



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 336 492**

51 Int. Cl.:
A61K 31/455 (2006.01)
A61K 31/785 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07003276 .8**
96 Fecha de presentación : **31.07.1998**
97 Número de publicación de la solicitud: **1792616**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.06.2007**

54 Título: **Composición que comprende un inhibidor de HMG-CoA y un compuesto de ácido nicotínico para tratar la hiperlipidemia.**

30 Prioridad: **31.07.1997 US 903752**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.04.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.04.2010

73 Titular/es: **Abbott Respiratory L.L.C.**
100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064, US

72 Inventor/es: **Bova, David J. y**
Dunne, Josephine

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 336 492 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición que comprende un inhibidor de HMG-CoA y un compuesto de ácido nicotínico para tratar la hiperlipidemia.

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere generalmente a combinaciones farmacéuticas para su administración oral que comprenden ácido nicotínico o un compuesto de ácido nicotínico o mezclas de los mismos en una forma de liberación prolongada e inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril co-enzima A (HMG-CoA) reductasa en una forma de liberación inmediata, que son útiles para alterar los niveles de lípidos séricos en sujetos cuando se administran una vez al día como una dosis única durante las horas de la tarde, sin provocar hepatotoxicidad, miopatía o rabdomiolisis inducidas por el fármaco. Pueden proporcionarse procedimientos de administración de una dosificación oral a sujetos de tales combinaciones farmacéuticas una vez al día como una dosis única durante las horas de la tarde para alterar sus niveles de lípidos séricos para tratar, por ejemplo, la hiperlipidemia y aterosclerosis, sin provocar hepatotoxicidad, miopatía o rabdomiolisis inducidas por el fármaco.

Antecedentes

La hiperlipidemia o una elevación de los lípidos séricos está asociada con un aumento de la incidencia de enfermedad cardiovascular y aterosclerosis. Las formas específicas de hiperlipidemia incluyen, por ejemplo, hipercolesterolemia, disbetalipoproteinemia familiar, dislipidemia diabética, dislipidemia nefrótica e hiperlipidemia combinada familiar. La hipercolesterolemia se caracteriza por una elevación en el lipoproteína de baja densidad-colesterol sérico y colesterol sérico total. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol) transportan colesterol en la sangre. La disbetalipoproteinemia familiar, también conocida como hiperlipidemia de tipo III, se caracteriza por una acumulación de partículas de lipoproteína de muy baja densidad-colesterol (VLDL-colesterol) denominadas beta-VLDL en el suero. También asociada con este estado, hay una sustitución de apolipoproteína E3 normal por la isoforma anómala apolipoproteína E2. La dislipidemia diabética se caracteriza por múltiples anomalías de lipoproteínas, tales como una sobreproducción de VLDL-colesterol, lipólisis anómala de triglicéridos de VLDL, reducción de la actividad de receptores de LDL-colesterol y, en ocasiones, hiperlipidemia tipo III. La dislipidemia nefrótica es difícil de tratar e incluye frecuentemente hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. La hiperlipidemia combinada familiar se caracteriza por múltiples fenotipos de hiperlipidemia, es decir, tipo IIa, IIb, IV, V o hiperapobetalipoproteinemia.

Es bien conocido que la probabilidad de enfermedad cardiovascular puede disminuirse si pueden reducirse los lípidos séricos, y en particular LDL-colesterol. También es bien conocido que puede retrasarse la evolución de la aterosclerosis o puede inducirse la regresión de la aterosclerosis si pueden reducirse los lípidos séricos. En tales casos, los individuos con diagnóstico de hiperlipidemia o hipercolesterolemia deben considerar la terapia hipolipemiente para retrasar la evolución o inducir la regresión de la aterosclerosis para los fines de reducir su riesgo de enfermedad cardiovascular, y en particular arteriopatía coronaria.

40

La hipertrigliceridemia es también un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular, tal como arteriopatía coronaria. Muchas personas con hiperlipidemia o hipercolesterolemia también tienen elevados niveles de triglicéridos. Se sabe que una reducción en los triglicéridos elevados puede dar como resultado la reducción secundaria de colesterol. Estos individuos también deben considerar la terapia hipolipemiente para reducir su triglicéridos elevados para los fines de reducir su incidencia de aterosclerosis y arteriopatía coronaria.

El colesterol se transporta en la sangre mediante complejos de lipoproteínas, tales como VLDL-colesterol, LDL-colesterol y lipoproteína de alta densidad-colesterol (HDL-colesterol). La LDL transporta el colesterol en la sangre hasta los espacios subendoteliales de las paredes de los vasos sanguíneos. Se cree que la peroxidación de LDL-colesterol dentro del espacio subendotelial de las paredes de los vasos sanguíneos conduce a la formación de placas de aterosclerosis. En cambio, se cree que el HDL-colesterol contrarresta la formación de placas y retrasa o previene la aparición de enfermedad cardiovascular y síntomas ateroscleróticos. Hasta la fecha se han identificado varios subtipos de HDL-colesterol, tales como HDL₁-colesterol, HDL₂-colesterol y HDL₃-colesterol.

En el pasado, se han propuesto numerosos procedimientos para reducir los niveles elevados de colesterol y para aumentar los niveles de HDL-colesterol. Normalmente, estos procedimientos incluyen dieta y/o administración diaria de agentes hipolipidémicos o que alteran los lípidos. Otro procedimiento propuesto se refiere a la degradación periódica del plasma mediante una sistema de filtración de flujo continuo, tal como se describe en la patente estadounidense número 4.895.558. Se han desarrollado varios tipos de agentes hipolipidémicos para tratar la hiperlipidemia o hipercolesterolemia o normolipidemia con diagnóstico de enfermedad cardiovascular. En general, estos agentes actúan (1) reduciendo la producción de los lípidos o lipoproteínas séricos, o (2) potenciando su eliminación del suero o plasma. Los fármacos que reducen la concentración de lípidos o lipoproteínas séricos incluyen inhibidores de HMG-CoA reductasa, la enzima que controla la tasa en la ruta biosintética del colesterol. Los ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa incluyen mevastatina, patente estadounidense número 3.983.140, lovastatina, también denominada mevinolina, patente estadounidense número 4.231.938, pravastatina, patentes estadounidenses números 4.346.227 y 4.410.629, lactonas de pravastatina, patente estadounidense número 4.448.979, velostatina, también denominada sinvinolina, simvastatina, patentes estadounidenses números 4.448.784 y 4.450.171, rivastatina, fluvastatina, atorvastatina y cerivastatina. Para otros ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa, véanse las patentes estadounidenses núme-

ES 2 336 492 T3

ros 5.217.992; 5.196.440; 5.189.180; 5.166.364; 5.157.134; 5.110.940; 5.106.992; 5.099.035; 5.081.136; 5.049.696; 5.049.577; 5.025.017; 5.011.947; 5.010.105; 4.970.221; 4.940.800; 4.866.058; 4.686.237; 4.647.576; solicitudes europeas números 0142146A2 y 0221025A1; y publicaciones PCT números WO 86/03488 y WO 86/07054.

5 Otros fármacos que reducen el colesterol sérico incluyen, por ejemplo, ácido nicotínico, secuestrantes de ácidos biliares, por ejemplo, colestiramina, colestipol DEAE Sephadex (Secholex[®] y Polidexide[®]), probucol y compuestos relacionados tal como se da a conocer en la patente estadounidense número 3.674.836, lipostabil (Rhone-Poulanc), Eisai E5050 (un derivado de etanolamina N-sustituido), imanixil (HOE-402) tetrahidrolipstatina (THL), isitigmas-
10 tanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanimid CL-277,082 y CL-283,546 (derivados de urea disustituidos), ronitol (que tiene un alcohol que corresponde a ácido nicotínico), neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, poli(cloruro de dialildimetilamonio) de amina cuaternaria e iones tal como se da a conocer en la patente estadounidense número 4.027.009, derivados de polidialilmetilamina tal como se da a conocer en la patente estadounidense número 4.759.923, ácidos grasos omega-3 que se encuentran en diversos complementos de aceite de pescado, deriva-
15 dos de ácido fíbrico, por ejemplo, gemfibrozilo, clofibrato, bezafibrato, fenofibrato, ciprofibrato y clinofibrato, y otros agentes de reducción del colesterol sérico conocidos tales como los descritos en la patente estadounidense número 5.200.424; solicitud de patente europea número 0065835A1, patente europea número 164-698-A, patente británica número 1.586.152 y solicitud de patente británica número 2162-179-A.

