticulados. En una realización, los polímeros hinchables son polímeros hidrófilos. Los polímeros adecuados incluyen, pero sin limitación, poli(metacrilato de hidroxialquilo) que tiene un peso molecular de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 5.000.000; kappa-carragenano; polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 360.000; hidrogeles aniónicos y catiónicos; complejos de polielectrolitos; poli (alcohol vinílico) que tiene bajas cantidades de acetato, reticulado con glicolal, formaldehído, o glutaraldehído, y que tiene un grado de polimerización de aproximadamente 200 a aproximadamente 30.000; una mezcla que incluye metilcelulosa, agar reticulado y carboximetilcelulosa; un copolímero hinchable en agua, insoluble en agua, producido formando una dispersión de anhídrido maleico finamente dividido con estireno, etileno, propileno, butileno, o isobutileno; polímeros hinchables en agua de N-vinil lactamas; y/o mezclas de cualquiera de los anteriores.

25
 [0098] El término "orificio", tal como se usa en el presente documento, comprende medios y métodos adecuados para liberar el fármaco desde la forma de dosificación. La expresión incluye una o más aberturas u orificios que han sido perforados a través de la membrana selectivamente permeable mediante procedimientos mecánicos. Alternativamente, puede formarse un orificio mediante la incorporación de un elemento erosionable, tal como un tapón de gelatina, en la membrana selectivamente permeable. En dichos casos, los poros de la membrana selectivamente permeable forman una "vía de paso" para el paso del fármaco. Dichas formulaciones de "vías de paso" se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos Nos. 3.845.770 y 3.916.899.

35
 [0099] Las bombas osmóticas pueden fabricarse mediante técnicas conocidas en el sector. Por ejemplo, el fármaco y otros ingredientes pueden molerse juntos y prensarse en un sólido que tiene las dimensiones deseadas (por ejemplo, correspondientes al primer compartimiento). A continuación, se forma el polímero hinchable, se pone en contacto con el fármaco, y ambos se rodean con el agente selectivamente permeable. Si se desea, el componente fármaco y el componente polímero pueden prensarse juntos antes de aplicar la membrana selectivamente permeable. La membrana permeable selectivamente puede aplicarse mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, mediante moldeo, pulverización o inmersión.

40 **Formas de dosificación controladas por membrana**

45
 [0100] Las formulaciones de liberación modificada también se pueden proporcionar como formulaciones controlada por membrana. Formulaciones controlada por membrana se pueden fabricar mediante la preparación de un núcleo de liberación rápida, que puede ser de tipo monolítico (por ejemplo, comprimido) o con múltiples unidades (por ejemplo, pellets) y el recubrimiento del núcleo con una membrana. El núcleo controlado por membrana a continuación puede recubrirse adicionalmente con un recubrimiento funcional. Entre el núcleo controlado por membrana y el recubrimiento funcional, se pueden aplicar una barrera o un sellador. La barrera o sellador pueden disponerse, alternativamente, o adicionalmente, entre el núcleo de liberación rápida y el recubrimiento de membrana. Los detalles de las formas de dosificación controlada por membrana se proporcionan a continuación.

50
 [0101] En una realización, las estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores se disponen en formulaciones controlada por membrana de multipartículas. Las estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores pueden formarse en un núcleo activo aplicando el fármaco a una semilla única que tiene un diámetro promedio en el intervalo de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 1,1 mm o de aproximadamente 0,85 a aproximadamente 1,00 mm. La estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores puede aplicarse con o sin excipientes adicionales sobre los núcleos inertes, y puede pulverizarse a partir de una solución o suspensión usando un recubridor de lecho fluidizado (por ejemplo, recubrimiento Wurster) o un sistema de recubrimiento en bombo. Alternativamente, las estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores pueden aplicarse como un polvo sobre los núcleos inertes usando un aglutinante para unir las estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores sobre los núcleos. Los núcleos activos también se pueden formar mediante la extrusión del núcleo con plastificantes adecuados (descritos a continuación) y cualquiera otro agente auxiliar de procesamiento según sea necesario.

65
 [0102] Las formulaciones de liberación modificada de la presente invención comprenden al menos un material polimérico, que se aplica como un recubrimiento de membrana a los núcleos que contienen fármaco. Los polímeros solubles en agua adecuados incluyen, pero sin limitación, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa,

hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o polietilenglicol, y/o mezclas de los mismos.

[0103] Los polímeros insolubles en agua adecuados incluyen, pero sin limitación, etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, triacetato de celulosa, poli (metacrilato de metilo), poli (metacrilato de etilo), poli (metacrilato de butilo), poli (metacrilato de isobutilo), y poli (metacrilato de hexilo), poli (metacrilato de isodecilo), poli (metacrilato de laurilo), poli (metacrilato de fenilo), poli (acrilato de metilo), poli (acrilato de isopropilo), poli (acrilato de isobutilo), poli (acrilato de octadecilo), poli (etileno), poli (etileno) de baja densidad, poli (etileno) de alta densidad, poli (óxido de etileno), poli (tereftalato de etileno), poli (vinil isobutil éter), poli (acetato de vinilo), poli (cloruro de vinilo), o poliuretano, y/o mezclas de los mismos.

[0104] Los polímeros EUDRAGIT™ (disponibles de Rohm Pharma) son sustancias de lacas poliméricas basadas en acrilatos y/o metacrilatos. Un polímero adecuado que es libremente permeable al principio activo y agua es EUDRAGIT™ RL. Un polímero adecuado que es ligeramente permeable al principio activo y agua es EUDRAGIT™ RS. Otros polímeros adecuados que son ligeramente permeables al principio activo y agua, y presentan una permeabilidad dependiente del pH incluyen, pero sin limitación, EUDRAGIT™ L, EUDRAGIT™ S, y Eudragit™ E.

[0105] EUDRAGIT™ RL y RS son resinas acrílicas que comprenden copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos amonio cuaternario. Los grupos amonio están presentes como sales y dan lugar a la permeabilidad de las películas de laca. EUDRAGIT™ RL y RS son libremente permeables (RL) y ligeramente permeables (RS), respectivamente, independientemente del pH. Los polímeros se hinchan en agua y jugos digestivos, de una manera independiente del pH. En el estado hinchado, son permeables al agua y a compuestos activos disueltos.

[0106] EUDRAGIT™ L es un polímero aniónico sintetizado a partir de ácido metacrílico y éster metílico del ácido metacrílico. Es insoluble en ácidos y agua pura. Se vuelve soluble en condiciones neutras a débilmente alcalinas. La permeabilidad de EUDRAGIT™ L es dependiente del pH. Por encima de pH 5,0, el polímero se vuelve cada vez más permeable.

[0107] En una realización que comprende una forma de dosificación controlada por membrana, el material polimérico comprende copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de amonio, o una mezcla de los mismos. Los copolímeros de ácido metacrílico, tales como EUDRAGIT™ S y EUDRAGIT™ L (Rohm Pharma) son particularmente adecuados para su uso en las formulaciones de liberación controlada de la presente invención. Estos polímeros son polímeros gastrorresistentes y enterosolubles. Sus películas de polímero son insolubles en agua pura y ácidos diluidos. Se disuelven a pHs más altos, dependiendo de su contenido de ácido carboxílico. EUDRAGIT™ S y EUDRAGIT™ L pueden utilizarse como componentes individuales en el recubrimiento del polímero o en combinación en cualquier relación. Mediante el uso de una combinación de los polímeros, el material polimérico puede presentar una solubilidad a un pH entre los valores de pH en los que EUDRAGIT™ S y EUDRAGIT™ L son solubles por separado.

[0108] El recubrimiento de membrana puede comprender un material polimérico que comprende una proporción principal (es decir, más de 50% del contenido total de polímero) de uno o más polímeros solubles en agua farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente una proporción menor (es decir, menos del 50% de la contenido total de polímero) de uno o más polímeros insolubles en agua farmacéuticamente aceptables. Alternativamente, el recubrimiento de membrana puede comprender un material polimérico que comprende una proporción principal (es decir, más de 50% del contenido total de polímero) de uno o más polímeros insolubles en agua farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente una proporción menor (es decir, menos de 50% del contenido total de polímero) de uno o más polímeros solubles en agua farmacéuticamente aceptables.

[0109] Los copolímeros de metacrilato de amonio, tales como Eudragit™ RS y Eudragit™ RL (Rohm Pharma), son adecuados para uso en las formulaciones de liberación controlada descritas en el presente documento. Estos polímeros son insolubles en agua pura, ácidos diluidos, soluciones tampón o fluidos digestivos en todo el intervalo de pH fisiológico. Los polímeros se hinchan en agua y fluidos digestivos independientemente del pH. En el estado hinchado son entonces permeables al agua y agentes terapéuticos disueltos. La permeabilidad de los polímeros depende de la relación de grupos acrilato de etilo (EA), metacrilato de metilo (MMA), y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo (TAMCI) en el polímero. Estos polímeros que tienen proporciones EA:MMA:TAMCI de 1:2:0,2 (EUDRAGIT™ RL) son más permeables que aquellos con proporciones de 1:2:0,1 (EUDRAGIT™ RS). Los polímeros de EUDRAGIT™ RL son polímeros insolubles de alta permeabilidad. Los polímeros de EUDRAGIT™ RS son películas insolubles de baja permeabilidad.

