

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 117**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/366** (2006.01)  
**A61K 31/40** (2006.01)  
**A61K 31/404** (2006.01)  
**A61K 31/22** (2006.01)  
**A61K 31/47** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61P 3/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2012 PCT/GB2012/053135**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2013 WO13088161**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2012 E 12806096 (9)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 2790693**

54 Título: **Administración sublingual de estatinas**

30 Prioridad:

**14.12.2011 GB 201121503**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.10.2017**

73 Titular/es:

**LONDONPHARMA LTD. (100.0%)  
Innovation Centre Norwich Research Park  
Norwich, Norfolk NR4 7GJ, GB**

72 Inventor/es:

**SAMS, MARTIN JAMES;  
HIGH, JULIET VICTORIA;  
JAMIESON, PAUL ANDREW y  
BOOLES, CLIVE**

74 Agente/Representante:

**POINDRON, Cyrille**

ES 2 639 117 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**

Administración sublingual de estatinas

5 Descripción

Campo de la invención

La invención se refiere a métodos mejorados de liberación de estatinas.

10

Antecedentes

15 El desarrollo de vías de liberación de fármacos sigue siendo un elemento importante en el progreso de las ciencias farmacéuticas. Una vez que se ha identificado un compuesto activo, el diseño de mecanismos de liberación debe superar los retos del transporte del medicamento al sitio de acción requerido en el cuerpo y abordar al mismo tiempo asuntos entre los que se incluyen la semivida, biodisponibilidad, toxicidad y conformidad por parte del paciente. Para conseguir el efecto terapéutico deseado tienen que superarse todos estos retos. Entre las opciones de liberación de fármacos, la administración oral es, con mucho, la vía más importante, incluyendo otras opciones inyección, inhalación, administración tópica o transmucosa.

20

La vía de liberación oral, quizás, es la vía que más retos supone a un farmacéutico para alcanzar el sitio final de acción: la composición tiene tendencia a perderse en la boca o el estómago (por ejemplo, al escupirse o vomitar); la composición debe sobrevivir al medio ácido y enzimáticamente activo del estómago; si no se absorbe en el estómago, el medicamento debe sobrevivir a la acción de las sales biliares y a la acción adicional de enzimas intestinales y bacterianas mientras está en el tracto intestinal, debe ser capaz de cruzar desde la luz a la pared intestinal del intestino para su absorción y, posteriormente, debe sobrevivir a los procesos de degradación del hígado después del transporte por el sistema porta hepático, lo cual tiene como resultado con frecuencia una mala disponibilidad debido al efecto de primer paso. Además, algunos pacientes no pueden tomar (o no quieren tomar) comprimidos, una forma común de dosificación oral. A pesar de estos retos, la vía oral de administración de fármacos sigue siendo la más común.

30

35 Las estatinas son inhibidores de la HMG-CoA reductasa. La HMG-CoA reductasa es la enzima de control de la velocidad en la biosíntesis de colesterol en el hígado. De esta manera, las estatinas pueden usarse para reducir los niveles de colesterol en un individuo, especialmente en los que tienen hipercolesterolemia. Los elevados niveles de colesterol se han asociado con enfermedades cardiovasculares y, por lo tanto, las estatinas se han usado en la prevención y tratamiento de estas enfermedades. Hasta la fecha, se han administrado estatinas exclusivamente por vía oral y han surgido varios problemas de efectos secundarios. En primer lugar, la administración oral proporciona niveles bastante variables de absorción para una dosis de estatina particular, tanto dentro del sujeto (posiblemente dependiente, por ejemplo, del contenido gástrico) como entre sujetos. En segundo lugar, se han notificado varios efectos adversos, tales como efectos adversos gastrointestinales, elevación de las enzimas hepáticas y problemas musculares - tales como mialgias, miopatía y miositis. En el caso extremo, se puede producir rhabdomiolisis con insuficiencia renal aguda.

40

Entre los objetivos de la presente invención se encuentra intentar una solución para estos problemas.

45

El documento US2011/257149 desvela una formulación para la administración oral transmucosa de fármacos para reducir los lípidos.

Sumario de la invención

50

Los inventores, sorprendentemente, han identificado condiciones de formulación a través de las cuales pueden liberarse satisfactoriamente composiciones farmacéuticas que comprenden una estatina - lipófila o hidrófila - a sujetos por la vía transmucosa sublingual, evitándose de esta manera al menos los efectos adversos gastrointestinales indeseados que aparecen con la liberación oral (y posiblemente también los efectos adversos en el músculo). Además, la liberación transmucosa sublingual parece proporcionar una absorción más uniforme (tanto entre sujetos como dentro del mismo sujeto) que la liberación oral. Además, esta liberación transmucosa sublingual es beneficiosa con respecto a la vía oral, ya que la estatina puede perderse en la boca o el estómago (por ejemplo, al escupir o vomitar) o en los casos en los que tomar comprimidos es difícil o no es posible. De esta manera, los inventores describen el uso de una estatina para inhibir la síntesis de colesterol in vivo, donde en dicho uso, dicha composición se libera por la vía transmucosa sublingual. Al utilizar la liberación por pulverización, los inventores han identificado mejoras adicionales con respecto a la liberación que se mencionan en el presente documento.

55

60

Por consiguiente, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método para prevenir o tratar hipercolesterolemia, dislipidemia, enfermedad cardiovascular o cáncer, en un individuo humano, en donde la composición se libera por administración transmucosa sublingual o transmucosa bucal como una pulverización, y en donde dicha composición comprende:

65

a) una estatina seleccionada del grupo que consiste en simvastatina, atorvastatina, lovastatina, pitavastatina, o una sal de las mismas, y un vehículo que comprende un aceite que comprende un glicérido, en donde dicha estatina está solubilizada en dicho vehículo; o

5 (b) una estatina seleccionada del grupo que consiste en fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, o una sal de las mismas, y un vehículo que comprende una solución acuosa, en donde dicha estatina está solubilizada en dicho vehículo, y en donde la composición comprende <25 %v/v de etanol, con la condición de que, si la estatina es pravastatina, entonces la composición tiene un pH de al menos 8 y comprende <1 %v/v de etanol.

10 Este enfoque también puede prevenir/tratar un efecto de las afecciones mencionadas anteriormente.

Preferentemente, la composición comprende además un codisolvente, preferentemente en donde dicho codisolvente comprende un alcohol, preferentemente etanol, 2-(2-etoxietoxi)-etanol o propilenglicol.

15 Los inventores también describen una composición que comprende una estatina, en donde dicha una estatina es lipófila, preferentemente simvastatina, atorvastatina, lovastatina, pitavastatina, o una sal de las mismas, dicho vehículo comprende una solución acuosa, y dicha una estatina está suspendida o emulsionada en dicho vehículo.

20 Los inventores también describen una composición que comprende una estatina, en donde dicha estatina es hidrófila, preferentemente fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, o una sal de las mismas, dicho vehículo comprende un aceite que comprende un glicérido, y dicha estatina está suspendida o emulsionada en dicho vehículo (con la condición de que, si la estatina es pravastatina, entonces la composición carece sustancialmente de etanol).

25 Cuando el vehículo comprende un aceite que comprende un glicérido, dicho aceite preferentemente comprende un triglicérido y/o un macroglicérido. En el primer caso, dicho aceite preferentemente comprende un triglicérido de cadena media (Ph Eur), preferentemente un miglyol, preferentemente miglyol 810, miglyol 812, miglyol 818, miglyol 829 o miglyol 840. En el último caso, dicho aceite preferentemente comprende macroglicéridos de caprilcaproílo (Ph Eur).

30 En realizaciones preferidas de cualquier aspecto de la invención, la composición comprende además un conservante, preferentemente etanol, sorbato potásico, cloruro de benzalconio, o parahidroxibenzoato de metilo, etilo o propilo, o una sal de sodio del mismo, y/o un antioxidante.

35 En realizaciones preferidas de cualquier aspecto de la invención, la composición comprende además un agente saborífero y/o un edulcorante. Cuando el vehículo de la composición comprende un aceite que comprende un glicérido, la composición preferentemente comprende una gema saborífero lipófilo, preferentemente mentol, vainilina o un aceite esencial (preferentemente aceite de naranja, aceite de limón, aceite de clavo, aceite de menta, aceite de hierbabuena o aceite de anís).

