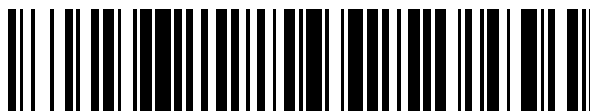


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 720 954**

51 Int. Cl.:

A01N 43/04 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.04.2011** **PCT/US2011/031388**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.10.2011** **WO11130079**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2011** **E 11769321 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019** **EP 2557919**

54 Título: **Formulaciones estabilizadas de estatina**

30 Prioridad:

16.04.2010 US 762025

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
25.07.2019

73 Titular/es:

CUMBERLAND PHARMACEUTICALS INC.
(100.0%)
2525 West End Avenue, Suite 950
Nashville, TN 37203, US

72 Inventor/es:

PAVLIV, LEO y
VILA, ANDREW

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 720 954 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 estabilizadas de estatina

5 Antecedentes de la invención

Ha quedado claro durante varias décadas que el aumento del colesterol en sangre es un factor de riesgo importante para la enfermedad coronaria (EC), y numerosos estudios han demostrado que el riesgo de eventos de EC puede reducirse con la terapia hipolipemiente. Antes de 1987, el instrumental hipolipemiente se limitaba esencialmente a la modificación de la dieta a una dieta baja en grasas saturadas y colesterol, los secuestrantes de los ácidos biliares (colestiramina y colestipol), el ácido nicotínico (niacina), los fibratos y el probucol. Desafortunadamente, todos estos tratamientos tienen una eficacia o tolerabilidad limitada, o ambas cosas. Con la introducción de lovastatina (MEVACOR®; véase la patente estadounidense n.º 4.231.938); el primer inhibidor de la HMG-CoA reductasa en estar disponible para prescripción en 1987; los médicos por primera vez pudieron obtener reducciones comparativamente grandes en el colesterol plasmático con muy pocos efectos adversos.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, comúnmente conocidos como estatinas, se dividen en dos grupos: derivados de la fermentación y sintéticos. Además del producto natural lovastatina, se han aprobado varios inhibidores de la HMG-CoA reductasa semisintéticos y totalmente sintéticos para su uso con receta, incluida la simvastatina (ZOCOR®; véase la patente estadounidense n.º 4.444.784), sal sódica de pravastatina (PRAVACHOL®; véase la patente estadounidense n.º 4.346.227), sal sódica de fluvastatina (LESCOL®; véase la patente estadounidense n.º 5.354.772), sal cálcica de atorvastatina (LIPITOR®; véase la patente estadounidense n.º 5.273.995) y sal sódica de cerivastatina (BAYCOL®; véase la patente estadounidense n.º 5.177.080). Aún se sabe que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa están en desarrollo, por ejemplo, la pitavastatina también conocida como NK-104 (véase la publicación internacional PCT número WO 97/23200); y la rosuvastatina también conocida como ZD-4522 (CRESTOR®; véase la patente estadounidense n.º 5.260.440, y *Drugs of the Future*, 1999, 24(5), págs. 511-513). Las fórmulas estructurales de estos y otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se describen en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", *Chemistry & Industry*, págs. 85-89 (5 de febrero de 1996). Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa descritos anteriormente pertenecen a una clase estructural de compuestos que contienen un resto que puede existir como un anillo de 3-hidroxi lactona o como la correspondiente forma de dihidroxiácido de anillo abierto, y a menudo se refieren como "estatinas".

La patente estadounidense n.º 5.356.896 describe una forma de dosificación farmacéutica que comprende un compuesto inhibidor de la HMG-CoA reductasa, p. ej., sodio de fluvastatina, que se estabiliza contra la degradación relacionada con el pH mediante un medio estabilizador alcalino capaz de impartir un pH de al menos 8 a una solución o dispersión acuosa de la composición. La patente '896 establece que la sustancia farmacológica y el medio alcalino han de llegar a una asociación de contacto íntimo, preferentemente con un proceso preparativo acuoso u otro basado en disolventes, por lo que "la sustancia farmacéutica y el medio alcalino se combinan entre sí en presencia de cantidades pequeñas" de, p. ej., agua, para proporcionar partículas que contienen el fármaco y la sustancia alcalina en una mezcla íntima. Las partículas resultantes se secan y luego se combinan con la carga y los excipientes restantes, que se apartaron para comprender una "fase externa" de dichas partículas, para dar como resultado una composición adecuada para encapsulación, formación de comprimidos o similares.

En otra realización descrita en la patente '896, se utiliza un proceso a base de disolventes para ayudar al secado posterior en un lecho fluidizado, por lo que la sustancia farmacéutica y el medio alcalino se granulan en húmedo mediante técnicas conocidas, es decir, se combinan en estado humedecido, junto con una cantidad de material de relleno y los gránulos resultantes, después del secado, se combinan con cualquier carga restante y otros montos reservados, p. ej., aglomerante, lubricante, y por lo tanto pueden ser conformados en comprimidos, encapsulados, o de otra manera conformados en una forma de dosificación.

La patente '896 establece que para lograr una vida útil más larga de las composiciones, es importante "que las partículas preparadas por trituración o granulación en húmedo u otro proceso de base acuosa se sequen esencialmente por completo, es decir, a una pérdida por desecación (L.O.D, por sus siglas en inglés) de no mayor a 3 %, y preferentemente no mayor a 2 %". La patente '896 también describe el secado realizado convencionalmente mediante secado en bandeja o en un lecho fluidizado, preferentemente este último con secado normalmente realizado a aproximadamente 50 °C de temperatura de entrada, y por debajo del 50 % de HR. La patente '896 describe adicionalmente un procedimiento preparativo alternativo a las técnicas de trituración o granulación en húmedo descritas anteriormente, en las que la sustancia farmacéutica y el medio estabilizador alcalino pueden co-liofilizarse, es decir, secarse por congelación, a partir de una solución acuosa como una etapa *in situ* del proceso de fabricación de fármacos.

La mayoría de las estatinas son relativamente insolubles, y los expertos en la materia las consideran inestables en solución, y por lo tanto esta clase de fármacos se fabrica en forma sólida. Sin embargo, hay pacientes que no pueden ingerir, digerir o tomar medicamentos por vía oral y existe la necesidad de administrar medicamentos por vía intravenosa. Existen indicaciones clínicas de que las estatinas a través de los mecanismos antiinflamatorios y posiblemente otros mecanismos pueden reducir la incidencia de infartos, apoplejías y otras afecciones mediadas por

inflamación.