20 El ácido nicotínico, también conocido como niacina, se ha usado durante muchos años en el tratamiento de hiperlipidemia o hipercolesterolemia. Se sabe desde hace mucho tiempo que este compuesto presenta los efectos beneficiosos de reducir el colesterol total, el VLDL-colesterol y los restos de VLDL-colesterol, el LDL-colesterol, los triglicéridos y la apolipoproteína a, conocida como "Lp(a)", en el cuerpo humano, mientras que aumenta el HDL-colesterol deseable.

25 El ácido nicotínico se ha administrado normalmente tres veces al día tras las comidas. Se sabe que este régimen de dosificación proporciona un efecto muy beneficioso sobre los lípidos sanguíneos tal como se trata en Knopp *et al.*; "Contrasting Effects of Unmodified and Time-Release Forms of Niacin on Lipoproteins in Hyperlipidemic Subjects: Clues to Mechanism of Action of Niacin"; *Metabolism* (34)7:642-647 (1985). La principal ventaja de este perfil es la capacidad del ácido nicotínico de reducir el colesterol total, el LDL-colesterol, los triglicéridos y la Lp(a) mientras que aumenta las partículas de HDL-colesterol. Aunque un régimen de este tipo produce efectos beneficiosos, todavía se produce a menudo enrojecimiento cutáneo y similares en los pacientes hiperlipidémicos a los que se les administra el ácido nicotínico.

30 Con el fin de evitar o reducir el enrojecimiento cutáneo que resulta de la terapia con ácido nicotínico, se han sugerido varios agentes para la administración de una cantidad antihiperlipidémica eficaz de ácido nicotínico, tales como goma de guar tal como se notifica en la patente estadounidense número 4.965.252, sales minerales tal como se da a conocer en la patente estadounidense número 5,023,245, sales de magnesio inorgánicas tal como se notifica en la patente estadounidense número 4,911,917 y antiinflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, tal como se da a conocer en la solicitud PCT número 96/32942. Se ha notificado que estos agentes evitan o reducen el efecto secundario de enrojecimiento cutáneo asociado comúnmente con el tratamiento de dosis divididas de ácido nicotínico.

Otro procedimiento de evitar o reducir los efectos secundarios asociados con niacina de liberación inmediata es el uso de formulaciones de liberación sostenida o prolongada. Las formulaciones de liberación sostenida o prolongada se diseñan para liberar lentamente el principio activo del comprimido o la cápsula, lo que permite una reducción en la frecuencia de dosificación en comparación con la frecuencia de dosificación típica asociada con formas de dosificación convencionales o inmediatas. La liberación lenta del fármaco reduce y prolonga los niveles sanguíneos del fármaco y, por tanto, minimiza o atenúa los efectos secundarios de enrojecimiento cutáneo que están asociados con productos de niacina de liberación convencional o inmediata. Se han desarrollado formulaciones de niacina de liberación sostenida o prolongada, tales como cápsulas de Nicobid[®] (Rhone-Poulenc Rorer), Enduracin[®] (Innovite Corporation) y las formulaciones descritas en las patentes estadounidenses números 5.126.145 y 5.268.181, que describen una formulación de niacina de liberación sostenida que contiene dos tipos diferentes de hidroxipropilmetilcelulosas y un componente hidrófobo.

55 Se han realizado estudios en pacientes hiperlipidémicos con varios productos de niacina de liberación sostenida o prolongada. Estos estudios han demostrado que los productos de liberación sostenida o prolongada no tienen los mismos efectos ventajosos de alteración de los lípidos que la niacina de liberación inmediata, y de hecho tienen un perfil de efectos secundarios peor en comparación con el producto de liberación inmediata. La principal desventaja de las formulaciones de liberación sostenida, tal como se notifica en Knopp *et al.*; *Metabolism*, 34(7):642-647 (1985), es la reducción significativamente inferior de triglicéridos (-2% para la liberación sostenida frente a -38% para la liberación inmediata) y un menor aumento del HDL-colesterol (+8% para la liberación sostenida frente a +22% para la liberación inmediata) y de las partículas de HDL₂-colesterol, que se sabe en la técnica que son las más beneficiosas (-5% para la liberación sostenida frente a +37% para la liberación inmediata).

65 Adicionalmente, se sabe que las formulaciones de niacina de liberación sostenida o prolongada provocan mayores incidencias de toxicidad hepática, tal como se describe en Henken *et al.*; *Am J Med*, 91:1991 (1991) y Dalton *et al.*; *Am J Med*, 93: 102 (1992). También hay una gran preocupación con respecto al potencial de estas formulaciones en la alteración del metabolismo de la glucosa y los niveles de ácido úrico.

En una edición previa del Journal of the American Medical Association (JAMA), aparecía un artículo que presentaba los resultados de una investigación que investigaba los problemas de toxicidad hepática asociados con una forma de liberación sostenida de ácido nicotínico. “A Comparison of the Efficacy and Toxic Effects of Sustained-vs. Immediate-Release Niacin in Hypercholesterolemic Patients”, McKenney *et al.*, JAMA, 271(9): 672 (2 de marzo de 1994). El artículo presentaba un estudio de veintitrés pacientes. De ese número, 18 o el 78 por ciento se vieron forzados a retirarse debido al aumento de pruebas de la función hepática (PFH) que indicaban un posible daño hepático. La conclusión de los autores de ese artículo era que “debe prohibirse el uso” de la forma de liberación sostenida de niacina.

Se alcanzó una conclusión similar en un artículo de representantes de la Food and Drug Administration y titulado “Hepatic Toxicity of Unmodified and Time-Release Preparations of Niacin”, Rader *et al.*: Am J Med. 92:77 (enero, 1992). Debido a estos estudios y conclusiones similares a las que llegaron otros profesionales sanitarios, las formas de niacina de liberación sostenida han experimentado un uso limitado.

Los inhibidores de HMG-CoA reductasa también se han usado durante muchos años para tratar la hiperlipidemia. Se sabe que estos compuestos presentan efectos beneficiosos de reducción del colesterol total y el LDL-colesterol en el cuerpo humano, y de elevación de los niveles de HDL-colesterol en algunos individuos. Grundy SM: N Engl J Med. 319(1):24-32, en 25-26 y 31 (7 de julio de 1988). La conversión de HMG-CoA en mevalonato es una etapa temprana en la biosíntesis del colesterol. La inhibición de HMG-CoA reductasa, que interfiere con la producción de mevalonato, es la base mediante la cual los inhibidores de HMG-CoA reductasa ejercen sus efectos de reducción del colesterol total y de reducción del LDL-colesterol. Grundy SM: N Engl J Med, 319(1):24-32, en 25 y 26 (7 de julio de 1988).

Sin embargo, los inhibidores de HMG-CoA reductasa no carecen de desventajas. Se sabe que los inhibidores de HMG-CoA inducen hepatotoxicidad, miopatía y rabdomiolisis, tal como se notifica, por ejemplo, en Garnett WR: Am J Cardiol, 78 (supl. 6A):20-25 (26 de septiembre de 1996); The Lovastatin Pravastatin Study Group: Am J Cardiol. 71:810-815 (1 de abril de 1993); Dujovne CA *et al.*: Am J Med, 91 (supl. 1 B):25S-30S (31 de julio de 1991); y Mantell GM *et al.*: Am J Cardiol, 66:11B-15B (18 de septiembre de 1990).