40 Como alternativa, cuando el vehículo de la composición comprende una solución acuosa, preferentemente dicho agente saborífero comprende (i) un agente saborífero soluble en agua y/o (ii) un agente saborífero lipófilo que se solubiliza por medio de un disolvente basado en aceite miscible con agua, y/o preferentemente dicho edulcorante es soluble en agua. Preferentemente, dicho agente saborífero lipófilo comprende mentol, aceite de menta, aceite de limón o aceite de anís y/o dicho disolvente basado en aceite miscible con agua comprende ricinoleato de macroglicérol (Ph Eur). Preferentemente, dicho edulcorante comprende sucralosa, sorbitol, glicerol o sacarina sódica.

50 Opcionalmente, la composición está incluida dentro de un recipiente que comprende un dispositivo de liberación, preferentemente en donde dicho dispositivo de liberación dispensa la composición como una pulverización.

También se describe una composición farmacéutica que comprende una estatina para uso para inhibir la síntesis de colesterol in vivo, donde en dicho uso, dicha composición se libera por la vía transmucosa.

55 Descripción detallada de la invención

Todas las referencias a la liberación/administración transmucosa en el presente documento, preferentemente se realizan por liberación sublingual mediante pulverización.

60 La invención se refiere a una composición farmacéutica para la liberación transmucosa de una estatina. Una estatina es cualquier inhibidor (por ejemplo, competitivo) de la HMG-CoA reductasa (3-hydroxy-3-metilglutaril-CoA reductasa). Ciertas estatinas particulares que se contemplan son las estatinas bien conocidas simvastatina, atorvastatina, lovastatina y pitavastatina (que son estatinas lipófilas) y fluvastatina, pravastatina y rosuvastatina (que son estatinas hidrófilas). Todos estos medicamentos tienen estructuras químicas bien definidas que están ampliamente publicadas en fuentes de referencia de fármacos (por ejemplo, Martindale).

65

5 Se describen composiciones que comprenden un vehículo en el que la estatina es soluble o forma una suspensión o emulsión, preferentemente, en donde más del 50 % de la estatina está solubilizada o suspendida/emulsionada (respectivamente) en dicho vehículo, preferentemente en donde al menos el 75 % de la estatina está solubilizada o suspendida/emulsionada, más preferentemente al menos un 85 %, más preferentemente al menos un 90 % y, aún más preferentemente, al menos un 99 % (y, preferentemente, a una temperatura comprendida entre 5 °C y 40 °C). Preferentemente, el vehículo es líquido a una temperatura comprendida entre 5 °C y 40 °C y, particularmente, se prefiere que el vehículo sea líquido a una temperatura comprendida entre 15 °C y 40 °C.

10 Preferentemente, la estatina está presente en el vehículo a una concentración que proporciona una dosis requerida en un volumen no mayor de 100 microlitros de composición, más preferentemente en un volumen no mayor de 500 microlitros, más preferentemente en un volumen no mayor de 200 microlitros de composición y, aún más preferentemente, en un volumen no mayor de 100 microlitros de composición. En realizaciones preferidas, la estatina está presente en dicha composición a una concentración de al menos 5 mg/ml, preferentemente al menos 10 mg/ml, más preferentemente al menos 25 mg/ml y, más preferentemente, al menos 50 mg/ml (y opcionalmente al menos 80 mg/ml, al menos 100 mg/ml, o al menos 150 mg/ml).

20 Otra característica preferida es que la estatina es estable en la composición, tanto con respecto a los aspectos fisicoquímicos, tales como permanecer en solución o suspensión/emulsión (cuando sea necesario) como en términos de degradación química (incluyendo bioquímica) de la estatina a lo largo del tiempo. Por lo tanto, se prefiere particularmente que la estatina sea estable dentro de la composición, hasta límites farmacéuticamente aceptables, durante un período de al menos un mes, preferentemente al menos 2 meses, más preferentemente al menos 3 meses, más preferentemente al menos 6 meses, más preferentemente al menos 12 meses, más preferentemente al menos 18 meses, más preferentemente al menos 2 años, más preferentemente al menos 3 años, más preferentemente al menos 4 años y, aún más preferentemente, al menos 5 años, mientras se mantiene a una o más temperaturas comprendidas entre 4 °C y 40 °C y en las condiciones de Humedad Relativa definidas en las directrices relevantes de la ICH (preferentemente hasta 25 °C o 30 °C).

25 En una realización, el período de tiempo desde la preparación de la composición hasta su administración es de al menos un mes, al menos 2 meses, al menos 6 meses, al menos 12 meses, al menos 18 meses, al menos 2 años o al menos 3 años.

#### Composiciones que solubilizan estatinas lipófilas

35 En un aspecto de la invención, la estatina es lipófila, específicamente simvastatina, atorvastatina, lovastatina, pitavastatina o una sal de las mismas, y la estatina se solubiliza en un vehículo que comprende (o consiste esencialmente en) un aceite que comprende (o consiste esencialmente en) un glicérido. Preferentemente, la estatina es simvastatina. Esta estatina típicamente se dosifica por vía oral a 10-80 mg y se hidrolizada in vivo hasta su forma de beta-hidroxiácido activa. Por lo tanto, en este aspecto de la composición de la invención, la simvastatina preferentemente se proporciona a una concentración de al menos 5 mg/ml, más preferentemente al menos 50 mg/ml (lo que permite, por ejemplo, que una dosis de 5 mg se libere con una propulsión de 100 µl). En realizaciones particularmente preferidas, la composición comprende un vehículo que comprende: un macroglicérido (por ejemplo, que comprende macroglicéridos de caprilcaproílo Ph Eur); o un triglicérido (especialmente un triglicérido de cadena media) en combinación con un codisolvente (especialmente un alcohol, más preferentemente etanol o 2-(2-etoxietoxi)-etanol).

45 Sorprendentemente, el uso de un vehículo que comprende un macroglicérido permite que las estatinas lipófilas (por ejemplo, simvastatina) se solubilizan a alta concentración sin usar un codisolvente. Además, se ha descubierto que, sorprendentemente, la liberación transmucosa de simvastatina, usando la composición de la invención, proporcionaba una mayor conversión en la forma activa - simvastatina ácida - en comparación con las tasas de conversión correspondientes después de la administración oral. Se cree que la molécula de simvastatina precursora inactiva tiene mayor potencia con respecto a los efectos adversos sobre el músculo que la simvastatina ácida, de forma que este efecto significa que la liberación transmucosa de la simvastatina parece ser más segura (en relación con los problemas musculares) que la liberación oral. En una realización, el individuo es susceptible a los efectos adversos de las estatinas en el músculo y, preferentemente, el individuo susceptible a los efectos adversos sobre el músculo cuando recibe una administración oral de una estatina.

#### Composiciones que solubilizan estatinas hidrófilas

60 En un aspecto alternativo de la invención, la estatina es hidrófila, específicamente fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, o una sal de las mismas, y la estatina se solubiliza en un vehículo que comprende (o consiste esencialmente en) una solución acuosa (incluyendo agua misma), y en donde la composición comprende <25 %v/v de etanol, con la condición de que, si la estatina es pravastatina, la composición tiene un pH de al menos 8 y comprende <1 %v/v de etanol.

65 En realizaciones preferidas, la estatina es pravastatina (preferentemente pravastatina sódica). Esta estatina típicamente se dosifica por vía oral a 10-40 mg. Por lo tanto, en este aspecto de la composición de la invención, la

pravastatina preferentemente se proporciona a una concentración de al menos 5 mg/ml, más preferentemente al menos 50 mg/ml (permitiendo liberar, por ejemplo, una dosis de 5 mg con una propulsión de 100 µl), más preferentemente al menos 100 mg/ml (permitiendo liberar, por ejemplo, una dosis de 10 mg con una propulsión de 100 µl). Se prefiere particularmente que dicha composición que comprende pravastatina comprenda además un agente saporífero y/o un edulcorante (véase más adelante).

En realizaciones alternativas, la estatina es fluvastatina (preferentemente fluvastatina sódica). Esta estatina típicamente se dosifica por vía oral a 20-80 mg. Por lo tanto, en este aspecto de la composición de la invención, preferentemente se proporciona fluvastatina a una concentración de al menos 5 mg/ml, más preferentemente al menos 25 mg/ml (permitiendo, por ejemplo, liberar una dosis de 2,5 mg con una propulsión de 100 µl), más preferentemente al menos 50 mg/ml. En realizaciones particularmente preferidas, la composición comprende un codisolvente (especialmente un alcohol, más preferentemente etanol o propilenglicol) y/o la composición tiene un pH de al menos 8, preferentemente un pH de 8-10. Se prefiere particularmente que dicha composición que comprende fluvastatina comprenda además un agente saporífero y/o un edulcorante (véase más adelante).