Sumario de la invención

5 Un objetivo de la invención es proporcionar un producto estable que contenga una estatina que pueda administrarse por vía intravenosa.

Otro objetivo de la invención es proporcionar una formulación de estatina sólida que pueda reconstituirse en una solución acuosa adecuada para su inyección en mamíferos.

10 Otro objetivo de la invención es proporcionar partículas liofilizadas de una estatina y un agente solubilizante o complejante.

15 Otro objetivo es proporcionar un método de preparación de partículas liofilizadas de una estatina y un agente solubilizante o complejante.

Estos y otros objetivos se logran por medio de la presente invención, que se relaciona en parte con una formulación farmacéutica líquida que es una solución acuosa que comprende una cantidad eficaz de atorvastatina o su sal farmacéuticamente aceptable complejada con una cantidad eficaz de un agente complejante farmacéuticamente aceptable que es hidroxipropil-β-ciclodextrina para hacer que la atorvastatina sea soluble en agua, un agente de ajuste del pH seleccionado entre el grupo que consiste en un agente alcalinizante, un tampón, y una combinación de un agente alcalinizante y un tampón, y un antioxidante opcional en una solución acuosa que tiene un pH de 7 a 9 para proporcionar una concentración de atorvastatina solubilizada de al menos 3,32 mg/ml. La invención se refiere además a una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de la estatina complejada como se ha descrito anteriormente.

En ciertas realizaciones, la concentración de estatina solubilizada es de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml. En ciertas realizaciones preferidas, la concentración de estatina solubilizada es de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml. En ciertas realizaciones preferidas, la concentración de estatina solubilizada es de aproximadamente 10 mg/ml.

En algunas realizaciones, el agente complejante es una ciclodextrina. En ciertas realizaciones preferidas, el agente complejante es hidroxipropil-β-ciclodextrina.

35 En algunas realizaciones, la estatina complejada se liofiliza.

La invención también está dirigida en parte a partículas sólidas que comprenden una estatina insoluble en agua que puede solubilizarse fácilmente en una solución acuosa adecuada para su inyección en mamíferos, que son partículas liofilizadas que comprenden una estatina farmacéuticamente aceptable y una cantidad suficiente de un agente complejante farmacéuticamente aceptable.

La invención se dirige adicionalmente en parte a partículas liofilizadas que comprenden una estatina insoluble en agua y una cantidad eficaz de un agente complejante para proporcionar solubilidad acuosa a dicha estatina y para proporcionar estabilidad a la formulación cuando se reconstituye en un entorno acuoso.

45 En ciertas realizaciones, las partículas liofilizadas se preparan añadiendo primero la estatina insoluble en agua a un agente complejante, después de lo cual se mezcla la combinación. En algunas realizaciones, la formulación se liofiliza entonces para obtener partículas liofilizadas.

50 En ciertas realizaciones preferidas de la invención, las partículas liofilizadas que comprenden la estatina insoluble en agua y el agente complejante son estables. Por "estable", se entiende que esencialmente no se observa degradación alguna de las partículas liofilizadas (el producto) después del almacenamiento durante 1 mes a 40 °C. En realizaciones preferidas, el término "estable" con respecto a las partículas liofilizadas que comprenden la estatina insoluble al agua y el agente complejante significa que hay menos de aproximadamente 0,1 % de degradación observada) después del almacenamiento durante 1 mes a 40 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, el pH se ajusta de aproximadamente 7 a aproximadamente 9 utilizando un tampón o agente alcalinizante farmacéuticamente aceptable, con agentes alcalinizantes y tampones adecuados que incluyen, entre otros, tampón de NaOH, KOH, trietilamina, meglumina, L-arginina, fosfato de sodio (ya sea fosfato de sodio tribásico, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico o ácido o-fosfórico), bicarbonato de sodio y mezclas de cualquiera de los anteriores. En la invención, las partículas liofilizadas contienen atorvastatina.

65 Las partículas liofilizadas en ciertas realizaciones pueden contener una ciclodextrina como agente complejante y en ciertas realizaciones preferidas, la ciclodextrina es hidroxipropil-β-ciclodextrina.

La invención también está dirigida en parte a un método de preparación de partículas liofilizadas que comprenden una estatina farmacéuticamente aceptable y un agente complejante farmacéuticamente aceptable, en el que la estatina se añade a una mezcla del agente complejante y un disolvente adecuado que comprende:

- 5 (a) añadir atorvastatina o su sal farmacéuticamente aceptable a un disolvente adecuado que contiene una mezcla del agente complejante que es hidroxipropil-β-ciclodextrina en una cantidad eficaz para hacer que la atorvastatina sea soluble en agua, y un antioxidante opcional;
- (b) mezclar;
- (c) ajustar el pH utilizando un tampón farmacéuticamente aceptable a un intervalo de pH de entre 7 y 9;
- 10 (d) liofilizar la mezcla para obtener partículas liofilizadas.

En ciertas realizaciones, las partículas liofilizadas se reconstituyen en una cantidad eficaz de una solución farmacéuticamente aceptable para su inyección en un paciente humano.

- 15 Asimismo se describe en la presente memoria un método de tratamiento que comprende (a) preparar partículas liofilizadas mediante la adición de una estatina a una mezcla de un agente complejante y un disolvente adecuado y liofilización de la mezcla para obtener partículas liofilizadas; (b) reconstituir las partículas liofilizadas en una solución farmacéuticamente aceptable para inyección; y (c) administrar una cantidad adecuada de la solución para proporcionar una cantidad eficaz de estatina a un paciente humano en necesidad de tratamiento. La estatina se
- 20 puede administrar en una cantidad eficaz para reducir el nivel lipídico del paciente y/o para producir un efecto antiinflamatorio deseado u otro efecto terapéutico (terapéuticamente eficaz).

- En algunos casos, después de añadir la estatina a la mezcla del agente complejante y el disolvente, la mezcla se agita con vórtex y se somete a ultrasonidos y el pH de la mezcla se ajusta de aproximadamente 7 a
- 25 aproximadamente 9 utilizando un tampón farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones de la presente invención, el agente complejante comprende al menos aproximadamente 13,5 % de la formulación.

- 30 En ciertas realizaciones de la presente invención, se proporciona una concentración de estatina solubilizada de al menos aproximadamente 3,3 mg/ml.

- Como se ha mencionado anteriormente, los objetos de la presente invención también comprenden composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la presente invención de fórmula (I) junto con adyuvantes
- 35 y/o excipientes no tóxicos empleados habitualmente en el campo farmacéutico.