[0110] Los copolímeros de metacrilato de amonio se pueden combinar en cualquier proporción deseada. Por ejemplo, se puede utilizar una proporción de EUDRAGIT™ RS:EUDRAGIT™ RL (90:10). Las proporciones pueden además ajustarse para proporcionar un retraso en la liberación del fármaco. Por ejemplo, la proporción de EUDRAGIT™ RS:EUDRAGIT™ RL puede ser de aproximadamente 100:0 a aproximadamente 80:20, de aproximadamente 100:0 a aproximadamente 90:10, o cualquier relación entre ellas. En tales formulaciones, el polímero EUDRAGIT™ RS menos permeable comprendería generalmente la mayoría del material polimérico.

5 [0111] Los copolímeros de metacrilato de amonio se pueden combinar con los copolímeros de ácido metacrílico dentro del material polimérico con el fin de conseguir el retraso deseado en la liberación del fármaco. Pueden utilizarse las proporciones de copolímero de metacrilato de amonio (por ejemplo, EUDRAGIT™ RS) con respecto a copolímero de ácido metacrílico en el intervalo de aproximadamente 99:1 a aproximadamente 20:80. Los dos tipos de polímeros también se pueden combinar en el mismo material polimérico, o proporcionarse como capas separadas que se aplican al núcleo.

10 [0112] Además de los polímeros de EUDRAGIT™ descritos anteriormente, se pueden utilizar un conjunto de otros de dichos copolímeros para controlar la liberación del fármaco. Éstos incluyen copolímeros de ésteres de metacrilato (por ejemplo, EUDRAGIT™ NE 30D). Más información sobre los polímeros de EUDRAGIT™ se puede encontrar en "Chemistry and Application Properties of Polymethacrylate Coating Systems" en Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, ed. James McGinity, Marcel Dekker Inc., Nueva York, (pág. 109-114).

15 [0113] Además de los polímeros EUDRAGIT™ descritos anteriormente, se pueden usar otros polímeros entéricos, o dependientes del pH. Dichos polímeros pueden incluir grupos ftalato, butirato, succinato, y/o melitato. Dichos polímeros incluyen, pero sin limitación, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de celulosa, hidrógeno ftalato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de almidón, acetato ftalato de amilosa, acetato ftalato de polivinilo, y
20 butirato ftalato de polivinilo.

[0114] La membrana de recubrimiento puede comprender además uno o más excipientes solubles para aumentar la permeabilidad del material polimérico. Convenientemente, el excipiente soluble se selecciona entre un polímero soluble, un tensioactivo, una sal de metal alcalino, un ácido orgánico, un azúcar y un alcohol de azúcar. Tales excipientes solubles incluyen, pero sin limitación, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, cloruro de sodio, agentes tensioactivos tales como lauril sulfato de sodio y polisorbatos, ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido
25 adipico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido málico, ácido succínico y ácido tartárico, azúcares tales como dextrosa, fructosa, glucosa, lactosa y sacarosa, alcoholes de azúcares, tales como lactitol, maltitol, manitol, sorbitol, y xilitol, goma xantano, dextrinas y maltodextrinas. En algunas realizaciones, se pueden utilizar polivinilpirrolidona, manitol, y/o polietilenglicol como excipientes solubles. El excipiente o excipientes solubles se puede usar en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso, en base al peso seco total del polímero.

[0115] En otra realización, el material polimérico comprende uno o más polímeros insolubles en agua, que son también insolubles en fluidos gastrointestinales, y uno o más compuestos formadores de poros solubles en agua. Por ejemplo, el polímero insoluble en agua puede comprender un terpolímero de cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo, y/o alcohol polivinílico. Los compuestos formadores de poros solubles en agua adecuados incluyen, pero sin limitación, sacarosa, cloruro de sodio, cloruro de potasio, polivinilpirrolidona, y/o polietilenglicol. Los compuestos formadores de poros pueden distribuirse uniforme o aleatoriamente por todo el polímero insoluble en agua. Habitualmente, los compuestos formadores de poros comprenden de aproximadamente 1 parte a aproximadamente
35 partes por cada aproximadamente 1 a aproximadamente 10 partes de los polímeros insolubles en agua.

[0116] Cuando dichas formas de dosificación entran en contacto con los medios de disolución (por ejemplo, fluidos intestinales), los compuestos formadores de poros dentro del material polimérico se disuelven para producir una estructura porosa a través de la cual se difunde el fármaco. Dichas formulaciones se describen con más detalle en la Patente de Estados Unidos No. 4.557.925. La membrana porosa también puede recubrirse con un recubrimiento entérico, tal como se describe aquí, para inhibir la liberación en el estómago.

[0117] En una realización, la forma de dosificación de liberación controlada por difusión comprende rosuvastatina; al menos un diluyente, tal como lactosa anhidra o celulosa microcristalina (AVICEL™); al menos un lubricante, tal como estearato de magnesio; una membrana controladora de la velocidad compuesta de al menos un polímero insoluble en agua, tal como acetato de polivinilo, y al menos un polímero soluble en agua, tal como sacarosa.

[0118] El material polimérico puede incluir también uno o más agentes auxiliares, tales como cargas, plastificantes y/o agentes antiespumantes. Las cargas representativas incluyen talco, sílice fumada, monoestearato de glicerilo, estearato de magnesio, estearato de calcio, caolín, sílice coloidal, yeso, sílice micronizada y trisilicato de magnesio. La cantidad de carga usada varía habitualmente desde aproximadamente 2% hasta aproximadamente 300% en peso, y puede variar desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 100%, en base al peso seco total del polímero. En una realización, el talco es la carga.

[0119] Las membranas de recubrimiento, y también los recubrimientos funcionales, pueden incluir también un material que mejora el procesamiento de los polímeros. Dichos materiales se refieren generalmente como plastificantes e incluyen, por ejemplo, adipatos, azelatos, benzoatos, citratos, isoebucates, ftalatos, sebacatos, estearatos y glicoles. Los plastificantes representativos incluyen monoglicéridos acetilados, glicolato de butil ftalil butilo, tartrato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, glicolato de etil ftalil etilo, glicerina, etilenglicol, propilenglicol, citrato de triacetina, triacetina, tripropinoína, diacetina, ftalato de dibutilo, monoglicérido de acetilo,