Es sorprendente descubrir que dichas composiciones esencialmente acuosas se hayan usado para liberar satisfactoriamente estatinas por vía transmucosa, dada la tendencia esperada de que dichas composiciones hidrófilas se eliminen en el tracto gastrointestinal.

#### 20 Codisolventes

En realizaciones de las composiciones anteriores de la invención, dicha composición comprende además un codisolvente, es decir, cualquier agente que aumente la solubilidad de la estatina en el vehículo. En realizaciones preferidas, dicho codisolvente comprende (o consiste esencialmente en) un alcohol, preferentemente etanol, 2-(2-etoxietoxi)-etanol o propilenglicol. Un codisolvente puede usarse en una cantidad comprendida entre un 1 % y un 49 % p/p o v/v, más preferentemente entre un 1 % y un 40 %, más preferentemente entre un 5 % y un 35 %. Claramente, cuando la estatina es pravastatina, si el codisolvente comprende etanol, entonces la concentración final de etanol en la composición debe ser menor del 1 %v/v.

#### 30 Suspensiones/Emulsiones

También se describen composiciones que comprenden una estatina y un vehículo en el que dicha estatina forma una suspensión o emulsión.

La estatina puede ser lipófila, preferentemente simvastatina, atorvastatina, lovastatina, pitavastatina, o una sal de las mismas, y la estatina puede suspenderse o emulsionarse en un vehículo que comprende (o consiste esencialmente en) una solución acuosa (incluyendo agua misma).

La estatina puede ser hidrófila, preferentemente fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, o una sal de las mismas, y la estatina puede suspenderse o emulsionarse en un vehículo que comprende (o consiste esencialmente en) un aceite que comprende (o consiste esencialmente en) un glicérido, con la condición de si la estatina es pravastatina, entonces la composición carece sustancialmente de etanol.

#### 45 Vehículos que comprenden un aceite que comprende un glicérido

Dichos vehículos podrían comprender (o consistir esencialmente en) un aceite que comprende un monoglicérido, un diglicérido y/o (y preferentemente) un triglicérido. Los aceites preferidos incluyen monooleatos de Glicerol (Ph Eur); Aceite de Semilla de Palma Fraccionado (Ph Eur); Aceite de Semilla de Algodón Hidrogenado (Ph Eur); Triglicéridos Omega-3-Marinos (Ph Eur); Aceite de Pescado, Rico en Ácidos Omega-3 (Ph Eur); Aceite de Hígado de Bacalao (Ph Eur).

Los aceites preferidos que comprenden (o consisten esencialmente en) un triglicérido, incluyen aceite de Maíz Refinado (Ph Eur), Aceite de Ricino Virgen (Ph Eur), Aceite de Oliva Refinado (Ph Eur), Aceite de Colza Refinado (Ph Eur), Aceites Grasos Vegetales (Ph Eur) y, en particular, Triglicéridos de Cadena Media (Ph Eur).

Los triglicéridos de cadena de longitud media se definen en la Monografía 0868 de la Farmacopea Europea de la siguiente manera:

Una mezcla de triglicéridos de ácidos grasos saturados, principalmente de ácido caprílico (ácido octanoico, C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>) y de ácido cáprico (ácido decanoico, C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>). Los triglicéridos de cadena media se obtienen a partir del extracto de aceite de la fracción deshidratada e hidrogenada del endospermo de Cocos nucifera L. o del endospermo deshidratado de Elaeis guineensis Jacq. Cuando se preparan triglicéridos de cadena media a partir del endospermo de Cocos nucifera L., puede usarse el aceite de coco fraccionado del título. Los triglicéridos de cadena con longitud media tienen un mínimo del 95,0 por ciento, como mínimo, de ácidos grasos saturados con 8 y 10 átomos de carbono. Se describen propiedades químicas y físicas adicionales en la Monografía 0868 de la Farmacopea Europea, y documentos equivalentes.

En realizaciones preferidas, el aceite comprende un miglyol, preferentemente miglyol 810, miglyol 812, miglyol 818, miglyol 829 o miglyol 840.

5 En realizaciones preferidas, el vehículo comprende un aceite que comprende macroglicérido, tal como macroglicéridos de linoleoilo (Ph Eur), macroglicéridos de oleoilo (Ph Eur) o, preferentemente, macroglicéridos de caprilcaproilo (Ph Eur).

10 Los macroglicéridos de caprilcaproilo se definen en la Monografía 1184 de la Farmacopea Europea de la siguiente manera:

15 Los macroglicéridos de caprilcaproilo son mezclas de monoésteres, diésteres y triésteres de glicerol y monoésteres y diésteres de macroglicéridos con una masa molecular relativa media comprendida entre 200 y 400. Se obtienen por alcoholisis parcial de triglicéridos de cadena media usando macroglicol o por esterificación de glicerol y macroglicol con ácido caprílico y ácido cáprico o una mezcla de ésteres de glicerol y condensados de óxido de etileno con ácido caprílico (ácido octanoico) y ácido cáprico (ácido decanoico). Pueden contener macroglicéridos libres.

#### Otros componentes opcionales

20 En realizaciones preferidas de cualquiera de dichas composiciones, la composición comprende además un conservante (es decir, cualquier agente que destruya o inhiba el crecimiento de un microorganismo), preferentemente etanol, sorbato potásico, cloruro de benzalconio, o parahidroxibenzoato de metilo, etilo o propilo, o una sal de sodio de los mismos, y/o un antioxidante (por ejemplo hidroxianisol butilato (BHA) o hidroxitolueno butilato (BHT) para composiciones en las que el vehículo comprende un aceite que comprende un glicérido).  
 25 Claramente, cuando la estatina es pravastatina, si el conservante comprende etanol, la concentración final de etanol en la composición debe ser menor del 1 % p/p. Preferentemente, dicho conservante y/o dicho antioxidante están presentes a una concentración eficaz, preferentemente a una concentración de al menos un 0,1 % p/p o v/v, preferentemente al menos un 0,5 % y, preferentemente, a una concentración dentro de los límites de seguridad publicados.

30 En realizaciones preferidas de cualquiera de dichas composiciones, la composición comprende además un saborífero y/o un edulcorante.

35 En un aspecto de la invención, cuando el vehículo de la composición comprende un aceite que comprende un glicérido, la composición comprende un agente saborífero lipófilo, tal como mentol, vanilina o un aceite esencial (por ejemplo, aceite de naranja, aceite de limón, aceite de clavo, aceite de menta, aceite de hierbabuena o aceite de anís), preferentemente a una concentración de al menos un 0,1 % v/v, preferentemente al menos un 0,5 %.

40 La fluvastatina y pravastatina tienen un sabor amargo y desagradable. Por lo tanto, en otro aspecto de la invención, en donde el vehículo de la composición comprende una solución acuosa, la composición comprende un agente saborífero que comprende (o consiste esencialmente en) un agente saborífero hidrosoluble y/o un agente saborífero lipófilo que se solubiliza por medio de un disolvente basado en aceite y miscible con agua. Dicha composición, como alternativa o adicionalmente, comprende un edulcorante hidrosoluble. En realizaciones preferidas, el agente saborífero lipófilo comprende (o consiste esencialmente en) mentol, aceite de menta, aceite de limón o aceite de anís - se ha descubierto que, sorprendentemente, estos saboríferos particulares pueden solubilizarse en una solución acuosa cuando se usa un disolvente basado en aceite y miscible con agua. El agente saborífero preferentemente está presente a una concentración de al menos un 0,1 % p/p, preferentemente de al menos un 0,5 % y, opcionalmente, de hasta un 2 %. El disolvente basado en aceite y miscible con agua preferentemente está presente a una concentración de al menos un 1 % p/p, preferentemente de al menos un 5 % y, opcionalmente, de hasta un 10 % o de hasta un 25 %. Un disolvente basado en aceite y miscible con agua particularmente eficaz comprende (o consiste esencialmente en) ricinoleato de macroglicérol (Ph Eur). Preferentemente, dicho disolvente no se usa por encima de un 17 % p/p. El Ricinoleato de Macroglicérol se define en la Monografía 1082 de la Farmacopea Europea de la siguiente manera:

55 Contiene principalmente ricinoleil glicerol etoxilado con 30 a 50 moléculas de óxido de etileno (valor nominal), con pequeñas cantidades de ricinoleato de macroglicol y de los glicoles libres correspondientes. Se produce por la reacción de aceite de ricino con óxido de etileno.

60 El edulcorante hidrosoluble preferentemente comprende (o consiste esencialmente en) sucralosa, sorbitol, glicerol o sacarina sódica, y preferentemente está presente a una concentración de al menos un 0,05 % p/p, preferentemente al menos un 0,1 %.