Además, en la página 1700, en la columna 3, del Physicians’ Desk Reference (PDR) 50ª Ed., 1996, se notifica que la lovastatina, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, debe usarse con precaución en pacientes que tienen una historia anterior de enfermedad hepática, y que la terapia con lovastatina está contraindicada para aquellos individuos con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes sin explicación de transaminasas séricas. El PDR de 1996 notifica además en la página 1701, en la columna 1, que se ha asociado la rabdomiolisis con la terapia con lovastatina sola y cuando se combinaba con dosis hipolipemiantes (≥ 1 g/día) de ácido nicotínico, y que los médicos que contemplan la terapia combinada con lovastatina y dosis hipolipemiantes de ácido nicotínico deben ponderar cuidadosamente los posibles riesgos y beneficios y deben controlar cuidadosamente a los individuos para detectar cualquier signo y síntoma de dolor muscular, dolor con la palpación o debilidad, particularmente durante los meses iniciales de la terapia y durante cualquier periodo de ajuste ascendente de la dosificación de cualquier fármaco. El PDR de 1996 notifica además en la página 1701, en la columna 1, que se han asociado casos de miopatía con pacientes que tomaban lovastatina de manera concomitante con dosis hipolipemiantes de ácido nicotínico. El PDR de 1996 también notifica contraindicaciones similares (1) para fluvastatina en la página 2267, columna 3, y en la página 2268, columna 1, (2) para pravastatina en la página 767, columna 1 y (3) para simvastatina en la página 1777, columna 2. Todavía adicionalmente, el PDR recomienda en la página 768, columna 3, que la terapia concomitante con inhibidores de HMG-CoA reductasa y estos agentes [dosis hipolipemiantes de ácido nicotínico] no se recomiende generalmente.

A pesar de las recomendaciones en el PDR de 1996, Grundy SM: N Engl J Med, 319(1):24-33 (7 de julio de 1988), notifica que los inhibidores de HMG-CoA reductasa cuando se usan solos (en las páginas 29-30) y el ácido nicotínico cuando se usa solo (en la página 24) son eficaces en la reducción de los niveles plasmáticos elevados de colesterol. Grundy notifica además en la página 24, en la columna 2 en las líneas 10-25, que “[d]ebido a su eficacia...los secuestrantes de ácidos biliares (colestiramina y colestipol) y la niacina son probablemente los fármacos de primera elección para la hipercolesterolemia...Aunque estos fármacos pueden ser sumamente eficaces y tienen un uso satisfactorio en muchos pacientes con altos niveles de colesterol, desafortunadamente no se toleran bien por todos los pacientes. Por tanto, a pesar de su utilidad comprobada, los secuestrantes de ácidos biliares y la niacina no son agentes de reducción del colesterol ideales”. Todavía adicionalmente, Grundy notifica en la página 30, en la columna 1 en las líneas 13-17, que la “...administración de inhibidores de [HMG-CoA] reductasa dos veces al día es algo más eficaz que la administración una vez al día, a la misma dosificación total”. Grundy también notifica en la página 29, en la columna 1 en las líneas 7-11, “...que la combinación de lovastatina y ciclosporina, gemfibrozilo o ácido nicotínico puede predisponer a los pacientes a miopatía y ocasionalmente incluso a rabdomiolisis”. Todavía adicionalmente, Grundy notifica en la página 30, en la columna 1 en las líneas 54-59, que “no se ha demostrado que la combinación de lovastatina y niacina sea segura en un ensayo clínico controlado, además podría producirse una manifestación de una interacción adversa entre los agentes, tal como miopatía”. Pero véase Gardner SF *et al.*: Pharmacotherapy, 16(3):421-423 (1996); Pasternak RC *et al.*: Ann Intern Med, 125(7):529-540 (1 de octubre de 1996); O’Keefe JH *et al.*: Am J Cardiol, 76:480-484 (1 de septiembre de 1995); y Davignon J *et al.*: Am J Cardiol, 73:339-345 (15 de febrero de 1994).

En Vacek JL *et al.*: Am J Cardiol, 76:182-184 (15 de julio de 1995), notifican en la página 183 que “... debido al presente estado del conocimiento de los riesgos de hepatotoxicidad con las formas de liberación lenta del ácido nicotínico, probablemente no debe usarse esta forma del fármaco [en combinación con lovastatina] en futuros ensayos o la práctica clínica”.

De manera consecuente con los informes de Vacek JL *et al.* y el PDR de 1996, el artículo de Jacobson TA y Amorosa LF: Am J Cardiol, 73:25D-29D (26 de mayor de 1994) notifica, en las páginas 28D-29D, que debido a que “también se han asociado anomalías en los perfiles de enzimas hepáticas y la insuficiencia hepática fulminante con el uso de niacina, particularmente preparaciones de liberación sostenida...el uso de fluvastatina en combinación con una preparación de niacina de liberación sostenida no puede recomendarse de manera general basándose en este estudio, que sólo examinó niacina cristalina o de liberación inmediata”.

Por tanto, puede observarse a partir de la bibliografía científica que hay una necesidad de desarrollar composiciones farmacéuticas hipolipidémicas o que alteran los lípidos y procedimientos de suministro de dichas composiciones farmacéuticas que proporcionarían a los pacientes una “alteración lipídica equilibrada”, es decir, reducciones en el colesterol total, el LDL-colesterol, los triglicéridos y la Lp(a), así como aumentos en las partículas de HDL, con un perfil de seguridad aceptable, especialmente en cuanto a la toxicidad hepática, los efectos sobre el metabolismo de la glucosa, los niveles de ácido úrico, la miopatía y la rbdomiolisis.

El documento US 5.260.305 da a conocer una combinación farmacéutica de un inhibidor de HMG-CoA reductasa y ácido nicotínico o un ácido relacionado. La combinación es útil para reducir los triglicéridos y el colesterol sérico y prevenir o tratar la aterosclerosis sin provocar miopatía o rbdomiolisis inducidas por el fármaco.

Sumario de la invención

Según la presente invención, se proporciona una composición de liberación sostenida o prolongada según la reivindicación 1.

En resumen, la presente invención alivia y supera algunos de los problemas y defectos identificados anteriormente del estado actual de la terapia con inhibidores de HMG-CoA reductasa y la terapia con ácido nicotínico a través del descubrimiento de combinaciones farmacéuticas de HMG-CoA reductasa/ácido nicotínico novedosas para su administración oral y tratamiento con tales combinaciones farmacéuticas.

Según la presente invención, se proporciona una combinación farmacéutica para su administración oral para alterar los niveles de lípidos séricos en individuos, por ejemplo, reduciendo la hiperlipidemia e inhibiendo la aterosclerosis, sin provocar hepatotoxicidad, rbdomiolisis o miopatía inducidas por el fármaco. En términos generales, las combinaciones farmacéuticas de la presente invención comprenden ácido nicotínico, un derivado de ácido nicotínico, un compuesto que se metaboliza por el organismo para formar ácido nicotínico o cualquier mezcla de los mismos en una forma de liberación prolongada, y un inhibidor de HMG-CoA reductasa. Las combinaciones farmacéuticas se administran en cantidades que son eficaces para alterar o reducir los niveles de lípidos séricos tales como los niveles de colesterol total, VLDL-colesterol, LDL-colesterol, Lp(a) y triglicéridos, y para potenciar o aumentar los niveles de HDL-colesterol. Esto se consigue sin provocar hepatotoxicidad, rbdomiolisis o miopatía inducidas por el fármaco o afectar de manera adversa al metabolismo de la glucosa o a los niveles de ácido úrico, o al menos sin provocar tales efectos secundarios en al menos un número apreciable de individuos hasta un nivel tal que se requiriese la interrupción de tal terapia.