- polietilenglicoles, aceite de ricino, citrato de trietilo, alcoholes polihídricos, ésteres de acetato, triacetato de glicerol, citrato de acetil trietilo, ftalato de dibencilo, ftalato de dihexilo, ftalato de butil octilo, ftalato de diisononilo, ftalato de butil octilo, azelato de dioctilo, talato epoxidado, trimelitato de trisoctilo, ftalato de dietilhexilo, ftalato de di-n-octilo, ftalato de di-i-octilo, ftalato de di-i-decilo, ftalato de di-n-undecilo, ftalato de di-n-tridecilo, trimelitato de tri-2-etilhexilo, adipato de di-2-etilhexilo, sebacato de di-2-etilhexilo, azelato de di-2-etilhexilo, sebacato de dibutilo, monocaprilato de glicerilo, y monocaprato de glicerilo. En una realización, el plastificante es sebacato de dibutilo. La cantidad de plastificante usada en el material polimérico habitualmente varía desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 50%, por ejemplo, aproximadamente 10, 20, 30, 40, ó 50%, en base al peso del polímero seco.
- 5
- 10 **[0120]** También se pueden incluir agentes anti-espumantes. En una realización, el agente anti-espumante es simeticona. La cantidad de agente anti-espumante utilizado habitualmente comprende de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 0,5% de la formulación final.
- 15 **[0121]** La cantidad de polímero a utilizar en las formulaciones controlada por membrana se ajusta habitualmente para conseguir las propiedades deseadas de liberación de fármacos, incluyendo la cantidad de fármaco a liberar, la velocidad y la localización del suministro de fármacos, el tiempo de retardo de liberación del fármaco, y el tamaño de las multipartículas en la formulación. La cantidad de polímero aplicado proporciona habitualmente una ganancia de peso de aproximadamente 10% a aproximadamente 100% a los núcleos. En una realización, la ganancia de peso del material polimérico varía de aproximadamente 25% a aproximadamente 70%.
- 20 **[0122]** Una membrana polimérica puede incluir componentes adicionalmente a polímeros, tales como, por ejemplo, cargas, plastificantes, estabilizantes, u otros excipientes y adyuvantes de procesamiento. Un ejemplo de un componente adicional de la membrana es hidrógeno carbonato de sodio, que puede actuar como un estabilizador.
- 25 **[0123]** La combinación de todos los componentes sólidos del material polimérico, incluyendo los copolímeros, cargas, plastificantes y excipientes y adyuvantes de procesamiento opcionales proporciona habitualmente de aproximadamente 10% a aproximadamente 450% de ganancia de peso en los núcleos. En una realización, la ganancia de peso es de aproximadamente 30% a aproximadamente 160%.
- 30 **[0124]** El material polimérico se puede aplicar mediante cualquier método conocido, por ejemplo, mediante pulverización usando un recubridor de lecho fluidizado (por ejemplo, recubrimiento Wurster) o un sistema de recubrimiento en bombo. Los núcleos recubiertos habitualmente se secan o curan tras la aplicación del material polimérico. Curar significa que las multipartículas se mantienen a una temperatura controlada durante un tiempo suficiente para proporcionar velocidades de liberación estables. El curado puede realizarse, por ejemplo, en un
- 35 horno o en un secador de lecho fluido. El curado puede llevarse a cabo a una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea del material polimérico usado en la formulación, por ejemplo a aproximadamente 30°C, 40°C, 50°C o 60°C, dependiendo del polímero.
- 40 **[0125]** También se pueden aplicar un sellante o barrera al recubrimiento polimérico. Alternativamente, o adicionalmente, se puede aplicar una capa sellante o de barrera al núcleo antes de aplicar el material polimérico. Una capa sellante o de barrera generalmente no está destinada a modificar la liberación de las estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portador. Los selladores o barreras adecuados son agentes permeables o solubles, tales como hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil etilcelulosa, polivinilpirrolidona, y goma de xantano. Un sellador/barrera exterior, por ejemplo, podría utilizarse para mejorar la
- 45 resistencia a la humedad de la formulación completa. Un sellador/barrera entre el núcleo y el recubrimiento, por ejemplo, podría usarse para proteger el contenido del núcleo del recubrimiento polimérico exterior que puede mostrar propiedades de disolución dependientes del pH o independientes del pH. Además, puede haber casos en los que se desean ambos efectos, es decir, resistencia a la humedad y protección del núcleo, en el que se aplica un sellador/barrera entre el núcleo y el recubrimiento de la membrana polimérica, y a continuación fuera del
- 50 recubrimiento de la membrana polimérica.
- 55 **[0126]** Se pueden añadir otros agentes para mejorar la procesabilidad de una capa sellante o de barrera. Dichos agentes incluyen talco, sílice coloidal, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, sílice micronizada, sílice fumada, monoestearato de glicerol, trisilicato de magnesio, y estearato de magnesio, o una mezcla de los mismos. La capa sellante o de barrera se puede aplicar de la solución o suspensión (por ejemplo, acuosa) usando cualquier medio conocido, tal como un recubridor de lecho fluidizado (por ejemplo, recubrimiento Wurster) o un sistema de recubrimiento en bombo. Los selladores o barreras adecuados incluyen, por ejemplo, OPADRY WHITE Y-1-7000 y OPADRY OY/B/28920 WHITE, cada uno de los cuales está disponible de Colorcon Limited, Inglaterra.
- 60 **[0127]** La memoria describe una forma de dosificación oral que contiene una formulación de estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores de multipartículas tal como se ha definido anteriormente, en forma de comprimidos oblongos, cápsulas, partículas para suspensión antes de la dosificación, sobres, o comprimidos. Cuando la forma de dosificación está en forma de comprimidos, los comprimidos pueden ser comprimidos disgregantes, comprimidos de disolución rápida, comprimidos efervescentes, comprimidos de fusión rápida, y/o
- 65 minicomprimidos. La forma de dosificación puede tener cualquier forma adecuada para la administración oral de un fármaco, tal como esférico, oval en forma de cubo, o elipsoidal. Las formas de dosificación pueden prepararse a

partir de las multipartículas de una manera conocida en la técnica e incluyen excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales, según se desee.

5 Cápsulas de gelatina blanda

5 [0128] Las formulaciones se pueden preparar como líquidos, que pueden llenar cápsulas de gelatina blanda. Por ejemplo, el líquido puede incluir una solución, suspensión, emulsión, microemulsión, precipitado o cualquier otro medio líquido deseado que transporte la estatina o estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores. El líquido puede diseñarse para mejorar la solubilidad de la estatina o estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores después de la liberación, o puede diseñarse para formar una emulsión que contiene el fármaco o una fase dispersada después de la liberación. Ejemplos de dichas técnicas son bien conocidas en el sector. Las cápsulas de gelatina blanda pueden recubrirse, según se desee, con un recubrimiento funcional para retrasar la liberación del fármaco.

15 Recubrimientos funcionales

20 [0129] Todas las realizaciones particulares descritas anteriormente, incluyendo pero sin limitación, cápsulas de gelatina blanda de base matriz o de base bomba osmótica, y/o formas controladas por membrana, que pueden adicionalmente adoptar la forma de formas de dosificación monolítica y/o con múltiples unidades, pueden tener un recubrimiento funcional. Dichos recubrimientos sirven generalmente con el propósito de retrasar la liberación del fármaco durante un período predeterminado. Por ejemplo, dichos recubrimientos pueden permitir que la forma de dosificación pase a través del estómago sin ser sometida al ácido del estómago o los jugos digestivos. Para las estatinas estables en ácido utilizadas en las formulaciones de la presente invención, no se requieren dichos recubrimientos protectores, pero se pueden utilizar como otra forma de controlar el tiempo y lugar de administración de fármacos. De este modo, dichos recubrimientos pueden disolverse o erosionarse al alcanzar un punto deseado en el tracto gastrointestinal, tal como el intestino superior.

30 [0130] Dichos recubrimientos funcionales pueden mostrar perfiles de solubilidad dependientes del pH (entéricos) o independientes del pH (no entéricos). Los que tengan perfiles independientes del pH generalmente se erosionan o disuelven después de un período predeterminado, y el período generalmente está relacionado con el grosor y la composición del recubrimiento. Los que tengan perfiles dependientes del pH, por otra parte, pueden mantener su integridad mientras están en el pH ácido del estómago, pero rápidamente se erosionan o disuelven al entrar en el intestino superior más básico.

35 [0131] De este modo, una formulación de base matriz, de base bomba osmótica o controlada por membrana puede estar recubierta adicionalmente con un recubrimiento funcional que retrasa la liberación del fármaco. Por ejemplo, una formulación controlada por membrana puede recubrirse con un recubrimiento entérico que retrasa la exposición de la formulación controlada por membrana hasta que se alcanza el intestino superior. Al salir del estómago ácido y entrar en el intestino más básico, el recubrimiento entérico se disuelve. La formulación controlada por membrana se expone a continuación a fluido gastrointestinal, y a continuación libera al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores durante un período prolongado, de acuerdo con la invención. Ejemplos de recubrimientos funcionales tales como éstos son bien conocidos por los expertos en la materia.

45 [0132] En una realización, las formulaciones de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores inicialmente retrasan la liberación del fármaco. Después del retraso, la formulación puede liberar rápidamente el fármaco. Dichas formulaciones proporcionarían un efecto terapéutico más rápido y/o inmediato para el sujeto.

50 [0133] Las formulaciones de la presente invención pueden comprender además agentes modificadores del pH, por ejemplo, agentes que presentan un pKa de aproximadamente 1 a aproximadamente 6,5. Dichos agentes incluyen, pero sin limitación, ácidos dicarboxílicos. Los ácidos dicarboxílicos incluyen, pero sin limitación, ácido 2-etandioico (oxálico), 3-propandioico (malónico), 4-butandioico (succínico), 5-pentandioico (glutárico), 6-hexandioico (adípico), cis-butenodioico (ácido maleico), trans-butenodioico (fumárico), 2,3-dihidroxi-butandioico (tartárico), 2-hidroxi-1,2,3-propanoico carboxílico (cítrico), pimélico, subérico, azelaico y sebáico. En algunas realizaciones, se incluyen en la formulación uno o más ácidos dicarboxílicos.

60 [0134] En algunas realizaciones, la formulación está sustancialmente libre de ácidos monocarboxílicos. Tal como se usa en este contexto, "sustancialmente libre" significa que los ácidos monocarboxílicos no se añaden a la formulación, pero pueden estar presentes de otra manera. Los ácidos monocarboxílicos incluyen, pero sin limitación, ácido metanoico (ácido fórmico), etanoico (acético), propanoico (propiónico), butanoico (butírico), pentanoico (valérico), hexanoico (caproico), heptanoico (enántico), 1-hidroxi-propanoico (láctico), 3-bencil-2-propenoico (cinámico), y 2-oxopropanoico (pirúvico).

65 [0135] Las formulaciones de la presente invención pueden incluir agentes modificadores del pH que crean un microambiente alrededor de la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores cuando se expone a fluidos acuosos. Por ejemplo, estos agentes pueden crear un microambiente alrededor de la estatina

transportada utilizando el transporte mediado por portadores que tiene un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 6, o, por ejemplo, un pH de aproximadamente 5.