65 Se consiguió una mejora del sabor y/o enmascaramiento de la amargura particularmente buenos de estas estatinas usando una combinación de un agente saborífero (preferentemente un sabor a frutas o a menta y/o lipófilo [solubilizado por medio de un disolvente basado en aceite y miscible con agua]) y un edulcorante (preferentemente hidrosoluble, preferentemente sucralosa).

Componentes potencialmente excluidos

5 Se observó que la pravastatina (sal de sodio) reaccionaba con etanol, de forma que el etanol se excluye sustancialmente de las composiciones que comprenden pravastatina. Podría haber otras razones para excluir opcionalmente el etanol (y, por lo tanto, en algunas realizaciones preferidas, la composición carece sustancialmente de etanol, por ejemplo, comprende <1 % p/p o v/v de etanol, más preferentemente menos de un 0,5 % de etanol y, aún más preferentemente, menos de un 0,1 % de etanol), por ejemplo, cuando la composición se va a usar en contextos culturales o religiosos en los que no se permite la ingesta de etanol.

10 En algunas realizaciones, la composición tiene de un 0 a un 30 % de etanol, tal como menos de un 25 %, menos de un 20 %, menos de un 10 % o menos de un 5 % de etanol.

15 Además, es posible excluir los propulsores, ya que estos pueden ser irritantes para la mucosa. En realizaciones opcionales, por lo tanto, la composición de la invención carece sustancialmente de propulsores, por ejemplo, comprende <1 % p/p o v/v de propulsor, más preferentemente menos de un 0,5 % de propulsor y, aún más preferentemente, menos de un 0,1 % de propulsor.

20 En una realización, la composición no comprende N-metilpirrolidona o comprende menos de un 10 %, menos de un 1 % o menos de un 0,1 % de N-metilpirrolidona.

Dispositivos de liberación

25 Las composiciones de la presente invención pueden estar incluidas dentro de un recipiente que comprende un dispositivo de liberación; el dispositivo puede dispensar la composición como una sola o múltiples descargas. Preferentemente, el dispositivo no está presurizado.

30 Las composiciones pueden liberarse como un bolo líquido o, de acuerdo con la invención, como una pulverización. Preferentemente, dicha pulverización comprende gotas de líquido que tienen un diámetro medio de al menos aproximadamente 10 micrómetros, preferentemente al menos 20 micrómetros, más preferentemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 micrómetros y, aún más preferentemente, de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 micrómetros. Preferentemente, las composiciones se liberan como gotas líquidas que tienen una distribución de tamaños de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros, preferentemente de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 200 micrómetros, más preferentemente de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros. La elección de estos tamaños de gota (más grandes) significa que las gotas tienen más peso y esto es preferible en la invención porque un peso mayor aumenta la probabilidad de que la gota, y por lo tanto la estatina, caiga rápidamente en la mucosa reduciéndose de esta manera la posibilidad de que las gotas queden atrapadas en la respiración y se expulsen de la boca, o entren en los pulmones.

40 Se prefiere particularmente que cada dosis individual o sucesiva tenga un volumen menor de 1.000 microlitros. El uso de volúmenes de dosis pequeños reduce la probabilidad de que la composición se trague, o se escupa, por el paciente. Esta probabilidad se reduce adicionalmente mediante el uso de volúmenes más pequeños (especialmente en el contexto pediátrico) y, de esta manera, en realizaciones preferidas adicionales, cada dosis tiene un volumen menor de 600 microlitros; menor de 500 microlitros; menor de 400 microlitros; menor de 300 microlitros; menor de 200 microlitros; o incluso menor de 100 microlitros. Se prefieren especialmente volúmenes más pequeños para uso pediátrico.

50 Preferentemente, el dispositivo de liberación comprende un dispositivo de pulverización, preferentemente un dispositivo de pulverización no presurizado y, especialmente, un dispositivo de pulverización de bomba. El uso de un dispositivo de pulverización de bomba aumenta el área de mucosa a la que se aplica la composición, aumentándose de esta manera la absorción y minimizándose la probabilidad de que el medicamento se trague.

En una realización, la composición tiene (consiste en) 1 o 2 fases líquidas.

55 Resultados

60 También se describe una composición farmacéutica que comprende una estatina (tal como cualquiera de las composiciones mencionadas anteriormente) para uso en la inhibición de la síntesis de colesterol in vivo, donde en dicho uso, dicha composición se libera por la vía transmucosa (tal como a través de la vía nasal, bucal o sublingual, preferentemente la vía sublingual). Al inhibir la síntesis de colesterol, las estatinas actúan, por ejemplo, reduciendo los niveles sanguíneos de colesterol total, principalmente al reducir los niveles sanguíneos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). También pueden aumentar los niveles sanguíneos de lipoproteínas de alta densidad (HDL). De esta manera, la invención se dirige a estos efectos específicos, así como al tratamiento de hiperlipidemias tales como hipercolesterolemia (es decir, reducción de los niveles de colesterol circulatorios en un individuo con un nivel de colesterol en sangre anormalmente alto desde el punto de vista clínico) y/o la prevención, tratamiento o gestión de una enfermedad cardiovascular (incluyendo aterosclerosis).

5 También se describe un método para tratar a un ser humano o animal (preferentemente un mamífero) que necesita una estatina, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende una estatina, realizándose la administración por vía transmucosa (tal como a través de la vía nasal, bucal o sublingual, preferentemente por la vía sublingual). En dicho método, el sujeto puede tener, por ejemplo, una hiperlipidemia (por ejemplo, hipercolesterolemia) o puede padecer (o tener riesgo de padecer) una enfermedad cardiovascular.

Farmacocinética ventajosa

10 La farmacocinética ventajosa descubierta por los inventores significa que la invención es particularmente adecuada para ciertos grupos de pacientes. De esta manera, en realizaciones preferidas, la invención está dirigida a pacientes para los que es importante evitar la variabilidad en la dosificación y/o que son susceptibles de ciertas afecciones o efectos secundarios.

15 La invención es particularmente adecuada para adultos (de al menos 16 años), adolescentes (de 10 a 15 años) y niños (con 10 o menos años) con hipercolesterolemia o dislipidemia mixta, preferentemente cuando la respuesta al cambio de la dieta o el ejercicio o la reducción de peso no es adecuada. La invención también es particularmente adecuada para la prevención o tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota. La invención también es particularmente adecuada para reducir la mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes con enfermedad  
20 cardiaca aterosclerótica o diabetes mellitus, donde los pacientes pueden tener opcionalmente niveles de colesterol normales o aumentados. La invención también es particularmente adecuada para mejorar la supervivencia en pacientes con cáncer, así como para la prevención primaria y/o secundaria de cánceres.

25 Los individuos preferidos incluyen los que no pueden, o no quieren, tragar comprimidos. El individuo puede tener una afección gastrointestinal, por ejemplo, disfagia (dificultad para tragar) o pueden padecer náuseas y/o acidez cuando toman comprimidos. El paciente puede tener una obstrucción gastrointestinal, tal como en la parte superior del tracto gastrointestinal. El paciente puede ser un niño y, por lo tanto, menos capaz de tomar un comprimido. El paciente puede tener preferencia por una pulverización sublingual o puede estar parcialmente inconsciente o estar  
30 inconsciente.

35 En algunas circunstancias, el individuo no se somete a una cirugía cardiaca dentro de un período de 1, 5, 20 o 30 días desde la administración. En otras circunstancias, el individuo no está en un hospital y/o no está bajo la asistencia de un especialista en medicina. En algunas circunstancias, el individuo, tiene una terapia con estatina de larga duración, por ejemplo, ha recibido al menos una administración cada 15 o 30 días durante más de 200, 300 o 500 días.

40 Una razón de que la administración oral pueda llevar a una variabilidad en la dosificación se debe a diferencias en la actividad de la proteína intestinal CYP3A4 en las estatinas. En algunas circunstancias, el individuo recibe 2, 3, 4, 5 o 6 a 10 administraciones, y todas estas administraciones tienen una dosificación eficaz que difiere de la primera administración en menos de un 15 % de la dosificación eficaz de la primera administración.

Se prefiere que el valor de  $T_{m\acute{a}x}$  (tiempo transcurrido hasta que se alcanza la concentración máxima en plasma) sea menor de 2 horas desde la administración, preferentemente menor de una 1 hora o menor de 0,5 horas.