Según la presente invención, las combinaciones farmacéuticas se administran una vez al día como una dosis única oral. Preferiblemente, y para aquellos individuos con un horario diurno típico, la dosis única oral se administra durante las horas de la tarde, tal como con o tras las comidas de la tarde o en el momento de acostarse, para lograr en esos individuos durante la noche niveles *in vivo* eficaces para reducir los niveles de colesterol total, VLDL-colesterol, LDL-colesterol, Lp(a) y triglicéridos y para potenciar o aumentar lo niveles de HDL-colesterol, biosintetizándose algunos de esos componentes lipídicos predominantemente por la noche en tales individuos. Para los individuos con horario nocturno típico, en oposición al horario diurno, por ejemplo, los individuos que trabajan durante la noche y duermen durante el día, puede ser preferible administrar las combinaciones farmacéuticas de la presente invención como una dosis única oral en o casi en el momento de acostarse durante el día.

Se ha encontrado también que, cuando una combinación farmacéutica de la presente invención se administra una vez al día como una dosis única oral, la dosis única proporciona efectos de reducción adicionales de colesterol total; LDL-colesterol y triglicéridos con respecto a los que se obtienen usando el ácido nicotínico solo. De hecho, se ha encontrado que las combinaciones farmacéuticas de la presente invención, cuando se administran como una dosis única oral, reducen los niveles de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos hasta un grado sustancialmente mayor que cuando se administra solo cualquier fármaco hipolipemiente como una dosis única oral en una cantidad de dosificación igual. Además, se ha encontrado que las combinaciones farmacéuticas de la presente invención, cuando se administran como una dosis única oral, aumentan los niveles de HDL-colesterol hasta un grado sustancialmente mayor que cuando se administra solo el inhibidor de HMG-CoA reductasa como una dosis única oral en una cantidad de dosificación igual. También se cree que, cuando las combinaciones farmacéuticas de la presente invención se administran una vez al día como una dosis única, la dosis única oral (1) es al menos tan eficaz como la combinación de una dosificación diaria igual o superior de ácido nicotínico administrada en dosis orales divididas y una dosificación oral diaria igual de inhibidor de HMG-CoA reductasa administrada de manera separada de las dosis divididas de ácido nicotínico, y (2) tiene menos capacidad para provocar hepatotoxicidad que la terapia de dosis divididas.

De manera bastante sorprendente, las combinaciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse para tratar eficazmente, por ejemplo, la hiperlipidemia (por ejemplo, enfermedad cardiovascular relacionada con el coles-

terol) y la aterosclerosis de etiología múltiple, y normolipidemias con diagnóstico de, o predispuestas a, enfermedad cardiovascular, sin provocar daño hepático, rabdomiolisis o miopatía inducidos por el fármaco, o afectar de manera adversa al metabolismo de la glucosa o los niveles de ácido úrico.

5 Aunque las combinaciones farmacéuticas de la presente invención contemplan la combinación de (a) un inhibidor de HMO-CoA reductasa y (b) ácido nicotínico, así como derivados de ácido nicotínico, compuestos que el organismo metaboliza en ácido nicotínico y cualquier combinación de los mismos en una forma de liberación prolongada, las combinaciones farmacéuticas según la presente invención son combinaciones farmacéuticas para su administración oral que están compuestas por un inhibidor de HMG-CoA en una forma de liberación inmediata, y ácido nicotínico
10 en una forma de liberación prolongada. Los inhibidores de HMG-CoA reductasa preferidos incluyen atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina.

Las combinaciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y otras especies animales, tales como bovinos, caninos, felinos, porcinos, equinos, ovejas, conejos, ratones, ratas, roedores, monos, etc. y, como tales, pueden incorporarse en formas de dosificación sistémica convencionales, tales como comprimidos,
15 cápsulas, comprimidos oblongos, gránulos, perlas, etc. Pueden incluirse en las combinaciones farmacéuticas otros agentes hipolipidémicos o que alteran los lípidos así como agentes que se sabe que reducen o previenen el enrojecimiento cutáneo o pueden administrarse de manera concomitante con las combinaciones farmacéuticas en regímenes apropiados que complementan los efectos beneficiosos de las combinaciones farmacéuticas de la presente invención,
20 siempre que tales aditivos no vayan en contra de los objetivos de la presente invención.

La presente invención también contempla tratar previamente a los sujetos con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) antes del comienzo de la terapia con ácido nicotínico para reducir o eliminar el enrojecimiento inducido por el ácido nicotínico que limita el cumplimiento del paciente. El tratamiento previo con dosis bajas de un
25 AINE, tal como aspirina, cuando se usa según un programa de dosificación previa, suprime de manera acumulativa la producción de prostaglandina D₂ (PGD₂), haciendo que la administración de ácido nicotínico sea más tolerable. La administración de una dosificación previa a un sujeto de un AINE puede implicar administrar un AINE a dosis baja, tal como aspirina, de una a cuatro veces al día durante al menos aproximadamente 7 días, y preferiblemente durante al menos aproximadamente 14 días, antes de la administración de ácido nicotínico.
30

Las dosis administradas deben ajustarse cuidadosamente según la edad, el peso y el estado del paciente, así como la vía de administración, la forma y el régimen de dosificación y el resultado deseado.

Por tanto, para administración oral, puede obtenerse un resultado satisfactorio empleando un inhibidor de HMG-CoA reductasa en dosificaciones tal como se indica, por ejemplo, en el 1996 Physician's Desk Reference o prospectos de esos productos, tales como en una cantidad dentro del intervalo desde aproximadamente 0 mg hasta 80 mg, y más preferiblemente desde aproximadamente 0,2 mg hasta aproximadamente 40 mg, en combinación con ácido nicotínico en dosificaciones normalmente empleadas, tal como se indica en el 1996 Physician's Desk Reference, para el ácido nicotínico, tal como en una cantidad dentro del intervalo desde aproximadamente 250 mg hasta aproximadamente 3000
35 mg, y preferiblemente desde aproximadamente 500 mg hasta aproximadamente 2500 mg, y lo más preferiblemente desde aproximadamente 1000 mg hasta aproximadamente 2000 mg, empleándose el inhibidor de HMG-CoA reductasa y el ácido nicotínico juntos en la misma forma de dosificación oral o en formas de dosificación oral separadas tomadas al mismo o aproximadamente al mismo tiempo. Por tanto, el ácido nicotínico puede dosificarse diariamente en incrementos de, por ejemplo, 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg, 1500 mg, 2000 mg, 2500 mg y 3000 mg.
40 Por tanto, las formas de dosificación orales de la presente invención pueden incluir ácido nicotínico en cantidades de dosificación de, por ejemplo, 250 mg, 375 mg, 500 mg, 750 mg y 1000 mg.

Los expertos en esta técnica deben entender que la dosificación exacta de un inhibidor de HMO-CoA reductasa dependerá del inhibidor de HMG-CoA reductasa particular seleccionado. Por tanto, y según la presente invención, las formas de dosificación orales pueden incluir lovastatina, atorvastatina o pravastatina en cantidades de dosificación de, por ejemplo, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 80 mg o más, tales como 10 mg, 20 mg, 40 mg u 80 mg, simvastatina en cantidades de dosificación de, por ejemplo, entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 80 mg o más, tales como 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg u 80 mg, fluvastatina en cantidades de dosificación de, por ejemplo, entre aproximadamente 20 mg y 80 mg o más, tales como 20 mg, 40 mg u 80 mg, y cerivastatina en cantidades de dosificación de, por ejemplo, entre aproximadamente 0,05 mg y aproximadamente 0,3 mg o más, tales como 0,5 mg, 0,1 mg, 0,2 mg y 0,3 mg, para lograr una dosificación diaria deseada.
55