5 [0136] En pocas palabras, las formulaciones y usos de la presente invención suministran una dosis terapéutica en el medio de uso, que es el intestino delgado. Como se cree que la absorción de la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores se produce casi exclusivamente en el intestino delgado, y que la absorción desde el intestino grueso es insignificante, las formulaciones de la presente invención están diseñados para maximizar la liberación del fármaco en el intestino delgado. De este modo, se maximiza la eficiencia de absorción, y se desperdicia poco fármaco.

10 [0137] A diferencia de las estatinas inestables en ácido, tales como pravastatina, las estatinas estables en ácido, tales como atorvastatina y rosuvastatina, se pueden formular con o sin un recubrimiento protector. Después de la administración al paciente, cuando no se aplica el recubrimiento de protección a la estatina estable en ácido, las formulaciones de la presente invención muestran generalmente una liberación prolongada durante aproximadamente 15 1 a aproximadamente 6 horas. Las formulaciones de la presente invención también pueden utilizar un recubrimiento protector, en cuyo caso, existe generalmente una liberación mínima o nula en el estómago, seguido de una liberación controlada, pero completa, en el intestino delgado.

20 [0138] De este modo, algunas formulaciones descritas en el presente documento liberan completamente al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores en el medio de uso en menos de aproximadamente seis horas. Es decir, más del 80% se libera en un tiempo anterior a aproximadamente 6 horas después de la administración. "Completamente liberado" significa que se libera más del 80% de la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores en la formulación.

25 [0139] Utilizando las composiciones de la presente invención, se puede reducir la biodisponibilidad sistémica de las estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores. Por ejemplo, la biodisponibilidad sistémica absoluta de LIPITOR[®] es de aproximadamente 12% (prospecto de LIPITOR[®] (1997) Parke-Davis, Morris Plains NJ). Utilizando las composiciones de la presente invención, la biodisponibilidad sistémica de la atorvastatina se puede reducir por debajo de aproximadamente el 12%, por ejemplo, aproximadamente el 10%, 8%, 5%, ó 0%, o cualquier cantidad inferior a aproximadamente el 12%. En comparación con una dosis igualmente efectiva de LIPITOR[®], o cualquier formulación de atorvastatina de liberación convencional, la administración de las composiciones de la presente invención consigue una disminución en la biodisponibilidad sistémica a menos de aproximadamente el 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, ó 25%, de la de la formulación de liberación convencional. Esto se denomina en este documento como la biodisponibilidad sistémica "relativa".

35 [0140] Además, por ejemplo, la biodisponibilidad sistémica absoluta de CRESTOR[®] es de aproximadamente el 20% (prospecto de CRESTOR[®] (2003) AstraZeneca, Wilmington, DE). Utilizando las composiciones de la presente invención, la biodisponibilidad sistémica de rosuvastatina se puede reducir por debajo de aproximadamente el 20%, por ejemplo, aproximadamente el 18%, 15%, 10%, 5%, ó 0%, o cualquier cantidad inferior a aproximadamente el 20%. En comparación con una dosis igualmente efectiva de CRESTOR[®], o cualquier formulación de rosuvastatina de liberación convencional, la administración de las composiciones de la presente invención consigue una disminución en la biodisponibilidad sistémica a menos de aproximadamente el 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, ó 25%, de la de la formulación de liberación convencional. Esto se denomina en este documento como la biodisponibilidad sistémica "relativa".

45 [0141] Las composiciones de la presente invención también se pueden utilizar para aumentar la extracción específica del hígado de las estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores. Por ejemplo, la extracción hepática de atorvastatina de LIPITOR[®] es de aproximadamente el 70% (Igel et al. (2002) J. Clin. Pharmacol. 42: 835). Mediante el uso de las composiciones de la presente invención, la extracción hepática de la atorvastatina se puede aumentar a más de aproximadamente el 70%, por ejemplo hasta aproximadamente el 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, ó 100%, o cualquier cantidad mayor de aproximadamente el 70%.

50 [0142] Además, por ejemplo, en el caso de CRESTOR[®], la extracción hepática de la rosuvastatina es de aproximadamente el 90% (Igel et al. (2002) J. Clin. Pharmacol. 42: 835). Utilizando las composiciones de la presente invención, la extracción hepática de la rosuvastatina se puede aumentar a más de aproximadamente el 90%, por ejemplo hasta aproximadamente el 95% ó 100%, o cualquier cantidad mayor de aproximadamente el 90%.

60 [0143] La concentración plasmática máxima, o C_{max} , de las estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores puede reducirse mediante las formulaciones y composiciones de la presente invención, en comparación con dosis igualmente efectivas de otras formulaciones de liberación convencionales de transporte mediado por portadores. Por ejemplo, la C_{max} puede reducirse mediante las formulaciones y composiciones de la presente invención en comparación con una dosis igualmente efectivas de LIPITOR[®], o cualquier formulación de atorvastatina de liberación convencional. Por ejemplo, en comparación con la C_{max} resultante de la utilización de una dosis igualmente efectiva de LIPITOR[®], o cualquier formulación de atorvastatina de liberación convencional, la C_{max} se puede reducir a menos de aproximadamente el 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, ó 25%.

65

[0144] Además, por ejemplo, la C_{max} puede reducirse mediante las formulaciones y composiciones de la presente invención en comparación con una dosis igualmente efectiva de CRESTOR[®], o cualquier otra formulación de rosuvastatina de liberación convencional. Por ejemplo, en comparación con la C_{max} resultante de la utilización de una dosis igualmente efectiva de CRESTOR[®], o cualquier formulación de rosuvastatina de liberación convencional, la C_{max} se puede reducir a menos de aproximadamente el 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, ó 25%.

[0145] El nivel terapéutico es la concentración mínima de estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores que es terapéuticamente eficaz en un paciente en particular. Por supuesto, un experto en la materia entenderá que el nivel terapéutico puede variar dependiendo del individuo que está siendo tratado y la gravedad de la afección. Por ejemplo, la edad, el peso corporal, y la historia médica del paciente individual pueden afectar a la eficacia terapéutica de la terapia. Un médico competente puede considerar estos factores y ajustar el régimen de dosificación para asegurar que la dosis está logrando el resultado terapéutico deseado sin excesiva experimentación. También cabe indicar que el clínico y/o el médico del tratamiento sabrá cómo y cuándo interrumpir, ajustar, y/o terminar la terapia conjuntamente con la respuesta del paciente individual.

[0146] La dosis diaria total de las formulaciones de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores, por ejemplo, puede variar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg. Por ejemplo, en general, la dosis diaria total de atorvastatina en las formulaciones de la presente invención varía de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 160 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 80 mg, o cualquier cantidad entera o fraccionada en el medio. Se puede formular una sola dosis para que contenga aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, ó 200 mg de atorvastatina. En una realización, una sola dosis contiene aproximadamente de 5, 10, 15, 20, 40, 60, ó 80 mg de atorvastatina.

[0147] Además, por ejemplo, en general, la dosis diaria total de rosuvastatina en las formulaciones de la presente invención varía de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 160 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 80 mg, o cualquier cantidad entera o fraccionada en el medio. Se puede formular una sola dosis para que contenga aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, ó 200 mg de rosuvastatina. En una realización, una sola dosis contiene aproximadamente 5, 10, 15, 20, 40, 60, ó 80 mg de rosuvastatina.

[0148] Las formulaciones de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores de la presente invención se pueden describir mediante sus perfiles de disolución. Un experto en la materia está familiarizado con las técnicas usadas para determinar dichos perfiles de disolución. Se pueden usar las metodologías estándares establecidas en la Farmacopea de Estados Unidos, cuyas metodologías se incorporan aquí por referencia en su parte pertinente. Por ejemplo, el perfil de disolución se puede medir ya sea en un aparato tipo I (cestas) de la Farmacopea de Estados Unidos o en un aparato tipo II (paletas) de la Farmacopea de Estados Unidos. Para las formulaciones independientes del pH, las formulaciones se pueden ensayar en tampón fosfato a pH 6,8 o superior, 37°C, y 50-100 rpm. Para las formulaciones dependientes del pH, las formulaciones se pueden ensayar en HCl 0,01-0,1 N durante las primeras 2 horas a 37°C y 50-100 rpm, seguido de la transferencia a tampón de fosfato a pH 6,8 o superior durante el resto de la prueba. Otros sistemas tampón adecuados para medir el perfil de disolución para las formulaciones dependientes de pH e independientes del pH son bien conocidas por los expertos en la técnica. Para ambas formulaciones dependientes del pH e independientes del pH, se pueden incluir tensioactivos (por ejemplo, lauril sulfato de sodio al 1%) en los medios de disolución, especialmente para fármacos poco solubles en agua como se sugiere por las directrices de la FDA para la prueba *in vitro* de perfiles de disolución (<http://www.fda.gov/cder/guidance/1306fnl.pdf>).

[0149] Por ejemplo, el perfil de disolución *in vitro* de las formulaciones de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores, sin recubrimiento protector, descritas en el presente documento puede corresponder a lo siguiente:

- (1) aproximadamente un 30% de liberación después de aproximadamente 1-2 horas;
- (2) aproximadamente un 50% de liberación después de aproximadamente 4 horas;
- (3) aproximadamente un 70% de liberación después de aproximadamente 6 horas; y
- (4) más de aproximadamente un 80% de liberación después de aproximadamente 8 horas.