45 **Ejemplos**

Ejemplo 1- Resumen de formulación de Simvastatina

50 La formulación para la simvastatina se intentó realizar en primer lugar con agua y en segundo lugar en Miglyol 810 (triglicéridos de cadena media Ph Eur). La formulación en agua no se disolvía y formaba un precipitado blanco lechoso (suspensión). La segunda formulación en Miglyol se disolvió hasta aproximadamente 5 mg/ml. El uso de etanol (20 %v/v) como codisolvente permitió solubilizar una mayor concentración de simvastatina, hasta aproximadamente 80 mg/ml. El etanol también actúa como conservante.

55 Se usó Hidroxitolueno Butilado (BHT) o Hidroxianisol Butilado (BHA) como antioxidante y se usó mentol como saporífero.

Se realizó un lote GMP (11-086) con simvastatina proporcionada at 50 mg/ml:

5 mg de simvastatina por propulsión de 0,1 ml (Tamaño del lote 2.000 ml)	
Material	Peso (g)
Simvastatina USP	100,0
Etanol, Anhidro Ph Eur	400,0
Hidroxianisol Butilado Ph Eur	10,0
Levomentol Ph Eur	14,0



Material	Peso (g)
Triglicéridos de cadena media Ph Eur	Hasta enrasar a volumen

La solubilidad y la estabilidad fueron aceptables después de al menos 2 meses (5 °C y 25 °C). Este lote se ensayó en la clínica (véase la sección posterior).

- 5 Se observó que la simvastatina también podía solubilizarse hasta aproximadamente 80 mg/ml usando un 15 %v/v de Transcutol HP (monoetiléter de dietilenglicol Ph Eur) en lugar de un 20 %v/v de etanol o usando Labrasol (macrogolglucéridos de caprilcaproílo Ph Eur) en lugar de Miglyol. Obsérvese que el monoetiléter de dietilenglicol se define en la Monografía 1198 de la Farmacopea Europea de la siguiente manera: 2-(2-Etoxietoxi)etanol producido por condensación de óxido de etileno y alcohol, seguido de destilación. [En ausencia de etanol podría usarse un conservante alternativo, por ejemplo, propil parabenos.]

Ejemplo 2 - Resumen de formulación de pravastatina

- 15 Se observó que la pravastatina (sal de sodio) reaccionaba con etanol, de forma que se excluyó el etanol de todas las formulaciones de pravastatina. La formulación de pravastatina sódica en Miglyol 810 formaba una suspensión, pero esta estatina se disolvía en formulaciones acuosas, hasta al menos 150 mg/ml. La pravastatina experimenta hidrólisis a un pH menor de 8, de forma que las formulaciones debían tener un pH de 8 o mayor a lo largo de toda la vida del producto.

- 20 Se realizó un lote GMP (11-087) con pravastatina proporcionada a 50 mg/ml:

5 mg de pravastatina por propulsión de 0,1 ml (Tamaño del lote 2.000 ml)

Material	Peso
Pravastatina sódica Ph Eur	100,0
Metil hidroxibenzoato sódico Ph Eur	8,0
Edetato Disódico Ph Eur	2,0
Sacarina Sódica Ph Eur	2,0
Agua purificada	Hasta enrasar a volumen

- 25 La solubilidad y estabilidad fueron aceptables después de al menos 2 meses (5 °C y 25 °C). Este lote se ensayó en la clínica (véase la sección posterior).

Los resultados de aceptación del sabor de la clínica fueron los siguientes (las figuras representan número de sujetos):

30

50 mg/dosis

	Sin sabor	Presente pero no desagradable	Moderadamente desagradable	Muy desagradable
5 min	0	3	5	0
0,5 h	5	3	0	0
1,0 h	8	0	0	0

100 mg/dosis

	Sin sabor	Presente pero no desagradable	Moderadamente desagradable	Muy desagradable
5 min	0	1	5	2
0,5 h	5	3	0	0
1,0 h	8	0	0	0

- 35 Se realizó un trabajo de formulación adicional para mejorar los resultados de sabor de la clínica. La sacarina sódica como edulcorante mejoró el sabor en alguna medida, pero se ensayaron componentes alternativos al considerar que el producto se tomaría por un paciente diariamente, de forma que estos componentes no solo debían ser farmacopeicos, sino que también debían tener, por ejemplo, un bajo valor calorífico y no debían ser cariogénicos.

En términos de edulcorantes, el sorbitol, el glicerol y el maltitol eran miscibles y facilitaban la palatabilidad, aunque el maltitol tenía estabilidad limitada. La sucralosa mostró resultados notablemente buenos y es ventajosa porque solo se requiere en cantidades muy pequeñas (por ejemplo, 0,05-0,1 %) y no es cariogénica. El Aspartamo, Acesulfamo K y la propia sacarina son insolubles en agua. Los saporíferos hidrosolubles en forma en polvo o líquida (por ejemplo, fresa 501094 y zumo de naranja 506304, respectivamente) proporcionan una mejora del sabor (al 0,1-1,0 %).

Se obtuvieron mejoras de sabor particularmente buenas usando saporíferos lipófilos, una vez que se hubieron identificado las condiciones en las que podrían disolverse ejemplos seleccionados en el vehículo acuoso. Cremophor EL (ricinoleato de macroglicerol Ph Eur) se identificó como un componente que podía mantener el mentol, el aceite de menta, el aceite de anís y el aceite de limón en solución. Estos saporíferos se mezclaron por primera vez al 1 %p/p con de Cremophor EL, y la combinación resultante después con agua (10 %p/p en agua purificada). Por el contrario, la vanilina, el aceite de naranja y el aceite de clavo (después de la combinación con Cremophor EL) no permanecían miscibles cuando se mezclaban con agua. Debe tenerse en cuenta que la vanilina también se degradaba en Cremophor EL, lo cual hacía que no pudiera utilizarse. Debe tenerse en cuenta que el Cremophor EL no se mezclaba bien con el agua por encima de ~17 % y, por lo tanto, no podría usarse por encima de esta concentración. La acción de Cremophor EL en este caso es la de un disolvente basado en aceite miscible con agua.

Se consiguió una mejora de sabor particularmente buena y/o enmascaramiento de la amargura de la pravastatina cuando se usaba una combinación de un agente saporífero y un edulcorante (preferentemente hidrosoluble). Una combinación ideal es una que usa un sabor a fruta (por ejemplo, aceite de limón, solubilizado usando Cremophor EL) con sucralosa.

#### Ejemplo 3 – Resumen de formulación de fluvastatina

Se observó que la fluvastatina (sal de sodio) forma una suspensión en Miglyol 810, pero esta estatina se disolvía en formulaciones acuosas hasta al menos 25 mg/ml usando etanol o propilenglicol (ambos al 20 %p/p) como codisolvente.

Se realizó un lote GMP (11-126) con fluvastatina proporcionada a 25 mg/ml:

#### 2,5 mg de fluvastatina por propulsión de 0,1 ml (Tamaño del lote 2.000 ml)

Material	Peso (g)	%p/p
Fluvastatina Sódica USP	50,0	2,5
Etanol anhidro Ph Eur	400,0	20,0
Agua purificada Ph Eur	Hasta enrasar a volumen	77,5

La solubilidad y estabilidad fueron aceptables después de al menos 1 mes (5 °C y 25 °C). Este lote se ensayó en la clínica (véase la sección posteriormente).

Debe tenerse en cuenta que el análisis de sabor de la clínica puso de manifiesto que la fluvastatina era muy amarga, de forma que es preferible una mejora del sabor; pueden emplearse las técnicas usadas para la pravastatina - se descubrió que la fluvastatina permanecía en solución cuando se mezclaba con Cremophor al 10 %. Los resultados de sabor más prometedores se obtuvieron usando aceite de limón, aceite de mentol o aceite de menta (todos a través de Cremophor EL) en combinación con sucralosa al 0,05 %. El análisis preliminar muestra que la solubilidad y/o estabilidad pueden optimizarse a un pH de 8-10.

#### Ejemplo 4 - Estudios farmacocinéticos

Se realizó un ensayo de fase 1 cruzado, aleatorizado, de etiqueta descubierta, de un solo centro y confidencial para evaluar la tasa y grado de absorción de diversas formulaciones sublinguales de estatinas en sujetos sanos de género masculino.

#### Objetivos

Los objetivos primarios de este estudio fueron:

- evaluar la absorción sublingual de las medicaciones de estudio
- establecer la proporcionalidad de la dosis entre diferentes dosis administradas

Los objetivos secundarios de este estudio fueron:

- establecer la seguridad, tolerancia, tolerancia local y aceptación del sabor de las medicaciones de estudio.