Breve descripción de los dibujos

- La Figura 1 muestra un análisis de regresión lineal de la cantidad mínima de HPβ-CD necesaria para solubilizar AS-
- 40 Ca.

Descripción detallada de la invención

- La presente invención está dirigida en parte a formulaciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de
- 45 una estatina farmacéuticamente aceptable complejada con una cantidad suficiente de un agente complejante farmacéuticamente aceptable y un método de preparación de las mismas.

- La presente invención se dirige adicionalmente en parte a formulaciones que incluyen una estatina insoluble en agua que está complejada con una cantidad suficiente de un agente complejante farmacéuticamente aceptable para hacer
- 50 que la estatina insoluble en agua sea soluble en un entorno acuoso, cuya formulación también se liofiliza con el fin de proporcionar una formulación estable de una estatina insoluble en agua que se puede solubilizar en un entorno acuoso.

- La estatina insoluble en agua para su uso en la presente invención es atorvastatina y sus sales farmacéuticamente
- 55 aceptables y sus complejos farmacéuticamente aceptables. La expresión "insoluble en agua", como se utiliza en la presente memoria, significa el intervalo de definición de USP de muy poco soluble a insoluble (solubilidad no mayor a (NMT) 1:1000).

- Los "agentes complejantes" son moléculas de bajo peso molecular que pueden formar un complejo de inclusión y,
- 60 después de un tiempo de curado adecuado, pueden solubilizar el fármaco y pueden impartir estabilidad adicional al fármaco. Por consiguiente, para los fines de la presente invención, la expresión "agente complejante" pretende abarcar agentes que complejan y/o solubilizan una estatina insoluble en agua. En la presente invención, el agente complejante farmacéuticamente aceptable es hidroxipropil-β-ciclodextrina.

- En ciertas realizaciones de la presente invención, el agente complejante comprende al menos 13,5 % de la
- 65 formulación.

En ciertas realizaciones, la estatina y el agente complejante se combinan añadiendo la estatina a una mezcla del agente complejante en una solución acuosa. La solución acuosa puede ser un disolvente farmacéuticamente aceptable adecuado, tal como agua para inyección o Na_2HPO_4 en agua para inyección. Tras la complejación de la estatina, el pH se modifica de 7 a 9. Los agentes adecuados para modificar el pH incluyen el tampón de fosfato de sodio (ya sea fosfato de sodio tribásico (Na_3PO_4) o fosfato de sodio dibásico (Na_2HPO_4)), ácido o-fosfórico, NaOH y L-arginina (L-dArg).

En ciertas realizaciones de la presente invención, la mezcla se mezcla mediante varios medios que incluyen agitación con vórtex y tratamiento con ultrasonidos. La mezcla puede repetirse más de 1 vez. Puede ser conveniente ajustar el volumen de la solución y/o su pH entre cada etapa de mezcla.

En una realización de la invención, se liofiliza la mezcla de estatina y agente complejante.

La estabilidad de las formulaciones de la presente invención se determina mediante cualquier método adecuado conocido por los expertos en la materia. Un ejemplo de un método adecuado para ensayar la estabilidad es el uso de cromatografía líquida de alto rendimiento u otra tecnología analítica común.

La dosis diaria de principio activo puede administrarse como una dosis única. La pauta posológica y la frecuencia de administración para tratar las enfermedades mencionadas con el compuesto de la invención y/o con las composiciones farmacéuticas de la presente invención se seleccionarán de acuerdo con varios factores, que incluyen, por ejemplo, edad, peso corporal, sexo y condición médica del paciente, así como la gravedad de la enfermedad, las consideraciones farmacológicas, la semivida del fármaco y la posible terapia concomitante con otros fármacos. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo o por encima del intervalo mencionado y/o más frecuentes pueden ser adecuados, y esto lógicamente dependerá del criterio del médico y dependerá del estado de la enfermedad.

En la presente invención, cuando el principio activo es atorvastatina, la dosis diaria total puede estar en cantidades preferentemente de 10 a 80 mg, pero puede ser más baja o más alta según se requiera. La dosis inicial preferible de atorvastatina es de 10 o 20 mg una vez al día, aunque si es necesario, la reducción de LDL-C grande puede comenzar a 40 mg una vez al día. La dosis inicial pediátrica de atorvastatina es de 10 mg una vez al día, con una dosis máxima de 20 mg una vez al día.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, rectal o tópica, por inhalación o aerosol, en formulaciones que eventualmente contengan excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales, según se desee. La administración tópica también puede implicar el uso de administración transdérmica, tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. El término "parenteral", como se utiliza en la presente memoria, incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico. Entre los vehículos y disolventes aceptables se encuentran el agua, la solución de Ringer y el cloruro de sodio isotónico. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos, además los ácidos grasos, tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Las formas de dosificación líquida para administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tal como agua. Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, y edulcorantes, aromatizantes y similares.

Los nuevos nitroderivados de estatina además de reducir los lípidos, poseen efectos antiinflamatorios, antiplaquetarios y antitrombóticos mejorados en comparación con las estatinas nativas. Es más, también pueden ser eficaces en otras patologías, tales como síndromes coronarios agudos, apoplejías, enfermedades vasculares periféricas, tales como isquemia periférica, todos los trastornos asociados con disfunciones endoteliales, tales como las complicaciones vasculares en pacientes diabéticos y aterosclerosis, enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer (EA) y enfermedad de Parkinson (EP), enfermedades autoinmunes, tales como esclerosis múltiple.

En métodos alternativos de tratamiento descritos en la presente memoria, la formulación farmacéutica de la estatina es una formulación adecuada para la administración a un paciente a través del método de inyección. Los métodos de inyección adecuados incluyen, además de la inyección intravenosa, infusión intraarterial, inyección intramuscular, inyección transdérmica, e inyección subcutánea.

Los vehículos adecuados para administración intravenosa incluyen solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS), y soluciones que contienen agentes solubilizantes, tales como glucosa, polietilenglicol y polipropilenglicol y mezclas de los mismos.