Alternativamente, el perfil puede corresponder a:

- (1) aproximadamente un 20% de liberación después de aproximadamente 1-2 horas;
- (2) aproximadamente de un 20% a aproximadamente un 40% de liberación después de aproximadamente 4 horas; y
- (3) más aproximadamente un 80% de liberación después de aproximadamente 6 horas.

[0150] Para las formulaciones de la presente invención donde no se utiliza ningún recubrimiento protector, el fármaco comienza a liberarse inmediatamente en el estómago, donde no hay ningún retraso inicial mientras el fármaco se encuentra en el estómago.

[0151] En una realización, las formulaciones descritas en el presente documento sin recubrimientos protectores

pueden mostrar la siguiente velocidad de liberación, tal como se mide en un aparato de disolución tipo II, en un tampón de pH 6,8: 1-2 horas: menos de aproximadamente el 30%; 4 horas: menos de aproximadamente el 60%; 6 horas: menos de aproximadamente el 80%; 8-10 horas: más de aproximadamente el 80%. Dichas formulaciones también pueden mostrar la siguiente velocidad de liberación, tal como se mide en un aparato de disolución tipo II, en un tampón de pH 6,8: 1-2 horas: menos de aproximadamente el 25%; 4 horas: menos de aproximadamente el 50%; 8 horas: menos de aproximadamente el 80%.

[0152] El perfil de disolución *in vitro* de composiciones de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores recubiertas entéricamente de la presente invención, que puede controlar además la biodisponibilidad, puede corresponder al siguiente, cuando se ensayó en ácido durante 2 horas, seguido de tampón a pH 6,8 o superior:

- (1) menos de aproximadamente un 50% de liberación después de aproximadamente 2 horas;
- (2) de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 80% de liberación después de aproximadamente 4 horas; y
- (3) más de aproximadamente un 60% de liberación después de aproximadamente 6-8 horas.

Cuando se utiliza un recubrimiento entérico, la liberación del fármaco de las formulaciones puede retardarse en ácido durante 1-2 horas. En tampón de pH 6,8 o superior, la liberación del fármaco es de una manera consistente con el tránsito en el intestino delgado, el sitio de absorción de las estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores.

[0153] El perfil de disolución *in vitro* de composiciones de estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores no recubiertas entéricamente de la presente invención puede corresponder al siguiente:

- (1) menos de aproximadamente un 50% de la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores es liberada después de aproximadamente 1-2 horas;
- (2) aproximadamente de un 20% a aproximadamente un 80% es liberada después de aproximadamente 4 horas; y
- (3) más de aproximadamente el 60% es liberada después de aproximadamente 6-8 horas.

[0154] Para las formulaciones con recubrimientos protectores no entéricos, la liberación del fármaco de las formulaciones se retarda durante 1-2 horas, independientemente del pH del medio de disolución. Después de 1-2 horas, que coincide con el vaciado de la forma de dosificación desde el estómago hacia el intestino delgado, el fármaco se libera de una manera consistente con el tránsito de la forma de dosificación a través del intestino delgado, el sitio de absorción estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores.

[0155] Cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente puede comprender además uno o más compuestos farmacéuticamente activos distintos a las estatinas transportadas utilizando el transporte mediado por portadores descritos anteriormente. Dichos compuestos pueden proporcionarse para tratar la misma afección que está siendo tratada con un estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, o una diferente. Los expertos en la materia están familiarizados con ejemplos de técnicas para incorporar principios activos adicionales en las formulaciones de la presente invención. Alternativamente, pueden proporcionarse dichos compuestos farmacéuticos adicionales en una formulación separada y coadministrarse a un paciente con una composición de estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores. Dichas formulaciones separadas pueden administrarse antes, después, o simultáneamente con la administración de la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores.

[0156] La presente invención se ilustra adicionalmente mediante referencia a los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 COMPARATIVO: Producción de comprimidos de matriz de 10 mg de atorvastatina de liberación modificada utilizando METHOCEL™ K100LV premium CR mediante compresión directa

[0157] Las formulaciones de liberación modificada de atorvastatina, que comprenden los componentes expuestos en la Tabla 1, se producen de la siguiente manera.

Tabla 1

Ingrediente	Función	Cantidad % (p/p)	Cantidad % (p/p)	Cantidad % (p/p)
Atorvastatina	Activo	5,00	5,00	5,00
Lactosa	Diluyente	45,58	30,78	20,78
AVICELL™ PH101	Aglutinante seco/diluyente	28,72	23,52	13,52
METHOCEL™ K100LV Premium CR	Polímero de liberación controlada	20,00	40,00	60,00
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0,20	0,20	0,20

Estearato de magnesio	Lubricante	0,50	0,50	0,50
Total		100	100	100

[0158] Se pesa primero cada ingrediente. Se colocan en un mezclador la lactosa, atorvastatina, dióxido de silicio coloidal, METHOCEL™, y Avicell™ y se mezclan durante 15 minutos hasta que la mezcla es homogénea. El estearato de magnesio se añade a continuación al mezclador y la mezcla se mezcla durante 5 minutos adicionales. La mezcla se comprime en comprimidos ovalados en una máquina de comprimidos adecuada. El peso objetivo de cada comprimido es de 200 mg.

Ejemplo 2 COMPARATIVO: Producción de comprimidos de matriz de 10 mg de atorvastatina de liberación modificada utilizando METHOCEL™ K100M premium CR y laurilsulfato de sodio mediante compresión directa

[0159] Las formulaciones de liberación modificada de atorvastatina tal como se establece en la tabla 2 se producen de la siguiente manera.

Tabla 2

Ingrediente	Función	Cantidad % (p/p)	Cantidad % (p/p)	Cantidad % (p/p)
Atorvastatina	Activo	5,00	5,00	5,00
Lactosa	Diluyente	45,58	30,78	20,78
AVICELL™ PH101	Aglutinante seco/diluyente	27,72	22,52	12,52
Lauril sulfato de sodio	Agente activo de superficie	1,00	1,00	1,00
METHOCEL™ K100LV Premium CR	Polímero de liberación controlada	20,00	40,00	60,00
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0,20	0,20	0,20
Estearato de magnesio	Lubricante	0,50	0,50	0,50
Total		100	100	100

[0160] Se pesa primero cada ingrediente. Se colocan en un mezclador la lactosa, atorvastatina, laurilsulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, METHOCEL™, y AVICELL™ y se mezclan durante 15 minutos hasta que la mezcla es homogénea. El estearato de magnesio se añade a continuación al mezclador y la mezcla se mezcla durante 5 minutos adicionales. La mezcla se comprime en comprimidos ovalados en una máquina de comprimidos adecuada. El peso objetivo de cada comprimido es de 200 mg.

Ejemplo 3 COMPARATIVO: Producción de comprimidos de matriz de 5 mg de atorvastatina de liberación modificada utilizando METHOCEL™ K100LV premium CR mediante granulación por vía húmeda

[0161] Las formulaciones de liberación modificada de atorvastatina tal como se establece en la tabla 6 se producen de la siguiente manera.

Tabla 3

Ingrediente	Función	Cantidad % (p/p)	Cantidad % (p/p)	Cantidad % (p/p)
Atorvastatina	Activo	5,00	5,00	5,00
Lactosa	Diluyente	45,58	30,78	20,78
AVICELL™ PH101	Aglutinante seco/diluyente	23,72	18,52	8,52
METHOCEL™ K100LV Premium CR	Polímero de liberación controlada	20,00	40,00	60,00
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0,20	0,20	0,20
Estearato de magnesio	Lubricante	0,50	0,50	0,50
Polivinilpirrolidona	Aglutinante	5,0	5,0	5,0
Alcohol isopropílico	Disolvente	ND	ND	ND
Total		100	100	100

[0162] En primer lugar se pesa cada ingrediente. La atorvastatina se disuelve a continuación en el alcohol isopropílico (IPA). La polivinilpirrolidona (PVP) se disuelve a continuación en la solución de atorvastatina/IPA. A continuación, el 50% del Avicel y el 50% de la lactosa se colocan en un mezclador adecuado, tal como un mezclador planetario (Hobart) o un mezclador de alto cizallamiento (Diosna/Fielder), y se mezcla durante 15 minutos para producir una mezcla homogénea. Mientras se continúa mezclando la solución, se añade la solución de atorvastatina/PVP, que sirve como fluido de granulación. Se continúa el mezclado hasta que se alcanza un punto final de granulación adecuado, añadiendo más alcohol isopropílico si es necesario para producir un gránulo adecuado. Los gránulos se secan a continuación (usando un horno o equipo de fluidización) hasta que contengan un nivel aceptable de humedad (por ejemplo, menos de aproximadamente el 1,0%) y un contenido de alcohol isopropílico aceptable (por ejemplo, menos de aproximadamente el 0,5%). El granulado seco se pasa a continuación a través de un equipo de trituración adecuado (por ejemplo, Co-Mill, molino Fitzpatrick) que ha sido equipado con un tamiz de tamaño adecuado (por ejemplo, 100-500 micras). El granulado resultante se coloca a continuación en un mezclador al que se añaden el dióxido de silicio coloidal, y el resto de la lactosa y Avicel y se mezclan durante 15 minutos. Se añade a continuación el estearato de magnesio y se mezcla durante 5 minutos adicionales. La mezcla se comprime a continuación en comprimidos de forma ovalada utilizando una máquina de comprimidos adecuada. El peso objetivo de cada comprimido es de 100 mg. Alternativamente, la PVP puede disolverse en el alcohol isopropílico y la atorvastatina se añade antes del proceso de secado y de granulación descrito anteriormente. Otra alternativa es disolver la atorvastatina en el alcohol isopropílico (o cualquier disolvente adecuado) y se añade la PVP a continuación antes del proceso de secado y de granulación descrito anteriormente.