## Metodología/diseño del estudio

Se pidió a los sujetos que proporcionaran su consentimiento informado por escrito antes de realizar cualquier procedimiento relacionado con el estudio. Los sujetos se exploraron para determinar su elegibilidad en los 28 días previos a la primera admisión en el estudio, Día-1. Se pidió a los sujetos elegibles que participaran en dos períodos de tratamiento de estudio, cada uno a un nivel de dosis diferente de la misma estatina con un período de eliminación de al menos de 24 horas entre los períodos de estudio. Para cada período de tratamiento, los sujetos se admitieron en la unidad de investigación clínica (CRU) la tarde previa a la dosificación. Los sujetos recibieron sus tratamientos de una forma aleatorizada. Los sujetos se supervisaron de cerca en la clínica durante al menos 8 horas después de la dosificación. Después del último período de tratamiento, los sujetos volvieron para someterse a una visita de seguimiento después del estudio.

## Número de Sujetos

En el estudio se incluyó un total de 24 sujetos sanos de género masculino; 8 sujetos para cada producto de ensayo.

## Número de Sujetos Analizados

Los 24 sujetos entraron y completaron el estudio y se incluyeron en las poblaciones de seguridad y farmacocinética.

## Diagnóstico y Criterios Principales para Inclusión

Para el ensayo fueron elegibles sujetos sanos de género masculino con edades de 18-55, de cualquier origen étnico, con un índice de masa corporal (IMC) dentro del intervalo 18-25, y un peso mínimo de al menos 55 kg. Los sujetos debían tener buena salud, lo cual se determinó por la historia médica, examen médico, electrocardiograma, pruebas de laboratorio y serología. Los sujetos tenían que estar dispuestos a completar todas las evaluaciones requeridas. Antes de ningún procedimiento de estudio, era necesario que los sujetos comprendieran y firmaran el formulario de consentimiento informado (FCI).

## Producto de Ensayo, Dosis y Modo de Administración, Número(s) de Lote

Pulverización sublingual de simvastatina, 5 mg por propulsión de 100  $\mu$ l (dosificada a 20 mg o 40 mg), n.º de lote 11-086.  
 Pulverización sublingual de fluvastatina, 2,5 mg por propulsión de 100  $\mu$ l (dosificada a 10 mg o 25 mg), n.º de lote 11-126.  
 Pulverización sublingual de pravastatina, 5 mg por propulsión de 100  $\mu$ l (dosificada a 20 mg o 40 mg), n.º de lote 11-087.

## Duración del Tratamiento

La duración del estudio fue de aproximadamente 6 semanas para cada sujeto, incluyendo el período de selección y de seguimiento. Los sujetos tuvieron 2 períodos de tratamiento como pacientes internos con un período de eliminación de al menos 24 horas entre tratamientos.

## Criterios de Evaluación

## Variables Farmacocinéticas -

Se recogieron muestras de sangre para el análisis farmacocinético (PK) en los siguientes puntos de tiempo: antes de la dosis (antes de que transcurrieran 60 min) y 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6 y 8 horas después de la dosificación.

Los siguientes parámetros farmacocinéticos para todas las estatinas se calcularon por métodos no compartimentales convencionales para el análisis tradicional de dos fases usando WinNonlin Ver 5.0.1:  $ABC_{0-t}$ ,  $ABC_{0-\infty}$ ,  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $T_{m\acute{a}x}$ ,  $\lambda_z$ ,  $t_{1/2}$ ,  $CL/F$  y  $V/F$ . Para el análisis estadístico se usó SPSS Ver 17.0.

## Variables de Seguridad -

La seguridad se evaluó por supervisión de acontecimientos adversos (AA), evaluación de cualquier cambio médicamente significativo basado en los descubrimientos del examen físico, signos vitales y evaluaciones de electrocardiogramas (ECG), pruebas de laboratorio clínico, tolerancia local y aceptación del sabor.

## Métodos Estadísticos

Todos los análisis estadísticos fueron apropiados para la naturaleza y distribución de los datos recogidos. Estos se detallan en el plan de análisis farmacocinético (PAF).

Farmacocinética

En el caso de la fluvastatina y pravastatina, se analizaron muestras farmacocinéticas de todos los períodos de tratamiento para las concentraciones del compuesto parental solo. En el caso de la simvastatina, se analizó el metabolito activo simvastatina además de la molécula parental después de la revisión inicial de los datos PK para la molécula parental. El análisis estadístico se basó en datos de todos los períodos de tratamiento para todos los sujetos que tenían concentraciones en plasma medibles estudiadas. Se produjeron perfiles individuales del sujeto y perfiles medios de la concentración plasmática para cada principio activo por tratamiento.

Los parámetros PK  $ABC_{0-t}$ ,  $ABC_{0-\infty}$ ,  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $T_{m\acute{a}x}$ ,  $\lambda_z$ ,  $t_{1/2}$ , CL/F y V/F se indicaron por tratamiento para cada sujeto y, cuando fue apropiado, se realizaron comparaciones estadísticas adecuadas. Para cada nivel de dosis se presentaron resúmenes descriptivos que incluían n, media aritmética, DT, CV (%), media geométrica, CI del 95 % para la media aritmética, mediana, mínimo y máximo. El  $T_{m\acute{a}x}$  se resumió usando los valores de n, mediana, mínimo y máximo.

Análisis de Seguridad

Los datos de seguridad se resumieron por métodos descriptivos; las variables continuas por estadística general y los datos categóricos por frecuencias absolutas y relativas.

Resumen de Resultados Farmacocinéticos y Conclusiones

Resumen de Parámetros PK para la pulverización sublingual de simvastatina y simvastatina ácida después de la pulverización sublingual de simvastatina por nivel de dosis

Parámetro Farmacocinético	Estadística General	Simvastatina		Simvastatina Ácida	
		Nivel de Dosis 1 (20 mg)	Nivel de Dosis 2 (40 mg)	Nivel de Dosis 1 (20 mg)	Nivel de Dosis 2 (40 mg)
$ABC_{0-8}$ (ng.h/ml)	Media	30,35	55,10	21,31	32,51
	CV %	52	43	31	35
$ABC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	Media	32,86	61,07	37,67	47,58
	CV %	50	42	39	32
$C_{m\acute{a}x}$ (ng.h/ml)	Media	8,83	17,32	6,10	9,88
	CV %	64	47	63	85
$t_{1/2}$ (h)	Media	1,8	1,9	5,73	3,65
	CV %	16	23	87	27
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	Mediana	1,88	1,88	2,19	3,88
	Intervalo	1,00-3,00	1,00-4,00	0,50-4,00	2,00-8,00
V/F (l)	Media	1976,16	2067,89	3961,70	4755,81
	CV %	51	42	55	36
CL/F (l/h)	Media	744,33	764,67	609,03	921,93
	CV %	47	40	39	33

Resumen de parámetros PK para fluvastatina y pravastatina por nivel de dosis

Parámetro Farmacocinético	Estadística General	Fluvastatina		Pravastatina	
		Nivel de Dosis 1 (10 mg)	Nivel de Dosis 2 (25 mg)	Nivel de Dosis 1 (20 mg)	Nivel de Dosis 2 (40 mg)
$ABC_{0-8}$ (ng.h/ml)	Media	36,30	89,90	29,99	78,78
	CV %	48	58	31	54
$ABC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	Media	37,23	91,67	31,16	80,58
	CV %	48	58	29	54
$C_{m\acute{a}x}$ (ng.h/ml)	Media	34,18	88,01	12,32	44,51
	CV %	56	77	37	60
$t_{1/2}$ (h)	Media	1,18	1,40	1,58	1,32

Parámetro Farmacocinético	Estadística General	Fluvastatina		Pravastatina	
		Nivel de Dosis 1 (10 mg)	Nivel de Dosis 2 (25 mg)	Nivel de Dosis 1 (20 mg)	Nivel de Dosis 2 (40 mg)
	CV %	47	35	41	20
T <sub>máx</sub> (h)	Mediana	0,56	0,57	1,33	1,29
	Intervalo	0,50-1,00	0,50-1,00	1,00-2,00	1,00-2,00
V/F (l)	Media	490,72	726,959	1553,08	158328
	CV %	35	64	42	109
CL/F (l/h)	Media	376,22	363,21	685,48	820,32
	CV %	82	53	27	99

Resumen de análisis estadístico de biodisponibilidad y proporcionalidad de la dosis