5 La formulación puede incluir un vehículo acuoso. Los vehículos acuosos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, la inyección de cloruro de sodio, la inyección de Ringer, la inyección de dextrosa isotónica, la inyección de agua estéril, dextrosa y la inyección de Ringer de lactato. Los vehículos parenterales no acuosos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, aceites fijos de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo y aceite de cacahuete. Los agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas han
10 de añadirse a las preparaciones parenterales envasadas en recipientes de dosis múltiples que incluyen fenoles o cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres de ácido metil y propil p hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio. Los agentes isotónicos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, cloruro de sodio y dextrosa. Los tampones incluyen fosfato y citrato. Los antioxidantes incluyen bisulfato de sodio. Los anestésicos locales incluyen clorhidrato de procaina. Los agentes de suspensión y dispersión incluyen
15 carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes incluyen polisorbato 80 (TWEEN® 80). Un agente secuestrante o quelante de iones metálicos incluye EDTA. Los vehículos farmacéuticos también incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscibles en agua e hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para ajustar el pH.

20 Normalmente, una dosificación terapéuticamente eficaz se formula para contener una concentración de al menos aproximadamente 0,1 % en p/p hasta aproximadamente 90 % en p/p o más. En la presente invención, la concentración de estatina solubilizada de la formulación será de al menos aproximadamente 3,3 mg/ml.

25 Cuando una estatina y una no estatina se refieren como una unión competitiva a una enzima o isoforma enzimática (es decir, isozima), significa que tanto la estatina como la no estatina se unen a la misma enzima o isozima. Una interacción farmacológica farmacocinética adversa tiene por objeto significar una interacción *in vivo* entre una estatina y un fármaco farmacéutico no estatínico coadministrado en un mamífero, particularmente un ser humano, que eleva el nivel plasmático de estatina con forma ácida abierta activa por encima del nivel que tendría estar si la estatina se administrase sola, es decir, ausente de la no estatina coadministrada.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

35 Los siguientes ejemplos ilustran diversos aspectos de la presente invención. No deben interpretarse como limitantes de las reivindicaciones de ninguna manera.

Ejemplos 1-3

40 Los ejemplos 1-3 comparan los métodos de solubilización para evaluar el efecto del pH, la resistencia del tampón y los diferentes métodos de mezcla. En el Ejemplo 1, las muestras se realizaron en fosfato de sodio dibásico (Na_2HPO_4) 100 mM a pH 5,5, 6,5, 7,5 y 8,5. Las muestras solo se agitaron en vórtex. En el Ejemplo 2, las muestras se realizaron en Na_2HPO_4 100 mM a pH 5,5, 6,5, 7,5 y 8,5 y luego se agitaron en vórtex y se sometieron a ultrasonidos. En el Ejemplo 3, las muestras se realizaron en Na_2HPO_4 25 o 50 mM a pH 7,5 u 8,5.

Ejemplo 1

45 Se añadieron 10 mg de atorvastatina cálcica trihidrato ("AS-Ca") a aproximadamente 0,9 ml de una solución que contiene 0,8 ml de hidroxipropil- β -ciclodextrina al 34,7 % ("HP β -CD") y 0,1 ml de Na_2HPO_4 1 M en agua ultrapura y luego se agitó en vórtex a una velocidad máxima durante 5 minutos. El pH de las muestras se ajustó luego a pH 5,5, 6,5, 7,5 u 8,5 con ácido o-fosfórico al 0,85 % o NaOH 0,1 M. Cada muestra se agitó en vórtex y luego se añadió agua ultrapura con c.s.p a 1,0 ml, después de lo cual la muestra se filtró a través de un filtro de nylon de 0,45 μm y se analizó mediante HPLC (véase la Tabla 1).

Ejemplo 2

55 Las formulaciones del Ejemplo 2 se prepararon de la misma manera que las del Ejemplo 1, excepto que después de la agitación en vórtex, las formulaciones del Ejemplo 2 se sometieron a ultrasonidos adicionalmente. Las muestras fueron analizadas por HPLC (véase la Tabla 1).

Ejemplo 3

60 Se añadieron 10 mg de AS-Ca a aproximadamente 0,9 ml de una solución que contenía 0,8 ml de HP β -CD al 34,7 % y 0,025 o 0,050 ml de Na_2HPO_4 1 M en agua ultrapura y luego se agitó en vórtex durante 5 min. El pH de las muestras se ajustó a 7,5 u 8,5 utilizando NaOH 0,1 M, y luego se añadió agua ultrapura c.s.p. a 1 ml, después de lo cual las muestras se agitaron en vórtex durante 5 min, se filtraron y luego se analizaron por HPLC (véase la Tabla

1).

Tabla 1:

Ejemplo	pH de muestra	Concentración de Na ₂ HPO ₄ (mM)	Método de mezclado	Atorvastatina solubilizada (mg/ml)
1	5,5	100	Vórtex	3,32
	6,5	100	Vórtex	8,42
	7,5	100	Vórtex	8,89
	8,5	100	Vórtex	7,97
2	5,5	100	Tratamiento con ultrasonidos	3,27
	6,5	100	Tratamiento con ultrasonidos	9,21
	7,5	100	Tratamiento con ultrasonidos	9,06
	8,5	100	Tratamiento con ultrasonidos	9,26
3	5,5	25	Vórtex	8,34
	6,5	50	Vórtex	8,58
	7,5	25	Vórtex	9,26
	8,5	50	Vórtex	9,65

5 Resultados: La solubilidad de AS-Ca se mejoró mucho al ajustar el pH a 6,5 y más.

Ejemplos 4-5

10 La solubilidad de AS-Ca en formulaciones que utilizan diferentes métodos de ajuste de pH se comparan en los Ejemplos 4 y 5 para evaluar la eficacia de la complejación. En el Ejemplo 4, el pH se ajustó a 9 utilizando NaOH y luego se añadió ácido fosfórico para reducir el pH nuevamente a pH 7,0-8,5. En el Ejemplo 5, el pH se ajustó a un pH entre 7,0-8,5 con ácido o-fosfórico al 0,85 % o NaOH 0,1 M.

Ejemplo 4

15 Se prepararon mezclas de 20 mg/ml de AS-Ca añadiendo 20 mg de AS-Ca a aproximadamente 0,8 ml de mezcla de HPβ-CD al 27,78 %, Na₂HPO₄ 50 mM y agua ultrapura y luego se añadieron ácido fosfórico y/o NaOH a c.s.p. a 1 ml. La mezcla de 20 mg/ml de AS-Ca se agitó en vórtex durante 5 minutos y se sometió a ultrasonidos durante 15 minutos.

20 El pH de las muestras se ajustó a pH 9,0 utilizando NaOH 0,1 M, después de lo cual el pH se ajustó aún más a pH 7,0, 7,5, 8,0 o 8,5 con ácido o-fosfórico al 0,85 %. Cada muestra fue agitada en vórtex, c.s.p. a 1,0 ml con agua ultrapura, se filtra y luego se analiza por HPLC.