Ejemplo 4: Producción de comprimidos de matriz de 5 mg de atorvastatina de liberación modificada utilizando METHOCEL™ K100M Premium CR, caprato de sodio y laurilsulfato de sodio mediante granulación por vía húmeda

[0163] Las formulaciones de liberación modificada de atorvastatina tal como se establece en la Tabla 4 se producen de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 3, con la adición de lauril sulfato de sodio y caprato de sodio a la mezcla inicial de lactosa y AVICEL™. Alternativamente, el lauril sulfato de sodio y caprato de sodio se pueden añadir después de que se obtiene la mezcla granulada.

Tabla 4

<u>Ingrediente</u>	<u>Función</u>	<u>Cantidad % (p/p)</u>	<u>Cantidad % (p/p)</u>	<u>Cantidad % (p/p)</u>
Atorvastatina	Activo	5,00	5,00	5,00
Lactosa	Diluyente	25,58	15,78	10,78
AVICEL™ PH101	Aglutinante seco/diluyente	12,72	12,52	7,52
METHOCEL™ K100LV Premium CR	Polímero de liberación controlada	20,00	40,00	60,00
Caprato de sodio	Potenciador de la permeabilidad	30,00	20,00	10,00
Laurilsulfato de sodio	Tensioactivo	1,00	1,00	1,00
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0,20	0,20	0,20
Estearato de magnesio	Lubricante	0,50	0,50	0,50
Polivinilpirrolidona	Aglutinante	5,0	5,0	5,0
Alcohol isopropílico	Disolvente	ND	ND	ND
Total		100	100	100

[0164] Para los ejemplos 1-4, los ensayos de disolución *in vitro* se realizan en los comprimidos de atorvastatina de núcleo de liberación modificada utilizando los siguientes parámetros: USP (711); pala a 50 RPM; medios: tampón fosfato, pH 6,8; un tensioactivo adecuado, (por ejemplo, lauril sulfato de sodio al 1%) y la absorbancia UV a la longitud de onda apropiada.

Ejemplo COMPARATIVO 5: Núcleo de comprimido de liberación rápida de 10 mg de rosuvastatina

[0165] Los núcleos de comprimidos de liberación rápida de rosuvastatina, que comprenden los componentes expuestos en la Tabla 5, se producen tal como se indica a continuación. Estos núcleos se pueden usar en formulaciones controlada por membrana.

Tabla 5

ES 2 500 924 T3

<u>Ingrediente</u>	<u>Función</u>	<u>Cantidad % (p/p)</u>	<u>Cantidad % (p/p)</u>	<u>Cantidad % (p/p)</u>	<u>Cantidad % (p/p)</u>
Rosuvastatina	Activo	10,00	10,00	10,00	10,00
Lactosa anhidra (grado de compresión directa)	Diluyente	79,50	67,13	44,75	22,37
Celulosa microcristalina (AVICELL™ PH200)	Aglutinante seco/diluyente	10,00	22,37	44,75	67,13
Estearato de magnesio	Lubricante	0,5	0,5	0,5	0,5
Total		100,00	100,00	100,00	100,00

[0166] Cada ingrediente se pesa utilizando una balanza adecuada. Se mezclan el AVICELL™, la rosuvastatina, y la lactosa en un mezclador de tipo V durante 30 minutos hasta lograr una mezcla homogénea. Se añade el estearato de magnesio y los ingredientes se mezclan durante 5 minutos adicionales. La mezcla se divide a continuación y se comprime en comprimidos en una máquina de comprimidos adecuada utilizando herramientas ovales planas. El peso objetivo de cada comprimido es de 100 mg.

Ejemplo COMPARATIVO 6: Recubrimiento de membrana de comprimidos de liberación rápida de rosuvastatina (controlada por membrana)

[0167] Las formulaciones de rosuvastatina expuestas en el Ejemplo 5 anterior se recubren con los recubrimientos descritos en la Tabla 6.

Tabla 6

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/comprimido</u>	<u>mg/comprimido</u>	<u>mg/comprimido</u>
Polímero	11,00	9,20	11,00
Sacarosa	29,00	17,00	21,00
Citrato	2,00	1,60	1,90
Aceite de ricino polimerizado	1,00	1,2	1,4
Hidrogenocarbonato de sodio	1,00	1,00	1,00
Acetona [#]	ND	ND	ND
Polímero = terpolímero de cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo, y alcohol polivinílico (PVC/PVAc/PVOH)			
[#] Se extrae el disolvente durante el procesado			

[0168] Los comprimidos del ejemplo 5 se colocan en una máquina adecuada de recubrimiento (por ejemplo, Acelacota) y se calientan hasta la temperatura requerida. A continuación, una cantidad suficiente de la solución de polímero indicada en la Tabla 6 se pulveriza sobre los comprimidos, y los comprimidos se secan en la máquina de recubrimiento.

[0169] Se realizan ensayos de disolución *in vitro* en las formulaciones de liberación modificada controlada por membrana de rosuvastatina utilizando los siguientes parámetros: USP (711); pala a 50 RPM; medios: tampón fosfato, pH 6,8; y la absorbancia UV a la longitud de onda apropiada.

Ejemplo 7: Comprimidos con membrana recubierta entéricamente

[0170] Cualquiera de las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención se pueden recubrir con una suspensión de recubrimiento entérico. Con el fin de determinar la cantidad de recubrimiento entérico requerida en los comprimidos de liberación modificada, se llevan a cabo experimentos de recubrimiento. La prueba de recubrimiento se lleva a cabo en un prototipo de formulación seleccionada de fuerza 10 mg (tamaño de lote de aproximadamente 1-2 kg).

[0171] Detalles de la composición para la suspensión de recubrimiento entérico:

Tabla 7

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad % (p/p)</u>	<u>Cantidad/Tab (mg)</u>
EUDRAGIT™ L30 D55 (contenido sólido)	4,0	TBD
Talco, USP	2,0	TBD
Citrato de trietilo	0,4	TBD
Agua purificada	93,6	ND
Total	100,0	

[0172] El recubrimiento se aplica a los comprimidos recubiertos de membrana utilizando EUDRAGIT™ L30 D55, al 5%, 10%, 15% y 20% del grosor de polímero de recubrimiento (es decir, el porcentaje de ganancia de peso en la

cubierta del comprimido). El recubrimiento se aplica sobre los núcleos de los comprimidos recubiertos de membrana usando un equipo de recubrimiento adecuado.

5 [0173] Los ensayos de disolución *in vitro* se realizan en comprimidos de liberación modificada con recubrimiento entérico utilizando los siguientes parámetros: USP (711); pala a 50 RPM; medio: 0,01 a 0,1 N de HCl durante 2 horas, seguido de tampón de fosfato, pH 6,8 o superior, para el resto del ensayo; absorbancia UV a la longitud de onda apropiada.

10 [0174] Las muestras se recogen y se someten al ensayo de disolución. La disolución *in vitro* objetivo para los comprimidos con recubrimiento entérico se muestra a continuación:

Medio	Punto de tiempo (hora)	% liberado
ácido	2,0	≤ 10%
	1,0	10-40
Tampón pH 6,8	2,0	30-70
	3,0	≥ 45
	4,0	≥60
	5,0	≥75
	6,0	≥80

Ejemplo 8: Formulaciones de recubrimiento funcional independiente del pH

15 [0175] Cualquiera de las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención pueden recubrirse con un recubrimiento independiente del pH, por ejemplo, tal como se proporciona en la tabla 8 siguiente.

Tabla 8

Ingrediente	Función	g/lote
EUDRAGIT™ RS 30D	Polímero	200,00
Talco	Antiadherente	60,00
Citrato de trietilo	Plastificante	12,00
Emulsión de Simeticona	Dispersante	1,00
Agua	Disolvente	392,00
Total		665

20 [0176] Los ensayos de disolución *in vitro* se realizan en comprimidos de liberación modificada con recubrimiento funcional independiente del pH utilizando los siguientes parámetros: USP (711); pala a 50 RPM; medio: tampón de fosfato, pH 6,8; absorbancia UV a la longitud de onda apropiada.