Una forma de dosificación sólida oral, tal como comprimidos, puede contener el inhibidor de HMG-CoA reductasa en una cantidad desde aproximadamente 0,05 mg hasta aproximadamente 40 mg, y preferiblemente desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 20 mg, y ácido nicotínico en una cantidad desde aproximadamente 250 mg hasta aproximadamente 1000 mg, y preferiblemente desde 500 mg hasta aproximadamente 1000 mg. Los ejemplos de formas de dosificación sólidas orales incluyen: comprimidos de ácido nicotínico/atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina o simvastatina en concentraciones de dosificación de, por ejemplo, 250 mg/5 mg, 500 mg/5 mg, 750 mg/5 mg, 1000 mg/5 mg, 250 mg/7,5 mg, 500 mg/7,5 mg, 750 mg/7,5 mg, 1000 mg/7,5 mg, 250 mg/10 mg, 500 mg/10 mg, 750 mg/10 mg, 1000 mg/10 mg, 250 mg/20 mg, 500 mg/20 mg, 750 mg/20 mg, comprimidos de 1000 mg/20 mg, 250 mg/40 mg, 500 mg/40 mg, 750 mg/40 mg y 1000 mg/40 mg; y comprimidos de ácido nicotínico/cerivastatina en concentraciones de dosificación de, por ejemplo, 250 mg/0,05 mg, 500 mg/0,05 mg, 750 mg/0,05 mg, 1000 mg/0,05 mg, 250 mg/0,1 mg, 500 mg/0,1 mg, 750 mg/0,1 mg, 1000 mg/0,1 mg, 250 mg/0,15
65

ES 2 336 492 T3

mg, 500 mg/0,15 mg, 750 mg/0,15 mg, comprimidos de 1004 mg/0,15 mg, 250 mg/0,2 mg, 500 mg/0,2 mg, 750 mg/0,2 mg, comprimidos de 1000 mg/0,2 mg, 250 mg/0,3 mg, 500 mg/0,3 mg, 750 mg/0,3 mg y comprimidos de 1000 mg/0,3 mg.

5 Por tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar una combinación farmacéutica para su administración oral que comprende (a) un inhibidor de HMG-CoA y (b) ácido nicotínico, derivados de ácido nicotínico, compuestos que se metabolizan por el organismo para formar ácido nicotínico y combinaciones de los mismos en una forma de liberación sostenida para alterar los lípidos séricos para tratar a sujetos, por ejemplo, sujetos con diagnóstico de hiperlipidemia, aterosclerosis y lipidemia en pacientes normolipidémicos.

10 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una combinación farmacéutica sólida oral que tiene características de liberación prolongada para el ácido nicotínico, un derivado de ácido nicotínico, un compuesto metabolizado en ácido nicotínico por el organismo o mezclas de los mismos, y que tiene características de liberación inmediata para el inhibidor de HMG-CoA reductasa.

15 Puede proporcionarse un procedimiento para emplear una composición como anteriormente, para tratar pacientes hiperlipidémicos o normolipidémicos con diagnóstico de, o predispuestos a, enfermedad cardiovascular, dando como resultado poco o nada de daño hepático, miopatía o rabiomiolisis.

20 Al menos uno o más de los objetivos anteriores, junto con las ventajas de los mismos con respecto a la técnica conocida referente al tratamiento de la hiperlipidemia, que deben resultar evidentes a partir de la memoria descriptiva que sigue, se consiguen mediante la invención tal como se describe y reivindica más adelante en el presente documento.

25 En general, la presente invención proporciona una combinación farmacéutica antihiperlipidemia o que altera los lípidos mejorada del tipo oral que emplea una cantidad antihiperlipidémica o que altera los lípidos eficaz de un inhibidor de HMG-CoA reductasa y ácido nicotínico, comprendiendo la combinación farmacéutica combinar el ácido nicotínico con, por ejemplo, desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 50% partes en peso de hidroxipropilmetilcelulosa por cien partes en peso del comprimido o la formulación y revestir el comprimido con un inhibidor de HMG-CoA reductasa desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 30% partes en peso del comprimido o la fórmula.

30 La presente invención también proporciona una composición antihiperlipidemia o que altera los lípidos administrada por vía oral que comprende desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 30% partes en peso de un inhibidor de HMG-CoA reductasa; desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 90% partes en peso de ácido nicotínico; y desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 50% partes en peso de hidroxipropilmetilcelulosa.

35 Puede proporcionarse un procedimiento de alteración de los niveles de lípidos en sujetos, tal como tratamiento de la hiperlipidemia, en un paciente hiperlipidémico o la lipidemia en un paciente normolipidémico con diagnóstico de, o predispuesto a, enfermedad cardiovascular. El procedimiento comprende las etapas de formar una composición que comprende cantidades que alteran los lípidos eficaces de un inhibidor de HMG-CoA reductasa y ácido nicotínico, y una cantidad de excipientes para proporcionar la liberación inmediata del inhibidor de HMG-CoA reductasa y la liberación prolongada del ácido nicotínico. El procedimiento también incluye la etapa de administrar por vía oral la composición al paciente hiperlipidémico o normolipidémico por la noche.

40 Un procedimiento de tratamiento de la hiperlipidemia en un paciente hiperlipidémico o la lipidemia en un paciente normolipidémico puede comprender administrar una dosificación al paciente hiperlipidémico o normolipidémico de una cantidad que altera los lípidos eficaz de un inhibidor de HMG-CoA reductasa y ácido nicotínico, un derivado de ácido nicotínico, un compuesto metabolizado en ácido nicotínico por el organismo o mezclas de los mismo. La dosis se administra una vez al día, preferiblemente por la tarde o por la noche, combinada con un vehículo farmacéuticamente aceptable para producir una reducción significativa en el colesterol total y el LDL-colesterol así como una reducción significativa en los triglicéridos y la Lp(a), con un aumento significativo en el HDL-colesterol.

45 Las características y ventajas anteriores de la presente invención se entenderán mejor con la referencia a la siguiente descripción detallada y ejemplos. También debe entenderse que los procedimientos y las formulaciones particulares que ilustran la presente invención son sólo a modo de ejemplo.

Descripción detallada

60 A modo de ilustración y proporcionando una apreciación más completa de la presente invención y muchas de las ventajas que acompañan a la misma, se facilitan la siguiente descripción detallada y ejemplos referentes a los procedimientos y las composiciones farmacéuticas novedosos.

65 La presente invención emplea un inhibidor de HMG-CoA reductasa y ácido nicotínico, un derivado de ácido nicotínico o un compuesto distinto del propio ácido nicotínico que el organismo metaboliza en ácido nicotínico y mezclas de los mismos, produciendo así el mismo efecto que el descrito en el presente documento. Los derivados de ácido nicotínico y otros compuestos incluyen específicamente los siguientes: tartrato de alcohol nicotínico, hexanicotinato de d-glucitol, nicotinato de aluminio, niceritrol, nicotinato de d,1-alfa-tocoferilo, ácido 6-OH-nicotínico, ácido ni-

5 cotinaria, nicotinamida, N-óxido de nicotinamida, 6-OH-nicotinamida, NAD, N-metil-2-pirridina-8-carboxamida, N-metil-nicotinamida, N-ribosil-2-piridona-5-carbóxido, N-metil-4-piridona-5-carboxamida, bradilian, sorbinicato, hexanicita, ronitol y ésteres de ácido nicotínico tales como ésteres de alcohol inferior como ésteres metílico, etílico, propílico o butílico. Cada uno y cualquiera de los derivados o compuestos de este tipo se denominará colectivamente anteriormente en el presente documento “compuesto de ácido nicotínico”.