Ejemplo 5

25 Se prepararon mezclas de 20 mg/ml de AS-Ca añadiendo 20 mg de AS-Ca a aproximadamente 0,8 ml de mezcla de 27,78 % de HPβ-CD, Na₂HPO₄ 50 mM y agua ultrapura y luego se añadieron ácido fosfórico y/o NaOH a c.s.p. a 1 ml. La mezcla de 20 mg/ml de AS-Ca se agitó en vórtex durante 5 minutos y se sometió a ultrasonidos durante 15 minutos.

30 El pH de las muestras se ajustó a pH 7,0, 7,5, 8,0 o 8,5 con ácido o-fosfórico al 0,85 % o NaOH 0,1 M. Cada muestra fue agitada en vórtex, c.s.p. a 1,0 ml con agua ultrapura, se filtra y luego se analiza por HPLC.

35 Resultados: Los resultados se proporcionan a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo	pH de muestra	Concentración de atorvastatina mg/ml
4	7,0	18,45
	7,5	17,90
	8,0	19,62
	8,5	18,51
5	7,0	16,93
	7,5	17,83
	8,0	18,97
	8,5	19,44

Ejemplo 6

La relación entre AS-Ca y HP β -CD se examinó evaluando la eficacia de la complejación de diferentes concentraciones de HP β -CD. Primero se preparó una solución madre de HP β -CD al 34,7 % y se diluyó en serie a HP β -CD al 0,5375 %.

Las muestras se prepararon añadiendo 20 mg de AS-Ca a 0,8 ml de diluciones de HP β -CD (concentración final en 1 ml de HP β -CD de 27,78 % a 0,5375 %) y 0,05 ml de Na₂HPO₄ 1 M. Cada muestra se ajustó a pH 9,0 con NaOH 0,1 M y luego las muestras se agitaron en vórtex durante 5 minutos y luego se sometieron a ultrasonidos durante 15 minutos. El pH se ajustó luego a 7,5 u 8,5 con ácido o-fosfórico al 0,85 %. Las muestras se agitaron en vórtex y se sometieron a ultrasonidos de nuevo, luego se filtraron y se analizaron por HPLC (véase la Tabla 3).

Resultados: La solubilidad del AS-Ca aumentó linealmente con la concentración de HP β -CD. El análisis de regresión lineal mostró que la cantidad mínima de HP β -CD necesaria para solubilizar AS-Ca a 10 mg/ml fue de 14,4 % a pH 7,5 y 13,5 % a pH 8,5. (Véase la Figura 1).

Tabla 3

pH 7,5		pH 8,5	
HP β -CD (%)	Atorvastatina (mg/ml)	HP β -CD (%)	Atorvastatina (mg/ml)
27,78	19,48	27,78	19,72
13,89	10,01	13,89	12,42
6,94	5,13	6,94	5,54
3,47	1,38	3,47	1,58
1,74	0,43	1,74	0,52
0,87	0,34	0,87	0,215

Ejemplo 7

La degradación forzada y los estudios de estabilidad preliminares mostraron que AS-Ca solubilizado con HP β -CD no exhibía una buena estabilidad. Por lo tanto, la liofilización se evaluó utilizando un secador por congelación múltiple para determinar si la estabilidad podría mejorarse con este método.

Se añadieron 100 mg de AS-Ca a aproximadamente 9 ml de una solución que contenía 5,333 ml de HP β -CD al 37,5 % y 0,5 ml de Na₂HPO₄ 1 M. La muestra se agitó en vórtex durante 5 minutos y luego se sometió a ultrasonidos durante 15 minutos. Luego se ajustó el pH a 9,0 utilizando NaOH 0,1 M, después de lo cual la muestra se agitó en vórtex nuevamente y se sometió a ultrasonidos.

A continuación, el pH de la muestra se ajustó a pH 8,5 utilizando ácido o-fosfórico al 0,85 % seguido de agitación en vórtex y tratamiento con ultrasonidos. La muestra fue c.s.p. a 10 ml con NaOH y ácido fosfórico al 1 % a un pH de 8,47, se filtra y luego se analiza por HPLC. La formulación final contenía 10 mg/ml de AS-Ca²⁺, HP β -CD al 20 %, Na₂HPO₄ 50 mM, c.s.p. con NaOH 0,1 M y ácido fosfórico al 1 % a un pH de 8,47.

Resultados: AS-Ca solubilizado con HP β -CD se liofilizó y luego se colocó para estabilidad a 40 °C durante 1 mes junto con una solución de control de la misma mezcla. El AS-Ca liofilizado degradó ~3,5 % y el AS-Ca en solución degradó ~15,5 %. Por lo tanto, la muestra no fue estable en solución o cuando se liofilizó utilizando un secador por congelación múltiple.

Ejemplo 8

La atorvastatina se preparó como se describe en el ejemplo 6, excepto que se preparó a 20 mg/ml en HP β -CD al 30 % en fosfato de sodio 100 mM ajustado a un pH final de 8,5. Luego, la muestra se diluyó 1:1 en una solución de sacarosa al 8 % y se transfirió a viales de 5 ml. Los viales se taparon con tapones de liofilización.

Las muestras se congelaron a -40 °C en un congelador con estanterías seguido de una retención de 60 min. Después de la etapa de congelación, el condensador se ajustó a -85 °C y se mantuvo a esa temperatura durante todo el ensayo. La presión fue de aproximadamente 20 mtorr. La temperatura de las estanterías se ajustó luego a -20 °C, -10 °C y 0 °C y se mantuvo durante 180 min a cada temperatura mientras se mantenía el vacío. A continuación, la temperatura se elevó a 10 °C y luego a 20 °C (240 minutos para cada etapa). Luego, la temperatura se ajustó a 40 °C y se mantuvo hasta que se liberó el vacío y se retiraron los viales y se inspeccionaron visualmente.

Resultados: Cuando se solubilizó el AS-Ca con HP β -CD y luego se liofilizó con un secador por congelación con estanterías, no se observó degradación alguna (menos del 0,1 %) después de su almacenamiento durante 1 mes a 40 °C. Aunque no se desea quedar ligado a esta teoría, es probable que la estabilidad mejorada se deba a la rápida eliminación del agua y a los bajos niveles de humedad residual obtenidos en las condiciones del ciclo de liofilización.