25 [0177] La disolución *in vitro* objetivo para los comprimidos con recubrimiento funcional independiente del pH se muestra a continuación:

Medio	Punto de tiempo (hora)	% liberado
Tampón pH 6,8	1,0	≤10%
	2,0	10-40%
	3,0	30-70%
	4,0	≥45%
	5,0	≥60%
	6,0	≥75%
	7,0	≥80%

Ejemplo 9: Comparación de la formulación de liberación modificada de atorvastatina y la formulación de liberación convencional de atorvastatina en la reducción del colesterol en un paciente

30 [0178] Para evaluar la eficacia de las formulaciones de liberación modificada de la presente invención, las formulaciones se prueban por la reducción de colesterol en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, y se comparan con LIPITOR® a la misma dosis. Las dosis bajas también se prueban para demostrar que las presentes formulaciones son más eficaces a dosis más bajas que LIPITOR®. Las presentes formulaciones también se prueban para determinar su efecto sobre el agotamiento de la ubiquinona sistémica en relación con el agotamiento causado por LIPITOR®. Los resultados muestran que las presentes formulaciones causan un agotamiento de la ubiquinona sistémica significativamente menor en relación con formulaciones de liberación convencionales de atorvastatina, tales como LIPITOR®.

40 [0179] El estudio comienza con al menos un período de cuatro semanas con placebo, donde los pacientes reciben asesoramiento dietético. Los pacientes se distribuyen aleatoriamente en grupos que reciben:

A. Atorvastatina convencional (LIPITOR[®]) a 20 mg al día durante 6 semanas, posteriormente aumentada a 40 mg al día durante 6 semanas;

B. Formulación de la invención a 5 mg al día durante 6 semanas. Al final de ese período, los pacientes son asignados al azar para recibir 5 mg o 10 mg al día durante 6 semanas adicionales;

5 C. Formulación de la invención a 10 mg al día durante 6 semanas. Al final de ese período, los pacientes son asignados al azar para recibir 10 mg o 20 mg al día durante 6 semanas adicionales; o

D. Formulación de la invención a 20 mg durante 6 semanas, posteriormente aumentada a 40 mg al día durante 6 semanas.

10 **[0180]** Los grupos A y D contienen cada uno 20 pacientes, mientras que los grupos B y C contienen cada uno 40 pacientes, para permitir la asignación al azar en grupos de 20 pacientes en la semana 6. Este diseño permite un período de placebo, y una comparación de dosis-respuesta de las presentes formulaciones con el producto convencional.

15 **[0181]** Los niveles de colesterol se miden antes de la entrada del estudio, antes de la aleatorización (línea de base), y en las semanas 3, 6, 9, y 12. Los niveles sistémicos de ubiquinona se miden antes de la aleatorización, y en las semanas 6 y 12, para determinar el agotamiento relativo de los niveles sistémicos de ubiquinona. Las enzimas hepáticas basales se miden en las semanas 3, 6, 9, y 12. Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina para el análisis de la población se obtienen en las semanas 6 y 12.

20 **[0182]** Los extremos de eficacia incluyen el cambio desde el valor base en las proporciones del colesterol total (C), LDL-C, triglicéridos (TG), HDL-C, VLDL-C y el C-total/HDL-C y LDL-C/HDL-C. La seguridad se evaluará considerando, entre otras cosas, el cambio desde la línea base en los niveles sistémicos de ubiquinona, y el cambio desde la línea base en las enzimas transaminasas hepáticas.

25 **Ejemplo 10: Comparación de la formulación de liberación modificada de rosuvastatina y la formulación de liberación convencional de rosuvastatina en la reducción del colesterol en un paciente**

30 **[0183]** Para evaluar la eficacia de las formulaciones de liberación modificada de la presente invención, las formulaciones se prueban por la reducción de colesterol en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, y se comparan con CRESTOR[®] a la misma dosis. Las dosis bajas también se prueban para demostrar que las presentes formulaciones son más eficaces a dosis más bajas que CRESTOR[®]. Las presentes formulaciones también se prueban para determinar su efecto sobre el agotamiento de la ubiquinona sistémica en relación con el agotamiento causado por CRESTOR[®]. Los resultados muestran que las presentes formulaciones causan un agotamiento de la ubiquinona sistémica significativamente menor en relación con formulaciones de liberación convencionales de rosuvastatina, tales como CRESTOR[®].

40 **[0184]** El estudio comienza con al menos un período de cuatro semanas con placebo, donde los pacientes reciben asesoramiento dietético. Los pacientes se distribuyen aleatoriamente en grupos que reciben:

A. Rosuvastatina convencional (CRESTOR[®]) a 10 mg al día durante 6 semanas, posteriormente aumentada a 20 mg al día durante 6 semanas;

B. Formulación de la invención a 2,5 mg al día durante 6 semanas. Al final de ese período, los pacientes son asignados al azar para recibir 2,5 mg o 5 mg al día durante 6 semanas adicionales;

45 C. Formulación de la invención a 5 mg al día durante 6 semanas. Al final de ese período, los pacientes son asignados al azar para recibir 5 mg o 10 mg al día durante 6 semanas adicionales; o

D. Formulación de la invención a 10 mg durante 6 semanas, posteriormente aumentada a 20 mg al día durante 6 semanas.

50 **[0185]** Los grupos A y D contienen cada uno 20 pacientes, mientras que los grupos B y C contienen cada uno 40 pacientes, para permitir la asignación al azar en grupos de 20 pacientes en la semana 6. Este diseño permite un período de placebo, y una comparación de dosis-respuesta de las presentes formulaciones con el producto convencional.

55 **[0186]** Los niveles de colesterol se miden antes de la entrada del estudio, antes de la aleatorización (línea de base), y en las semanas 3, 6, 9, y 12. Los niveles sistémicos de ubiquinona se miden antes de la aleatorización, y en las semanas 6 y 12, para determinar el agotamiento relativo de los niveles sistémicos de ubiquinona. Las enzimas hepáticas basales se miden en las semanas 3, 6, 9, y 12. Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina para el análisis de la población se obtienen en las semanas 6 y 12.

60 **[0187]** Los extremos de eficacia incluyen el cambio desde el valor base en las proporciones del colesterol total (C), LDL-C, triglicéridos (TG), HDL-C, VLDL-C y el C-total/HDL-C y LDL-C/HDL-C. La seguridad se evaluará considerando, entre otras cosas, el cambio desde la línea base en los niveles sistémicos de ubiquinona, y el cambio desde la línea base en las enzimas transaminasas hepáticas.

65 La memoria describe la materia de las siguientes cláusulas:

[0188]

- 5 1. Un método para aumentar la biodisponibilidad hepática de al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portador, estable en ácido, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, o una sal farmacéuticamente sal aceptable de la misma, en una formulación farmacéutica, en el que la formulación libera la estatina a una velocidad que evita la saturación de los mecanismos de absorción intestinal y hepatocítica.
- 10 2. El método de la cláusula 1, en el que la formulación no retrasa la liberación de la estatina en el estómago.
3. El método de la cláusula 1, en el que la formulación retrasa la liberación de cantidades sustanciales de la estatina hasta que la formulación ha salido del estómago.
4. El método de la cláusula 1, en el que dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, es atorvastatina.
- 15 5. El método de la cláusula 1, en el que dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, es rosuvastatina.
6. El método de la cláusula 1, en el que la formulación libera más de aproximadamente el 80% de su contenido de estatinas durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 8 horas.
7. El método de la cláusula 1, en el que la administración logra una biodisponibilidad sistémica relativa de dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portador, estable en ácido, en comparación con una dosis igual de eficaz de una formulación de liberación convencional, de menos de aproximadamente el 90%.
- 20 8. El método de acuerdo con la cláusula 7, en el que la administración logra una biodisponibilidad sistémica relativa de dicha menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, en comparación con una dosis igual de eficaz de una formulación de liberación convencional, de menos de aproximadamente el 80% .
- 25 9. Un método de tratamiento de la hipercolesterolemia que comprende administrar a un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una formulación farmacéutica, en el que el formulación libera dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, durante un período de más de aproximadamente 2 horas.
- 30 10. El método de la cláusula 9, en el que dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, es atorvastatina.
11. El método de la cláusula 9, en el que dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, es rosuvastatina.
- 35 12. El método de la cláusula 9, en el que la formulación muestra la siguiente velocidad de liberación de la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, :
2 horas: menos de o igual a aproximadamente el 40%;
4 horas: entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 80%; y
6 horas: más de aproximadamente el 70%.
- 40 13. Una formulación de liberación modificada que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, cuya formulación libera dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, a una velocidad que es aproximadamente igual o menor que la velocidad de absorción en el intestino y en el hígado.
- 45 14. La formulación de la cláusula 13, en la que dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, es atorvastatina.
15. La formulación de la cláusula 13, en la que dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, es rosuvastatina.
- 50 16. La formulación de acuerdo con la cláusula 13, en la que la formulación muestra la siguiente velocidad de liberación de la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, estable en ácido, :
2 horas: menos de o igual a aproximadamente el 40%;
4 horas: entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 80%; y
6 horas: más de aproximadamente el 70%.
- 55 17. Un método para aumentar la biodisponibilidad hepática de al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores de gran peso molecular, o una sal farmacéuticamente sal aceptable de la misma, en una formulación farmacéutica, en el que la formulación comprende un potenciador de la permeabilidad a través de la membrana y en el que la formulación libera dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, a una velocidad que evita la saturación de la absorción de los mecanismos de absorción intestinal y hepatocítica.
- 60 18. El método de la cláusula 17, en la que dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, es atorvastatina.
19. El método de la cláusula 17, en la que dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, es rosuvastatina.
- 65 20. El método de la cláusula 17, en el que la formulación libera más de aproximadamente el 80% de su contenido de estatinas durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 8 horas.