Parámetro Farmacocinético	Estadística General	Simvastatina	Simvastatina Ácida	Fluvastatina	Pravastatina
Log <sub>10</sub> ABC <sub>0-8</sub>	Relación de medias	1,867	1,481	2,437	2,174
	CI 90 %	1,582-2,203	1,203-1,824	1,671-3,553	1,092-4,325
Log <sub>10</sub> C <sub>máx</sub>	Ratio de medias	2,087	1,487	2,21	2,715
	CI 90 %	1,830-2,381	0,976-2,268	1,461-3,336	1,051-7,011
T <sub>máx</sub>	Z	0	-1,84	-0,56	0,00
	valor de p	1,00	0,065	0,577	1,00
t <sub>1/2</sub>	t	-0,93	1,21	-3,01	0,98
	valor de p	0,384	0,264	0,02	0,346

Simvastatina

5 La simvastatina se absorbe de forma satisfactoria después de la administración sublingual. No hubo diferencia en la tasa de absorción entre los dos niveles de dosis, siendo el valor de T<sub>máx</sub> de 1,88 horas para los dos tratamientos. De forma similar, la semivida t<sub>1/2</sub> indicada fue similar para los tratamientos a 1,8 y 1,9 horas para las formulaciones de 20 mg y 40 mg, respectivamente. La diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0,384). Sin embargo, como este estudio se diseñó para evaluar la absorción, es evidente, por los gráficos de concentración en plasma-tiempo, que el período de muestreo puede haber sido demasiado corto como para haber caracterizado completamente la fase de eliminación. El valor presentado puede representar, en parte, la fase de absorción y/o distribución, en cuyo caso, los valores de t<sub>1/2</sub> y ABC estarían sesgados hacia abajo.

15 En el caso de la molécula parental, simvastatina, la relación de las medias (CI 90 %) de ABC<sub>0-8</sub> transformada en log para 40 mg en comparación con 20 mg fue 1,867 (1,582-2,203), ligeramente fuera del intervalo de bioequivalencia. La relación de las medias (IC 90 %) para la C<sub>máx</sub> transformada en logaritmo fue 2,087 (1,830-2,381), que está en el intervalo de bioequivalencia. No hubo diferencias en T<sub>máx</sub> a 1,88 h para ninguno de los dos tratamientos. Las diferencias entre los valores de t<sub>1/2</sub> tampoco fueron estadísticamente significativas (p=0,384).

20 En el caso de la simvastatina ácida, la relación de las medias (CI 90 %) de ABC<sub>0-8</sub> transformada en log para 40 mg en comparación con 20 mg fue 1,481 (1,203-1,824). La relación de las medias (CI 90 %) para la C<sub>máx</sub> transformada en logaritmo fue 1,487 (0,976-2,268). Ningún parámetro estaba dentro del intervalo de bioequivalencia, indicando que estos son menores que los valores correspondientes a la proporcionalidad a la dosis. El valor de T<sub>máx</sub> fue mayor en el grupo de 40 mg, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Las diferencias entre los valores de t<sub>1/2</sub> tampoco fueron estadísticamente significativas (p= 0,264).

25 Para la conversión de simvastatina en simvastatina ácida, la relación de metabolitos del parámetro ABC<sub>0□</sub> fue del 84,5 % y del 80 % para las formulaciones de 20 mg y 40 mg, respectivamente. En el caso de la C<sub>máx</sub>, los parámetros respectivos fueron 68 % y 48 %. Sorprendentemente, parece ser que la conversión de la simvastatina sublingual en la forma activa, simvastatina ácida, es mayor que las tasas de conversión correspondientes después de la administración oral.

35 Fluvastatina

La pulverización sublingual de fluvastatina se absorbe rápidamente después de la administración, siendo el valor de T<sub>máx</sub> de los dos tratamientos similar a 0,5 horas. La fluvastatina parece distribuirse rápidamente. El valor de t<sub>1/2</sub> fue

de 1,18 y 1,4 horas para los tratamientos de 10 mg y 25 mg, respectivamente. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0,02$ ). La concentración máxima en plasma de fluvastatina ( $C_{m\acute{a}x}$ ) fue 34,18 ng/ml y 88,01 ng/ml para 10 mg y 25 mg, respectivamente. La relación de las medias (IC 90 %) para la  $C_{m\acute{a}x}$  transformada en logaritmo fue 2,21 (1,461-3,336). El valor de  $ABC_{0-8}$  fue 36,30 ng.h/ml y 89,90 ng.h/ml para los tratamientos de 10 mg y 25 mg, respectivamente. La relación de las medias (IC 90 %) de  $ABC_{0-8}$  transformada en logaritmo para 25 mg en comparación con 10 mg fue 2,437 (1,67-3,555). Los intervalos de confianza para los dos parámetros son demasiado amplios para concluir la proporcionalidad de la dosis entre los tratamientos. El muestreo infrecuente durante la fase de absorción puede haber infraestimado la  $C_{m\acute{a}x}$  y  $ABC$ .

#### 10 Pravastatina

La pulverización sublingual de pravastatina se absorbe satisfactoriamente con el  $T_{m\acute{a}x}$  de 1,3 horas para los dos tratamientos. El valor de  $t_{1/2}$  fue similar para las dos pulverizaciones de 20 mg y 40 mg de pravastatina, a 1,58 y 1,32 horas respectivamente. La concentración máxima de pravastatina en plasma ( $C_{m\acute{a}x}$ ) fue 12,32 ng/ml y 44,51 ng/ml para 20 mg y 40 mg, respectivamente. La relación de las medias (IC 90 %) para el valor de  $C_{m\acute{a}x}$  transformado en logaritmo fue 2,715 (1,051-7,012). El valor de  $ABC_{0-\infty}$  fue 31,16 ng.h/ml y 80,58 ng.h/ml para los tratamientos de 20 mg y 40 mg respectivamente. La relación de las medias (IC 90 %) de  $ABC_{0-\infty}$  transformada en logaritmo para 40 mg en comparación con 20 mg fue 2,174 (1,092-4,325). Los intervalos de confianza fueron muy amplios, por lo tanto, no podía concluirse proporcionalidad de la dosis. Dos sujetos se excluyeron del análisis PK para la dosis de 20 mg y 1 sujeto se excluyó del tratamiento de 40 mg debido a las concentraciones indetectables en plasma.

#### General

La variabilidad de la absorción entre individuos parece reducirse cuando se usa liberación transmucosa en comparación con los datos en la técnica relacionados con la liberación oral, especialmente con respecto a la simvastatina.

#### Seguridad

En general, las dos dosis de pulverización sublingual de simvastatina, pulverización sublingual de fluvastatina y pulverización sublingual de pravastatina se consideraron seguras y bien toleradas. Ningún sujeto experimentó acontecimientos locales que estuvieran relacionados con el tratamiento (aparte del sabor). En general, se notificaron muy pocos AA emergentes del tratamiento, ninguno para el grupo de tratamiento con pravastatina, solo un AA después del tratamiento con 40 mg de simvastatina y con las dos dosis de fluvastatina (5 relacionados y 2 no relacionados), todos ellos leves de gravedad leve y, exceptuando un AA que se resolvió con paracetamol, todos los demás AA se resolvieron espontáneamente sin ninguna intervención al final del estudio. No hubo cambios clínicamente significativos en los signos vitales, parámetros ECG, exámenes físicos o evaluaciones de laboratorio clínico. La aceptación del sabor generalmente fue buena, aunque hubo informes de un sabor muy desagradable. En los puntos de tiempo posteriores, no se notificó sabor por ninguno de los sujetos. Puede concluirse que las dos dosis de pulverización sublingual de simvastatina, fluvastatina y pravastatina eran seguras y se toleraban bien en sujetos sanos de género masculino.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica para su uso en un método para prevenir o tratar la hipercolesterolemia, dislipidemia, enfermedad cardiovascular o cáncer, en un individuo humano, en donde la composición se libera por administración transmucosa sublingual o transmucosa bucal como una pulverización, y en donde dicha composición comprende:
- 10 (a) una estatina seleccionada del grupo que consiste en simvastatina, atorvastatina, lovastatina, pitavastatina, o una sal de las mismas, y un vehículo que comprende un aceite que comprende un glicérido, en donde dicha estatina está solubilizada en dicho vehículo; o
- 15 (b) una estatina seleccionada del grupo que consiste en fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, o una sal de las mismas, y un vehículo que comprende una solución acuosa, en donde dicha estatina está solubilizada en dicho vehículo, y en donde la composición comprende <25 % v/v de etanol, con la condición de que, si la estatina es pravastatina, entonces la composición tiene un pH de al menos 8 y comprende <1 % v/v de etanol.
- 20 2. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un codisolvente.
3. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho codisolvente comprende un alcohol, preferentemente etanol, 2-(2-etoxietoxi)-etanol o propilenglicol.
- 25 4. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho aceite comprende un triglicérido, preferentemente un triglicérido de cadena media (Ph Eur).
5. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho aceite comprende un miglyol, preferentemente miglyol 810, miglyol 812, miglyol 818, miglyol 829 o miglyol 840.
- 30 6. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho aceite comprende un macroglicérido, preferentemente macroglicéridos de caprilcaproilo (Ph Eur).
7. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende además un conservante y/o un antioxidante.
- 35 8. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicho conservante comprende etanol, sorbato potásico, cloruro de benzalconio, o parahidroxibenzoato de metilo, etilo o propilo, o una sal de sodio de los mismos.
9. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende además un agente saporífero y/o un edulcorante.
- 40 10. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el vehículo de la composición comprende un aceite que comprende un glicérido y la composición comprende un agente saporífero lipófilo.
- 45 11. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicho agente saporífero lipófilo comprende mentol, vainilina o un aceite esencial, preferentemente en donde dicho aceite esencial comprende aceite de naranja, aceite de limón, aceite de clavo, aceite de menta, aceite de hierbabuena o aceite de anís.
12. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el vehículo de la composición comprende una solución acuosa y:
- 50 (a) dicho agente saporífero comprende:
- (i) un agente saporífero hidrosoluble; y/o
- (ii) un agente saporífero lipófilo que se solubiliza por medio de un disolvente basado en aceite miscible con agua; y/o
- 55 (b) dicho edulcorante es hidrosoluble.
13. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde:
- 60 (a) dicho agente saporífero lipófilo comprende mentol, aceite de menta, aceite de limón o aceite de anís;
- (b) dicho disolvente basado en aceite miscible con agua comprende ricinoleato de macroglicérol (Ph Eur); y/o
- (c) dicho edulcorante comprende sucralosa, sorbitol, glicerol o sacarina sódica.

14. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el individuo:

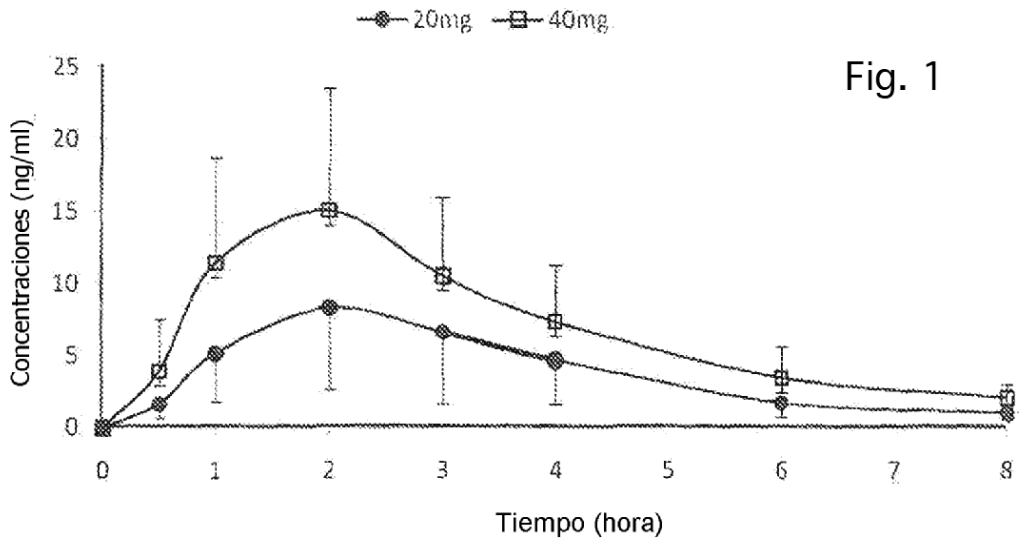
- 5
- no puede, o no quiere, ingerir comprimidos, o
  - tiene una afección gastrointestinal u obstrucción gastrointestinal, o
  - está parcialmente inconsciente, o
  - tiene 10 años o menos, tal como 5 años o menos, o 3 años o menos.

15. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

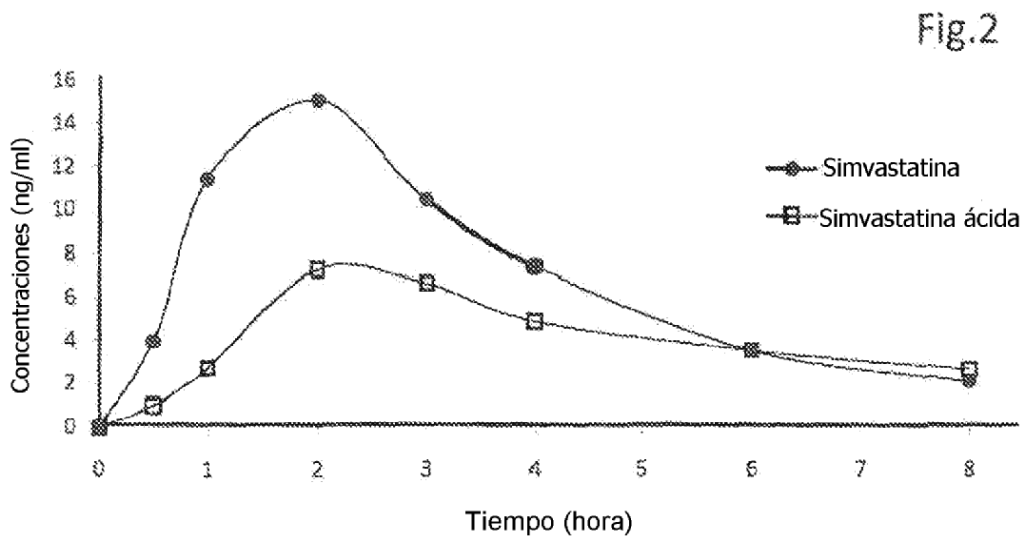
- 10
- se proporcionan múltiples administraciones y hay un bajo nivel de variabilidad en la absorción de la composición por el individuo para las diferentes administraciones, o
  - el valor de  $T_{m\acute{a}x}$  es menor de 2 horas, preferentemente menor de una 1 hora, o
  - el período de tiempo entre la preparación de la composición y la administración al individuo es de al menos 6
- 15
- meses, o
  - la composición se administra para la prevención o el tratamiento de hipercolesterolemia familiar homocigota, o
  - la composición se administra para la reducción de la mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes con enfermedad cardíaca aterosclerótica o diabetes mellitus.



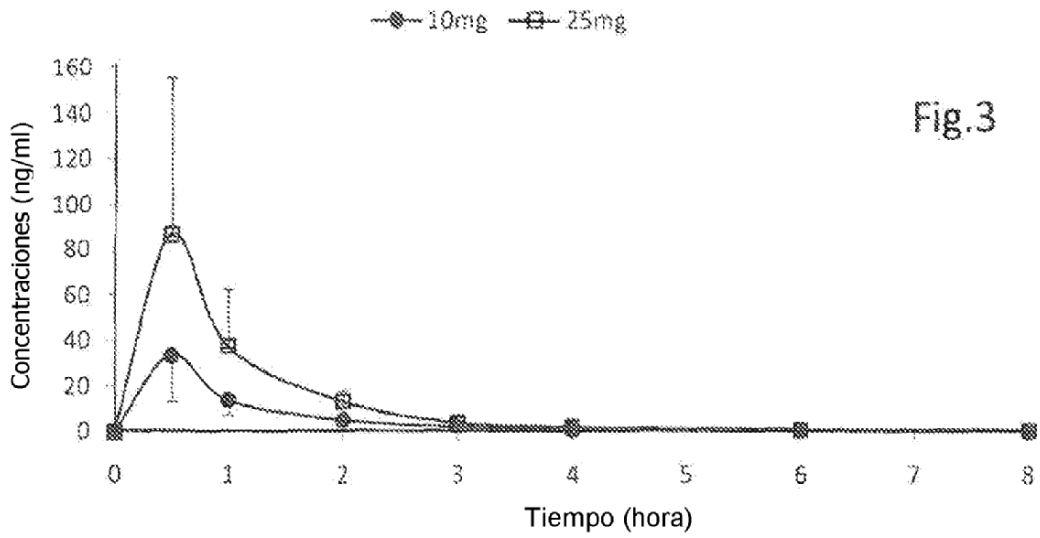
Concentraciones de Simvastatina (ng/ml) frente al tiempo (hora)



Concentraciones de Simvastatina (40 mg) (ng/ml) frente al tiempo (hora)



Concentraciones de Fluvastatina (ng/ml) frente al tiempo (hora)



Concentraciones de Pravastatina (ng/ml) frente al tiempo (hora)