Ejemplos 9 y 10 (Ejemplos comparativos)

En los Ejemplos 9 y 10, se evaluó la sulfobutil-éter- β -ciclodextrina ("SBE- β -CD") como una posible alternativa a HP β -CD por medio de la complejación de AS-Ca con SBE- β -CD. También se evaluó el efecto de la sal de fosfato de sodio frente a agua ultrapura sobre la solubilización de AS-Ca con SBE- β -CD a un pH diferente.

Ejemplo 9 (Ejemplo comparativo)

En el Ejemplo comparativo 9, la complejación de AS-Ca con SBE- β -CD se llevó a cabo en tampones de fosfato de sodio con diferentes valores de pH. Se añadieron 20 mg/ml de AS-Ca a SBE- β -CD al 27,78 % en 50-100 mM de NaH₂PO₄ (muestras de pH 2,13) o Na₂HPO₄ (muestras de pH 7,07, 8,75 y 11,75). A continuación, cada muestra se agitó en vórtex y se sometió a ultrasonidos, después de lo cual el pH se ajustó a 2,13 y 7,07 utilizando ácido o-fosfórico al 0,85 % o 8,75 y 11,50 con NaOH 0,1 M. Las muestras se sometieron a vórtex, se sometieron a ultrasonidos, c.s.p. a 1,0 ml con agua ultrapura, y luego se filtraron y analizaron por HPLC (véase la Tabla 4 a continuación).

Resultados: La solubilidad de AS-Ca fue aproximadamente 10 veces menor cuando se complejó con SBE- β -CD que cuando se complejó con HP β -CD.

Tabla 4

pH de muestra	Atorvastatina (mg/ml)
2,13	0,228
7,07	1,993
8,75	1,267
11,75	1,927

Ejemplo 10 (Ejemplo comparativo)

En el Ejemplo comparativo 10, la complejación de AS-Ca con SBE- β -CD se llevó a cabo en agua ultrapura para investigar el impacto de la sal de tampón fosfato sobre la capacidad de SBE- β -CD para complejar AS-Ca. Basándose en los hallazgos de solubilidad del Ejemplo 8, la formulación se ensayó en pH neutro y básico.

PH neutro: Se añadieron 20 mg/ml de AS-Ca a SBE- β -CD al 27,78 % en agua ultrapura. La muestra se agitó en vórtex y se sometió a ultrasonidos, después de lo cual se determinó que el pH era de 7,09. La muestra fue entonces c.s.p. a 1,0 ml con agua ultrapura, se filtró y se analizó por HPLC. (Véase la Tabla 5).

PH básico: Se añadieron 20 mg/ml de AS-Ca a SBE- β -CD al 27,78 % en aproximadamente 0,8 ml de agua ultrapura. La muestra se procesó como se ha descrito anteriormente, excepto que el pH se ajustó a 11,0 utilizando NaOH 0,1 M y c.s.p. a 1,0 ml.

Resultados: El tampón fosfato no parece tener un efecto significativo en la solubilidad de la atorvastatina combinada con SBE- β -CD.

Tabla 5

pH de muestra	Atorvastatina (mg/ml)
7,09	1,392
11,0	1,927

Ejemplo 11 (Ejemplo comparativo)

Se prepararon formulaciones adicionales de AS-Ca utilizando otras ciclodextrinas, incluidas la γ -ciclodextrina y la hidroxil-propil- γ -ciclodextrina. Se descubrió que la solubilidad era menor que la lograda con SBE- β -CD o HP β -CD.

Ejemplo 12 (Ejemplo comparativo)

En el Ejemplo comparativo 12, la AS-Ca se solubilizó con un co-disolvente para evaluar la solubilidad del co-disolvente/acuosa como una función del pH. En particular, se examinó la dependencia del pH en las formulaciones de co-disolvente propilenglicol y etanol.

Se añadieron 10 mg de AS-Ca a aproximadamente 0,9 ml de solución que contenía 4,0 ml de propilenglicol y 1,0 ml de etanol en agua ultrapura. La muestra se agitó en vórtex y se sometió a ultrasonidos como se ha descrito anteriormente, luego se ajustó a pH 9,0 con NaOH 0,1 M. Las muestras se agitaron en vórtex y se sometieron a

ultrasonidos de nuevo y luego se ajustó el pH a pH 7,0, 7,5, 8,0 o 8,5 con ácido o-fosfórico al 0,85 % o se dejó a pH 9,0. Las muestras se agitaron en vórtex, se sometieron a ultrasonidos, la muestra fue de c.s.p. a 1,0 ml con agua ultrapura, se filtró y luego se analizó por HPLC. (Véase la Tabla 6).

- 5 Resultados: No hubo diferencia en la solubilidad cuando el pH varió de 7,0 a 9,0. Sin embargo, cuando las muestras se diluyeron 1:1 en agua, las muestras ajustadas a pH 7,5 y 8,0 se precipitaron. Por lo tanto, un pH > 8,0 es preferible cuando el producto se diluye en vehículos acuosos.

Tabla 6

pH de muestra	Atorvastatina (mg/ml)
9,00	9,280
8,50	9,506
8,00	8,641
7,50	9,361
7,00	8,876

10

Ejemplo 13 (Ejemplo comparativo)

El Ejemplo comparativo 13, examina la cantidad de disolvente necesario para solubilizar AS-Ca evaluando la solubilidad de co-disolvente/acuosa como una función de las proporciones del co-disolvente.

15

Se añadieron 10 mg de calcio de atorvastatina a aproximadamente 0,9 ml de solución que contenía las siguientes relaciones de disolventes en agua ultrapura:

20

- a. 40/10, 4,0 ml de propilenglicol y 1,0 ml de etanol
- b. 30/10, 3,0 ml de propilenglicol y 1,0 ml de etanol
- c. 20/10, 2,0 ml de propilenglicol y 1,0 ml de etanol
- d. 40/5, 4,0 ml de propilenglicol y 0,5 ml de etanol
- e. 40/0, 4,0 ml de propilenglicol y 0,0 ml de etanol.

25

Cada una de las muestras se agitó en vórtex durante 5 min y luego se sometieron a ultrasonidos durante 15 minutos. Las muestras se ajustaron primero a pH 9,00 con NaOH 0,1 M, se agitaron en vórtex y luego se sometieron a ultrasonidos. El pH de las muestras se ajustó a pH 8,50 con ácido o-fosfórico al 0,85 % y las muestras se sometieron nuevamente a vórtex y se sometieron a ultrasonidos. Las muestras fueron c.s.p. a 1,0 ml con agua ultrapura, se filtraron y luego se analizaron por HPLC (véase la Tabla 7).