10 Los inhibidores de HMG-CoA reductasa específicos incluyen lovastatina y compuestos relacionados tal como se da a conocer en la patente estadounidense número 4.231.938, pravastatina y compuestos relacionados tal como se notifica en las patentes estadounidenses números 4.346.227 y 4.448.979, mevastatina y compuestos relacionados tal como se da a conocer en la patente estadounidense número 3.983.140, velostatina y simvastatina y compuestos relacionados tal como se trata en las patentes estadounidenses números 4.448.784 y 4.450.171, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina y fluindostatina (Sandoz XU-62-320), prefiriéndose fluvastatina, lovastatina, pravastatina, atorvastatina, simvastatina y cerivastatina. Otros inhibidores de HMG-CoA reductasa que pueden emplearse en el presente documento incluyen análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona tal como se da a conocer en la patente estadounidense número 4.613.610, análogos de indeno de derivados de mevalonolactona tal como se da a conocer en la solicitud PCT WO 86/03488, 6-[2-(pirrol-1-il-sustituido)alquil]piran-2-onas y derivados de las mismas tal como se da a conocer en la patente estadounidense número 4.647.576, dicloroacetato SC-45355 de Searle (un derivado de ácido pentanodioico 3-sustituido), análogos de imidazol de mevalonolactona tal como se da a conocer en la solicitud PCT WO 86/07054, derivados de ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propano-fosfórico tal como se da a conocer en la patente francesa número 2.596.393, derivados de pirrol, furano y tiofeno 2,3-di-sustituidos tal como se da a conocer en la solicitud de patente europea número 0221025 A14, análogos de naftilo de mevalonolactona tal como se da a conocer en la patente estadounidense número 4.686.237, octahidro-naftalenos tales como los dados a conocer en la patente estadounidense número 4.499.289, análogos ceto de lovastatina tal como se da a conocer en la solicitud de patente europea número 0 142 146 A2, así como otros inhibidores de HMG-CoA conocidos, tales como los dados a conocer en las patentes británicas números 2.205.837 y 2.205.838; y en las patentes estadounidenses números 5.217.992; 5.196.440; 5.189.180; 5.166.364; 5.157.134; 5.110.940; 5.106.992; 5.099.035; 5.081.136; 5.049.696; 5.049.577; 5.025.417; 5.011.947; 5.010.105; 4.970.221; 4.940.800; 4.866.058; 4.686.237.

30 Tal como se mencionó anteriormente en el presente documento, se han empleado inhibidores de HMG-CoA reductasa y ácido nicotínico en el pasado para el tratamiento de la hiperlipidemia, estado que se caracteriza por la presencia de grasas en exceso, tales como colesterol y triglicéridos, en el torrente sanguíneo. Según la presente invención, se prepara como ejemplo una composición de liberación sostenida o prolongada de ácido nicotínico revestida con un revestimiento de liberación inmediata de un inhibidor de HMG-CoA reductasa. Por “liberación prolongada” o “liberación sostenida” se entiende que significa una composición que cuando se administra por vía oral a un paciente que va a tratarse, el principio activo como un inhibidor de HMG-CoA reductasa, ácido nicotínico, un compuesto de ácido nicotínico o mezclas de los mismos se liberará para su absorción en el torrente sanguíneo a lo largo de un periodo de tiempo. Por ejemplo, se prefiere que en una dosificación de aproximadamente 1500 miligramos (a continuación en el presente documento “mg”) de ácido nicotínico, se liberará aproximadamente el 100% del ácido nicotínico en el torrente sanguíneo en de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 8 horas y preferiblemente en el plazo de aproximadamente 6 horas tras la ingestión.

45 Mientras que el ácido nicotínico se libera de la combinación farmacéutica en una manera de liberación sostenida, los inhibidores de HMG-CoA reductasa pueden formularse para su liberación inmediata tras la ingestión. Por “liberación inmediata”, se entiende que significa que el inhibidor de HMG-CoA reductasa, cuando se administra por vía oral a un paciente que va a tratarse, se liberará completamente de la composición para su absorción en el torrente sanguíneo en el plazo de aproximadamente 30 minutos tras la ingestión.

50 Una composición de liberación sostenida específica según la presente invención emplea una cantidad que altera los lípidos eficaz de ácido nicotínico revestida con una cantidad que altera los lípidos eficaz de un inhibidor de HMG-CoA reductasa. Por “cantidad que altera los lípidos eficaz” o “cantidad antihiperlipidémica eficaz” se entiende que significa una cantidad que cuando se administra por vía oral a un paciente que va a tratarse, tendrá un efecto beneficioso sobre la fisiología del paciente, incluyendo al menos algo de reducción de uno o más de los siguientes, colesterol total, LDL-colesterol, triglicéridos y Lp(a) y al menos algo de aumento de HDL-colesterol, y más particularmente un aumento de, por ejemplo, HDL₂-colesterol y/o HDL₃-colesterol, en el torrente sanguíneo del paciente. El efecto beneficioso también incluirá algunas reducciones en la razón de colesterol total a HDL-colesterol y en la razón de LDL-colesterol-HDL-colesterol en el torrente sanguíneo del paciente. En algunos individuos, el efecto beneficioso también puede incluir una reducción en la apolipoproteína B, una reducción en la apolipoproteína E y/o un aumento en la apolipoproteína A-I. Una cantidad que altera los lípidos eficaz a modo de ejemplo de ácido nicotínico es desde aproximadamente 250 mg hasta aproximadamente 3000 mg de ácido nicotínico que va a administrarse según la presente invención, tal como se describirá más completamente a continuación en el presente documento. Una cantidad que altera los lípidos eficaz a modo de ejemplo de un inhibidor de HMG-CoA reductasa es desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 80 mg. Por supuesto, estas cantidades variarán, dependiendo de varias variables, incluyendo las necesidades fisiológicas del paciente que va a tratarse.

65 Preferiblemente, también se incluye en una composición de liberación sostenida según la presente invención un agente de hinchamiento o de liberación sostenida que está combinado con el ácido nicotínico, y/o compuestos de ácido nicotínico, de manera que cuando la composición se administra por vía oral al paciente, el agente de hinchamiento se hinchará a lo largo del tiempo en el tubo gastrointestinal del paciente, y liberará el ácido nicotínico, y/o el compuesto

ES 2 336 492 T3

de ácido nicotínico, a lo largo de un periodo de tiempo. Tal como se conoce en la técnica, pueden preseleccionarse tales agentes de hinchamiento y cantidades de los mismos con el fin de controlar la liberación en el tiempo del principio activo ácido nicotínico. Tales agentes de hinchamiento incluyen polímeros tales como etilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio y ceras tales como cera de abejas y materiales naturales tales como gomas y gelatinas o mezclas de cualquier de los anteriores. Debido a que la cantidad del agente de hinchamiento variará dependiendo de la naturaleza del agente, las necesidades de liberación en el tiempo del paciente y similares, se prefiere emplear cantidades del agente que conseguirán los objetivos de la invención.

Un agente de hinchamiento preferido y a modo de ejemplo es hidroxipropilmetilcelulosa, en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 50% partes en peso por 100 partes en peso del comprimido o la formulación. Un ejemplo preferido garantizará una liberación sostenida en el tiempo a lo largo de un periodo de aproximadamente 4-8 horas.

También puede emplearse un aglutinante en las presentes composiciones. Aunque cualquier material aglutinante conocido es útil en la presente invención, se prefiere emplear un material tal como uno o más de un grupo de polímeros que tienen la unidad de repetición de 1-etnil-2-pirrolidinona. Estos polímeros de polivinilpirrolidinona tienen generalmente pesos moleculares de entre aproximadamente 10.000 y 700.000, y también se conocen como "povidona o PVP".

Por supuesto, las cantidades del material aglutinante variarán dependiendo de la naturaleza del aglutinante y la cantidad de otros componentes de la composición. Una cantidad a modo de ejemplo de povidona en las presentes composiciones será desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 5% en peso de povidona por 100 partes en peso de la formulación total.

También pueden emplearse adyuvantes de procesamiento tales como lubricantes, incluyendo ácido esteárico, estearato de magnesio, behenato de glicerilo, talco y dióxido de silicio coloidal, tal como se conoce en la técnica. Una cantidad a modo de ejemplo de un lubricante, tal como ácido esteárico, en las presentes composiciones será desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 2,0% en peso por 100 partes en peso del comprimido o la formulación.