21. El método de la cláusula 17, en el que la administración logra una biodisponibilidad sistémica relativa de dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, en comparación con una dosis igual de eficaz de una formulación de liberación convencional, de menos de aproximadamente el 90% .
- 5 22. El método de acuerdo a la cláusula 17, en el que la administración logra una biodisponibilidad sistémica relativa de dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, en comparación con una dosis igual de eficaz de una formulación de liberación convencional, de menos de aproximadamente el 80 %.
- 10 23. Un método de tratamiento de la hipercolesterolemia que comprende administrar a un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una formulación farmacéutica, en el que la formulación comprende al menos un potenciador de permeabilidad a través de la membrana y en el que la formulación libera dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, durante un período de más de aproximadamente 2
- 15 horas.
24. El método de la cláusula 23, en el que dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, es atorvastatina.
25. El método de la cláusula 23, en el que dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, es rosuvastatina.
- 20 26. El método de la cláusula 23, en el que la formulación muestra la siguiente velocidad de liberación de la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular:
2 horas: menos de o igual a aproximadamente el 40%;
4 horas: entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 80%; y
6 horas: más de aproximadamente el 70%.
- 25 27. Una formulación de liberación modificada que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y al menos un potenciador de permeabilidad a través de la membrana, y en la que la formulación libera dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, a una velocidad que es aproximadamente igual o menor que la velocidad de
- 30 absorción en el intestino y en el hígado.
28. La formulación de la cláusula 27, en la que dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, es atorvastatina.
29. La formulación de la cláusula 27, en la que dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, es rosuvastatina.
- 35 30. La formulación de acuerdo con la reivindicación 27, en la que la formulación muestra la siguiente velocidad de liberación de la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, :
2 horas: menos de o igual a aproximadamente el 40%;
4 horas: entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 80%; y
6 horas: más de aproximadamente el 70%.
- 40 31. Un método para aumentar la biodisponibilidad hepática de al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una formulación farmacéutica, en el que se ha aplicado un método para mejorar la solubilidad a la estatina transportada utilizando el
- 45 transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, y en el que la formulación libera la estatina a una velocidad que evita la saturación de los mecanismos de absorción intestinal y hepatocítica .
32. El método de la cláusula 31, en el que dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, es atorvastatina.
33. El método de la cláusula 31, en el que dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, es rosuvastatina.
- 50 34. El método de la cláusula 31, en el que la formulación libera más de aproximadamente el 80% de su contenido de estatinas durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 8 horas.
35. El método de la cláusula 31, en el que la administración logra una biodisponibilidad sistémica relativa de dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, en
- 55 comparación con una dosis igual de eficaz de una formulación de liberación convencional, de menos de aproximadamente el 90 %.
36. El método de acuerdo a la cláusula 31, en el que la administración logra una biodisponibilidad sistémica relativa de dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, en comparación con una dosis igual de eficaz de una formulación de liberación convencional, de menos de
- 60 aproximadamente el 80%.
37. Un método de tratamiento de la hipercolesterolemia que comprende administrar a un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una formulación farmacéutica, en el que se ha aplicado un método para mejorar la solubilidad a la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, y en el que la formulación libera dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua,
- 65

durante un período de más de aproximadamente 2 horas.

38. El método de la cláusula 37, en el que dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, es atorvastatina.

5 39. El método de la cláusula 37, en el que dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, es rosuvastatina.

40. El método de la cláusula 37, en el que la formulación muestra la siguiente velocidad de liberación de la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua,:

2 horas: menos de o igual a aproximadamente el 40%;

4 horas: entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 80%; y

10 6 horas: más de aproximadamente el 70%.

41. Una formulación de liberación modificada que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que se ha aplicado un método para mejorar la solubilidad a la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, y cuya formulación libera dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, a una velocidad que es aproximadamente igual o menor que la velocidad de absorción en el intestino y en el hígado.

15 42. La formulación de la cláusula 41, en la que dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, es atorvastatina.

20 43. La formulación de la cláusula 41, en la que dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua, es rosuvastatina.

44. La formulación de acuerdo con la cláusula 41, en la que la formulación muestra la siguiente velocidad de liberación de la estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, poco soluble en agua,:

2 horas: menos de o igual a aproximadamente el 40%;

25 4 horas: entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 80%; y 6 horas: más de aproximadamente el 70%.

REIVINDICACIONES

1. Formulación de liberación modificada, que comprende:

(a) un núcleo de comprimido que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, que tiene un peso molecular superior a 475 kDa, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el potenciador de la permeabilidad a través de la membrana, caprato de sodio, dispersados en una matriz polimérica; y

(b) un recubrimiento dispuesto sobre el núcleo del comprimido, en la que el recubrimiento es un recubrimiento entérico o un recubrimiento no entérico;

en la que, si el recubrimiento es un recubrimiento entérico, la formulación muestra una velocidad de liberación de estatina *in vitro* cuando se prueba en ácido durante 2 horas, seguido de tampón de pH 6,8 o superior, tal como se indica a continuación:

2 horas: menos del 50%;

4 horas: entre el 20% y el 80%; y

6-8 horas: más del 60%;

y en la que, si el recubrimiento es un recubrimiento no entérico, la formulación muestra una velocidad de liberación de estatina *in vitro* tal como se indica a continuación:

1-2 horas: menos del 50%;

4 horas: entre el 20% y el 80%; y

6-8 horas: más del 60%.

2. Formulación, según la reivindicación 1, en la que la estatina es atorvastatina.

3. Formulación, según la reivindicación 1, en la que la estatina es rosuvastatina.

4. Método *in vitro* de formulación de al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, que tiene un peso molecular superior a 475 kDa, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para incrementar la biodisponibilidad hepática de dicha estatina; comprendiendo el método formular dicha estatina en una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende:

(a) un núcleo de comprimido que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, y el potenciador de la permeabilidad a través de la membrana, caprato de sodio, dispersados en una matriz polimérica; y

(b) un recubrimiento dispuesto sobre el núcleo del comprimido, en la que el recubrimiento es un recubrimiento entérico o un recubrimiento no entérico;

en la que, si el recubrimiento es un recubrimiento entérico, la formulación muestra una velocidad de liberación de estatina *in vitro* cuando se prueba en ácido durante 2 horas, seguido de tampón de pH 6,8 o superior, tal como se indica a continuación:

2 horas: menos del 50%;

4 horas: entre el 20% y el 80%; y

6-8 horas: más del 60%;

y en la que, si el recubrimiento es un recubrimiento no entérico, la formulación muestra una velocidad de liberación de estatina *in vitro* tal como se indica a continuación:

1-2 horas: menos del 50%;

4 horas: entre el 20% y el 80%; y

6-8 horas: más del 60%.

5. Uso de al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, que tiene un peso molecular superior a 475 kDa, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una formulación farmacéutica, para la fabricación de un fármaco para tratar la hipercolesterolemia; en el que la formulación comprende:

(a) un núcleo de comprimido que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, y el potenciador de la permeabilidad a través de la membrana, caprato de sodio, dispersados en una matriz polimérica; y

(b) un recubrimiento dispuesto sobre el núcleo del comprimido, en la que el recubrimiento es un recubrimiento entérico o un recubrimiento no entérico;

y en el que cuando se usa la formulación libera dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, durante un periodo superior a 2 horas.

6. Al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, que tiene un peso molecular superior a 475 kDa, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una formulación farmacéutica, para utilizar en el tratamiento de la hipercolesterolemia; en el que la formulación comprende:

(a) un núcleo de comprimido que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, y el potenciador de la permeabilidad a través de la membrana, caprato de sodio, dispersados en una matriz polimérica; y

(b) un recubrimiento dispuesto sobre el núcleo del comprimido, en la que el recubrimiento es un recubrimiento

entérico o un recubrimiento no entérico;

y en el que cuando se usa la formulación libera dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, durante un periodo superior a 2 horas.

5 7. Método, según la reivindicación 4, o uso, según la reivindicación 5, o dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, para utilizar, según la reivindicación 6, en el que la estatina es atorvastatina.

10 8. Método, según la reivindicación 4, o uso, según la reivindicación 5, o dicha al menos una estatina transportada utilizando el transporte mediado por portadores, de gran peso molecular, para utilizar, según la reivindicación 6, en el que la estatina es rosuvastatina.