30

Resultados: La mejor solubilidad se logró con propilenglicol al 40 % (v/v) y etanol al 10 % (v/v). Los estudios de degradación forzada mostraron que algo menos del propilenglicol al 40 % y etanol al 10 % dieron como resultado una precipitación de atorvastatina cuando se diluyó con solución salina normal.

35

Tabla 7

Muestra	PG/EtOH	Concentración mg/ml
A	40/10	21,17
B	30/10	17,87
C	20/10	16,80
D	40/5	18,11
E	40/0	16,06

Ejemplo 14 (Ejemplo comparativo)

40

Los estudios de degradación forzada también mostraron una degradación significativa con co-disolvente/vehículos acuosos. Por lo tanto, se examinaron co-disolventes no acuosos.

Se añadieron 10 mg de AS-Ca a 1,0 ml de propilenglicol y etanol (4/1). Las muestras se agitaron en vórtex y luego el pH de la muestra se ajustó a pH 11,0 con NaOH 0,1 M. Las muestras se filtraron y se analizaron por HPLC.

45

Resultados: La muestra fue completamente soluble (9,34 mg/ml). Cuando la solución se diluyó 1:3 en solución salina, se precipitó.

Ejemplo 15 (Ejemplo comparativo)

50

El análisis de degradación forzada mostró que AS-Ca era relativamente estable a un pH alto. Por lo tanto, el pH se ajustó con L-Arginina (L-Arg), NaOH o tampón de fosfato de sodio (ya sea fosfato de sodio tribásico (Na₃PO₄) o Na₂HPO₄).

Se añadieron 20 mg de AS-Ca a aproximadamente 0,8 ml de las soluciones 1-5 a continuación, seguidas de agitación con vórtex y tratamiento con ultrasonidos. El pH de las muestras se ajustó a un pH básico seguido de c.s.p. a un volumen de 1 ml con agua ultrapura, agitación con vórtex, tratamiento con ultrasonidos, filtrado y análisis por HPLC.

Solución 1: Se añadieron 20 mg de AS-Ca a agua que contenía L-Arg 16,54 mM (relación molar de atorvastatina: L-Arg 1:1). El pH se ajustó a 10,98 con L-Arg al 10 %. La concentración de AS-Ca resultante fue de 0,46 mg/ml.

Solución 2: Se añadieron 20 mg de AS-Ca a agua y el pH se ajustó a 11,68 con NaOH 0,1 M. La concentración de AS-Ca resultante fue de 0,222 mg/ml.

Solución 3: Se añadieron 20 mg de AS-Ca a agua que contenía Na_3PO_4 0,1 M. El pH medido fue de 11,75. La concentración de AS-Ca resultante fue de 0,46 mg/ml.

Solución 4: Se añadieron 20 mg de AS-Ca a agua que contenía Na_3PO_4 0,1 M y L-Arg 16,54 mM. El pH medido fue pH 10,79. La concentración de AS-Ca resultante fue de 3,17 mg/ml.

Solución 5: Se añadieron 20 mg de AS-Ca a agua que contenía Na_2HPO_4 0,1 M y L-Arg 16,54 mM. El pH medido fue de 10,79. La concentración de AS-Ca resultante fue de 3,43 mg/ml.

Resultados: La solubilidad de AS-Ca en soluciones básicas sin HP β -CD varió de ~0,2 a 3,5 mg/ml. El uso de L-Arg 16,54 mM con Na_3PO_4 o Na_2HPO_4 0,1 M dio como resultado concentraciones de AS-Ca de > 3 mg/ml. Por lo tanto, el uso de una combinación de L-Arg con Na_3PO_4 o Na_2HPO_4 también proporciona una solubilidad adecuada para la preparación de AS-Ca en soluciones.

Ejemplos 16-19

La solubilidad en ácido libre de atorvastatina ("AS") se examinó como una alternativa a la versión de trihidrato de calcio.

Ejemplo 16

La solubilidad de AS con complejación se evaluó examinando la solubilidad de AS-Ca en 27,78 % de HP β -CD o SBE- β -CD en Na_2HPO_4 50 mM ajustado a pH 10,35 y 10,65 utilizando NaOH 0,1 M respectivamente. Los mismos métodos de solubilización se utilizaron como ejemplo 4.

Resultados: La solubilidad de AS fue de 13,3 mg/ml con HP β -CD y 1,96 mg/ml con complejación de SBE- β -CD.

Ejemplo 17 (Ejemplo comparativo)

En el Ejemplo comparativo 17, la solubilización de AS con un co-disolvente se evaluó sometiendo a ensayo si la AS podría disolverse en un co-disolvente no acuoso a alto pH y luego se diluyó en solución salina, sin precipitación. Los datos anteriores (ejemplo comparativo 13) mostraron que AS-Ca precipitaría cuando se preparara en co-disolventes no acuosos y luego se diluyera en solución salina.

Se añadieron 20 mg de AS (20 mg) a aproximadamente 0,9 ml de co-disolvente propilenglicol y etanol (relación 4/1). El pH medido fue de 6,64. El pH se ajustó a pH 11,0 con NaOH 0,1 M, c.s.p. a un volumen de 1 ml con agua ultrapura. La muestra se agitó en vórtex, se filtró, después de lo cual se analizó por HPLC.

Resultados: La muestra se degradó rápidamente (aproximadamente 50 % en 2 horas). El área del pico se conservó entre la atorvastatina y sus picos de degradación. La concentración de AS se estimó en aproximadamente 20 mg/ml.

Ejemplo 18 (Ejemplo comparativo)

En el Ejemplo comparativo 18, la solubilidad de AS ya sea en propilenglicol al 100 % o etanol al 100 % es similar al disolvente de propilenglicol/etanol (4/1) utilizando los mismos métodos de solubilización descritos anteriormente. El ácido libre de atorvastatina fue completamente soluble en propilenglicol al 100 % o en etanol al 100 % similar al disolvente de propilenglicol/etanol (4/1). Ambas soluciones se precipitaron cuando se diluyeron 1:1 con solución salina y se descubrió que eran inestables.

Ejemplo 19 (Ejemplo comparativo)

En el Ejemplo comparativo 19, se examinó la solubilidad de AS ajustando a un pH alto con L-Arginina (L-Arg), NaOH o tampón de fosfato de sodio

(ya sea (Na_3PO_4) o Na_2HPO_4).