También según la presente invención, las composiciones de liberación sostenida que contienen el ácido nicotínico y/o los compuestos de ácido nicotínico están revestidas con un inhibidor de HMG-CoA reductasa para su liberación inmediata tras la administración oral. Un revestimiento a modo de ejemplo según la presente invención comprende un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un plastificante, un agente de revestimiento y/o de formación de película y un agente colorante. Los ejemplos específicos de plastificantes incluyen benzoato de bencilo, clorobutanol, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, glicerina, aceite mineral y alcoholes de lanolina, vaselina y alcoholes de lanolina, polietilenglicol, propilenglicol, sorbitol, triacetina y citrato de trietilo. Una cantidad a modo de ejemplo de un plastificante utilizado en los revestimientos de la presente invención será desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 5% en peso del comprimido.

Los ejemplos específicos de agentes de revestimiento y/o de formación de películas incluyen carboximetilcelulosa de sodio, cera de carnauba, acetato-ftalato de celulosa, alcohol cerílico, azúcar de pastelería, etilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, glucosa líquida, maltodextrina, metilcelulosa, cera microcristalina, polimetacrilatos, poli(alcohol vinílico), laca, sacarosa, talco, dióxido de titanio y zeína. Una cantidad a modo de ejemplo de un agente de revestimiento y/o de formación de películas en los presentes revestimientos será desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 5% en peso del comprimido. En términos generales, para preparar un revestimiento según la presente invención, se suspende o disuelve un inhibidor de HMG-CoA reductasa en una disolución acuosa de polietilenglicol e hidroxipropilmetilcelulosa y entonces se pulveriza sobre los comprimidos de liberación sostenida mediante un procedimiento de revestimiento con película hasta un espesor que contiene una cantidad antihiperlipidémica eficaz de un inhibidor de HMG-CoA reductasa. Los ejemplos de espesores de revestimiento adecuados según la presente invención son desde aproximadamente 0,1 mm hasta aproximadamente 2,0 mm o más.

Pueden prepararse comprimidos de liberación sostenida revestidos de diversos tamaños, por ejemplo, de aproximadamente 265 mg a 1650 mg en peso total, que contienen ambas sustancias activas en los intervalos descritos anteriormente, siendo el resto un vehículo fisiológicamente aceptable de los otros materiales según la práctica farmacéutica aceptada. Por supuesto, estos comprimidos revestidos pueden ranurarse para proporcionar dosis fraccionadas. Pueden formularse de manera similar cápsulas de gelatina.

De manera consecuente con la presente invención, tales formas de dosificación deben administrarse a individuos en un régimen de una dosis al día, preferiblemente durante las horas de la tarde.

Con el fin de regular con más precisión el programa de dosificación, las sustancias activas pueden administrarse por separado en unidades de dosificación individuales al mismo tiempo o en momentos cuidadosamente coordinados. Dado que los niveles sanguíneos se acumulan y mantienen mediante un programa de administración regulado, se logra el mismo resultado mediante la presencia simultánea de las dos sustancias. Las sustancias respectivas pueden formularse individualmente en formas de dosificación unitarias separadas de una manera similar a la descrita anteriormente.

ES 2 336 492 T3

Son más convenientes combinaciones de un inhibidor de HMG-CoA reductasa y ácido nicotínico y/o compuestos de ácido nicotínico en la misma composición farmacéutica y por tanto se prefieren, especialmente en forma de comprimido oblongo o comprimido revestido para su administración oral. Como alternativa, sin embargo, las combinaciones farmacéuticas pueden comprender dos formas de dosificación orales diferenciadas que pueden administrarse de manera concomitante, en las que se formula una forma de dosificación oral para la liberación sostenida o prolongada de ácido nicotínico o un compuesto de ácido nicotínico o mezclas de los mismos, y se formula la otra forma de dosificación oral para la liberación prolongada o inmediata de un inhibidor de HMG-CoA reductasa.

Opcionalmente, las combinaciones farmacéuticas orales de la presente invención pueden incluir otros principios activos. Además, la presente invención contempla que pueden administrarse otros principios activos de manera concurrente con las combinaciones farmacéuticas de la presente invención. Los ejemplos de otros principios activos incluyen agentes antilipídicos y agentes inhibidores del enrojecimiento. Los ejemplos específicos de agentes antilipídicos incluyen secuestrantes de ácidos biliares, por ejemplo, colestiramina, colestipol DEAE Sephadex (Sechalex® y Polidexide®), probucol y compuestos relacionados tal como se da a conocer en patente estadounidense número 3.674.836, lipostabil (Rhone-Poulanc), Eisai E5050 (un derivado de etanolamina N-sustituido), imanixil (HOE-402) tetrahidrolipstatina (THL), isitigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanimid CL-277.082 y CL-283.546 (derivados de urea disustituidos), neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, poli(cloruro de dialildimetilamonio) de amina cuaternaria e iones tal como se da a conocer en la patente estadounidense número 4.027.009, derivados de polidialilmetilamina tal como se da a conocer en la patente estadounidense número 4.759.923, ácidos grasos omega-3 que se encuentran en diversos complementos de aceite de pescado, derivados de ácido fibrico, por ejemplo, gemfibrozilo, clofibrato, bezafibrato, fenofibrato, ciprofibrato y clinofibrato, y otros agentes de reducción del colesterol sérico conocidos tales como los descritos en la patente estadounidense número 5.200.424; solicitud de patente europea número 0065835A1, patente europea número 164-698-A, patente británica número 1.586.152 y solicitud de patente británica número 2162-179-A.

Los ejemplos específicos de agentes inhibidores del enrojecimiento incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como aspirina y sales salicilato; ácidos propiónicos tales como ibuprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, carprofeno y suprofeno; derivados de ácido indolacético tales como indometacina, etodolaco y sulindaco; ácidos bencenoacéticos tales como aclofenaco, diclofenaco y fenclofenaco; ácidos pirrolacéticos tales como zomepirac y tolmetina; pirazoles tales como fenilbutazona y oxifenbutazona; oximas tales como piroxicam; y ácidos antranílicos tales como meclofenamato y ácido mefenámico.

En la formulación de las composiciones, las sustancias activas, en las cantidades descritas anteriormente, se combinan según la práctica farmacéutica aceptada con un vehículo, excipiente, aglutinante, conservante, estabilizante, aroma, etc., en el tipo particular de forma de dosificación unitaria.

Ilustraciones adicionales de adyuvantes que pueden incorporarse en los comprimidos son las siguientes: un aglutinante tal como goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz, almidón de patata o ácido algínico; un agente edulcorante tal como sacarosa, aspartasa, lactosa o sacarina; un aroma tal como naranja, menta, aceite de gaulteria o cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener además de los materiales del tipo anterior un vehículo líquido tal como un aceite graso. Pueden estar presentes otros diversos materiales como revestimientos o para modificar de otra manera la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, pueden revestirse comprimidos o cápsulas con laca, azúcar o ambos.

Algunos de los agentes activos descritos anteriormente forman sales farmacéuticamente aceptables comúnmente conocidas, tales como sales de metales alcalinos y otras sales básicas comunes o sales de adición de ácido, etc. Por tanto, las referencias a los agentes de base pretenden incluir las sales comunes que se sabe que son sustancialmente equivalentes al compuesto original.

Al llevar a cabo el objetivo de la presente invención, el ácido nicotínico, los compuestos de ácido nicotínico y/o los inhibidores de HMG-CoA reductasa pueden formularse en gránulos de liberación sostenida, partículas de liberación sostenida, partículas revestidas de liberación sostenida o perlas o grageas de liberación sostenida según cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas para su incorporación en una variedad de formas de dosificación orales para su uso oral, tales como comprimidos, tales como comprimidos que se disgregan rápidamente, comprimidos revestidos por compresión, comprimidos revestidos entéricos, cápsulas, comprimidos oblongos y sobres para administración por dispersión. Además, los inhibidores de HMG-CoA pueden formularse en gránulos de liberación inmediata o materiales de partida revestidos de liberación inmediata para su incorporación en las formas de dosificación orales de la presente invención.

Una forma de dosificación de liberación sostenida de ácido nicotínico preferida son los comprimidos Niaspan®. Los comprimidos Niaspan® pueden estar revestidos con un revestimiento que contiene un inhibidor de HMG-CoA reductasa en forma de liberación inmediata para formular una combinación farmacéutica de la presente invención en la que el ácido nicotínico es una forma de liberación prolongada y el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una forma de liberación inmediata.