Se añadieron 20 mg de AS a aproximadamente 0,8 ml de las soluciones a continuación, seguidas de agitación en vórtice y tratamiento con ultrasonidos. El pH de las muestras se ajustó a un pH básico, seguido de c.s.p. a un volumen de 1 ml con agua ultrapura. A continuación, la muestra se agitó en vórtice, se trató con ultrasonidos, se filtró y se llevó a cabo un análisis por HPLC.

Muestra 1: Se añadieron 20 mg de AS a una solución de L-Arg 16,54 mM. El pH medido fue de 10,35, que luego se ajustó a 10,71 con L-Arg. La concentración de AS-Ca resultante fue de 1,91 mg/ml.

Muestra 2: Se añadieron 20 mg de AS a agua ultrapura y el pH se ajustó a 11,15 con NaOH 0,1 M. La concentración de AS resultante fue de 0,06 mg/ml.

Muestra 3: se añadieron 20 mg de AS a L-Arg 16,54 mM y Na_3PO_4 0,1 M. El pH medido fue de 11,42. La concentración de AS resultante fue de 0,44 mg/ml.

Muestra 4: Se añadieron 20 mg de AS a Na_3PO_4 0,05 M. El pH medido fue de 11,55. La concentración de AS resultante fue < LOQ (por sus siglas en inglés) (límite de cuantificación).

Resultados: La solubilidad de AS en soluciones básicas con Na_3PO_4 , NaOH o Na_3PO_4 y L-Arg fue <1,0 mg/ml. La solubilidad de ASs fue de 1,91 mg/ml cuando se usó solo L-Arg. Por lo tanto, el uso de L-Arg a un pH elevado proporciona una solubilidad adecuada.

Conclusión

Las formulaciones no acuosas compuestas de propilenglicol/etanol (4/1) a pH 11,0 se examinaron para disminuir la degradación observada. Sin embargo, esa formulación se precipitó cuando se diluyó 1:1 en solución salina normal. Para mejorar la estabilidad, se examinaron formulaciones liofilizadas preliminares de AS-Ca con HP β -CD. La estabilidad inicial de esta formulación mostró una estabilidad mejorada al dejar la muestra en solución.

Resultará fácilmente evidente para un experto en la materia que otras modificaciones y adaptaciones adecuadas a los métodos y aplicaciones descritas en la presente memoria son adecuadas y pueden realizarse sin apartarse del alcance de la invención o de cualquier realización de las mismas. Si bien la invención se ha descrito en relación con ciertas realizaciones, no tiene por objeto limitar la invención a las formas particulares expuestas, sino que, por el contrario, tiene por objeto cubrir tales alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan incluirse dentro del alcance de la invención como se define en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica líquida que es una solución acuosa que comprende una cantidad eficaz de atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, complejada con una cantidad eficaz de un agente complejante farmacéuticamente aceptable, que es hidroxil-propil- β -ciclodextrina, para hacer que la atorvastatina sea soluble en agua, un agente de ajuste del pH seleccionado entre el grupo que consiste en un agente alcalinizante, un tampón, y una combinación de un agente alcalinizante y un tampón, y un antioxidante opcional en una solución acuosa que tiene un pH de 7 a 9 para proporcionar una concentración de atorvastatina solubilizada de al menos 3,32 mg/ml.
2. La formulación de la reivindicación 1, en la que la estatina complejada está liofilizada.
3. La formulación de la reivindicación 1, en la que el agente complejante comprende al menos el 13,5 % de la formulación.
4. La formulación de la reivindicación 1, en la que la concentración de estatina solubilizada es de 5 a 15 mg/ml.
5. La formulación de la reivindicación 1, en la que la concentración de estatina solubilizada es de 10 mg/ml.
6. Partículas liofilizadas que comprenden atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un agente de ajuste del pH seleccionado entre el grupo que consiste en un agente alcalinizante, un tampón, y una combinación de un agente alcalinizante y un tampón, una cantidad eficaz de un agente complejante farmacéuticamente aceptable que es hidroxil-propil- β -ciclodextrina para hacer que la estatina sea soluble en agua cuando las partículas liofilizadas se reconstituyen en una solución farmacéuticamente aceptable para inyección, y un antioxidante opcional.
7. Las partículas liofilizadas de la reivindicación 6, que no se degradan esencialmente después del almacenamiento durante 1 mes a 40 °C.
8. Las partículas liofilizadas de la reivindicación 7, que se degradan menos del 0,1 % después del almacenamiento durante 1 mes a 40 °C.
9. Las partículas liofilizadas de la reivindicación 6, que se reconstituyen a una concentración de estatina de 5 mg/ml a 25 mg/ml.
10. La formulación de la reivindicación 9, que se reconstituye a una concentración de estatina de 5 a 15 mg/ml.
11. La formulación de la reivindicación 10, que se reconstituye a una concentración de estatina de 10 mg/ml.
12. Un método de preparación de partículas liofilizadas que comprende una estatina farmacéuticamente aceptable y un agente complejante farmacéuticamente aceptable, que comprende:
 - (a) añadir atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a un disolvente adecuado que contiene una mezcla del agente complejante que es hidroxil-propil- β -ciclodextrina en una cantidad eficaz para hacer que la atorvastatina sea soluble en agua, y un antioxidante opcional;
 - (b) mezclar;
 - (c) ajustar el pH utilizando un tampón farmacéuticamente aceptable en un intervalo de pH comprendido entre 7 y 9;
 - (d) liofilizar la mezcla para obtener partículas liofilizadas.
13. El método de la reivindicación 12, en el que las partículas liofilizadas se reconstituyen en una cantidad eficaz de una solución farmacéuticamente aceptable para inyección en un paciente humano.
14. El método de la reivindicación 12, en el que el agente complejante comprende al menos el 13,5 % de la formulación.
15. El método de la reivindicación 12, en el que se obtiene una concentración de atorvastatina solubilizada de al menos 3,32 mg/ml.
16. La formulación de la reivindicación 1, en la que la atorvastatina o su sal farmacéuticamente aceptable es sal de atorvastatina cálcica trihidrato.
17. Las partículas liofilizadas de la reivindicación 6, en las que la atorvastatina o su sal farmacéuticamente aceptable es sal de atorvastatina cálcica trihidrato.

18. El método de la reivindicación 12, en el que la atorvastatina o su sal farmacéuticamente aceptable es sal de atorvastatina cálcica trihidrato.

Figura 1