La presente invención también contempla otras formas de dosificación combinadas que contienen un inhibidor de HMG-CoA reductasa y ácido nicotínico, un compuesto de ácido nicotínico o mezclas de los mismos. Por ejemplo, tales

formas de dosificación combinadas incluyen comprimidos bicapa o multicapa, cápsulas o sobres que contienen, por ejemplo, gránulos de liberación inmediata de un inhibidor de HMG-CoA reductasa y gránulos de liberación sostenida de ácido nicotínico, un compuesto de ácido nicotínico o mezclas de los mismos. Pueden fabricarse comprimidos bicapa o multicapa utilizando técnicas bien conocidas en esta técnica, tales como estampando previamente de manera ligera una capa de ácido nicotínico que contiene gránulos de ácido nicotínico de liberación sostenida, añadiendo una capa que contiene un inhibidor de HMG-CoA reductasa o bien deficiente en o bien que contiene una agente de hinchamiento o de liberación sostenida, y comprimiendo el polvo combinado para formar el comprimido bicapa. Opcionalmente, la capa de HMG-CoA reductasa puede contener además otros agentes, tales como un agente inhibidor del enrojecimiento, como una aspirina.

En una realización adicional, la combinación farmacéutica de la presente invención puede revestirse de manera entérica para retrasar la disgregación y absorción en el tubo gastrointestinal. Por ejemplo, (1) pueden revestirse de manera entérica individualmente gránulos de ácido nicotínico de liberación sostenida o gránulos de inhibidor de HMG-CoA reductasa de liberación inmediata y comprimirse para formar un comprimido o una capa de un comprimido bicapa, o (2) el propio comprimido o una capa del mismo puede revestirse con un revestimiento entérico.

Las formas de dosificación revestidas de manera entérica no se disuelven necesariamente ni son absorbidas por los seres humanos hasta que pasan a través del entorno de pH bajo del estómago y llegan al pH relativamente superior del intestino delgado. Los materiales típicos usados convencionalmente como revestimientos entéricos incluyen acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y copolímeros de ácido metacrílico-metacrilato de metilo. Tales materiales pueden usarse individualmente o en combinación. Pueden añadirse agentes de formulación adicionales, tales como plastificantes (por ejemplo, uno o más polietilenglicoles o propilenglicol) para garantizar la resistencia física y procesabilidad, por ejemplo, para evitar el agrietamiento debido a la tensión, baja humedad u otros factores.

Pueden prepararse gránulos de inhibidores de HMG-CoA reductasa o ácido nicotínico revestidos de manera entérica en un granulador de lecho fluido revistiendo o aglomerando polvo de niacina con uno o más materiales de revestimiento entérico, de manera que se forman microesferas o partículas pequeñas de ácido nicotínico revestido de manera entérica. Como alternativa, puede revestirse una cápsula o un comprimido completo que comprende un inhibidor de HMG-CoA reductasa y/o ácido nicotínico con materiales de revestimiento entérico.

Normalmente, el procedimiento de revestimiento entérico comprende revestir la forma de dosificación con una pluralidad de capas, por ejemplo, una o dos capas o más de material de revestimiento entérico, como un polímero de metacrilato tal como EUDRAGIT S-100, disponible de Rohm, preferiblemente sumergiendo la cápsula o el comprimido en peso en una disolución recién preparada del material durante cinco segundos. La disolución de material(es) de revestimiento entérico puede prepararse disolviendo una cantidad apropiada de material en, por ejemplo, 104 ml de una mezcla 4:6 de acetona y alcohol isopropílico. Tras cada inmersión, se deja secar el revestimiento al aire, por ejemplo, durante 30 minutos, antes de la siguiente inmersión de cinco segundos. Habitualmente, un revestimiento único es adecuado para impedir que la cápsula o el comprimido se disuelvan en el estómago. Como alternativa, los gránulos, los comprimidos o las cápsulas pueden revestirse o secarse por pulverización en máquinas de revestimiento convencionales tales como las empleadas normalmente en la industria farmacéutica.

Pueden proporcionarse procedimientos para tratar previamente a sujetos, antes del comienzo de la terapia de combinación de ácido nicotínico o ácido nicotínico, con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) en una cantidad eficaz para inhibir o reducir la síntesis de prostaglandina PGD₂, de modo que cualquier reacción de enrojecimiento inducida por la terapia con ácido nicotínico se atenúa o previene. Al llevar a cabo este procedimiento, el tratamiento previo debe comenzar al menos aproximadamente 7 días antes de la administración del ácido nicotínico, y preferiblemente durante al menos aproximadamente 14 días. Aunque el tratamiento previo durante una duración más corta puede no proporcionar a un sujeto una protección adecuada frente al enrojecimiento, puede observarse algo de efecto protector y, por tanto, pueden ponerse en práctica periodos de tratamiento previo más cortos.

Durante el tratamiento previo de sujetos con un AINE, el AINE seleccionado se administra por vía oral en al menos de una a cuatro o más dosis diarias. Sin embargo, aunque se prefieren tres o menos dosis al día, una o dos dosis al día son preferentes para la conveniencia y el cumplimiento mejorado de los sujetos. El AINE puede administrarse por vía oral como una forma de dosificación de liberación inmediata o prolongada. Por supuesto, si se selecciona una forma de dosificación de liberación prolongada, el AINE puede administrarse menos veces al día que una forma de dosificación de liberación inmediata comparable, mientras que proporciona una protección similar frente al enrojecimiento inducido por el ácido nicotínico.

Aunque es preferible tomar un AINE durante el tratamiento previo, también se contempla la administración continuada del AINE durante el tratamiento con ácido nicotínico o compuesto de ácido nicotínico. Esto puede conseguirse tomando el AINE como una forma de dosificación separada en una base diaria, o tomando un componente farmacéutico de la presente invención que incluye un AINE.

Los AINE particularmente preferidos incluyen indometacina, ibuprofeno, naproxeno, aspirina, ketoprofeno, flurbiprofeno, fenilbutazona y piroxicam. Estos AINE pueden administrarse en sus dosis habituales para el tratamiento de la inflamación. Se prefiere especialmente la aspirina. La aspirina puede administrarse en dosificaciones diarias de al menos entre aproximadamente 60 mg y aproximadamente 1000 mg, y más preferiblemente al menos entre apro-

ES 2 336 492 T3

ximadamente 80 mg y 650 mg, y lo más preferiblemente entre aproximadamente 80 mg y 325 mg. Aunque pueden consumirse dosificaciones diarias superiores de aspirina para suprimir el enrojecimiento según la presente invención, hay un riesgo de que estas dosificaciones superiores, así como el límite superior de las dosificaciones preferidas, pueda inducir ulceración y molestias gastrointestinales.

Aunque están comercialmente disponibles formas de liberación prolongada para algunos AINE, pueden prepararse otras formulaciones de liberación prolongada mediante procedimientos convencionales de los expertos en la técnica, o combinando el AINE con el ácido nicotínico durante la etapa de combinación de polvo o de gránulos de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento para generar una combinación farmacéutica compuesta por ácido nicotínico y un AINE en forma de liberación prolongada. Como alternativa, el AINE puede combinarse con un inhibidor de HMG-CoA reductasa en un revestimiento para la liberación inmediata del AINE. Como alternativa adicional contemplada por la presente invención, pueden revestirse de manera entérica comprimidos de ácido nicotínico de liberación prolongada, tales como Niaspan[®], para lograr una liberación retrasada, que entonces pueden revestirse con un revestimiento compuesto por una HMG-CoA reductasa y un AINE para su liberación inmediata.

En un aspecto adicional de la presente invención, las combinaciones farmacéuticas sólidas para su administración oral pueden formularse en diversas formas. Por ejemplo, los comprimidos pueden ser de forma redonda/plana, redonda/convexa, oval/plana, oval/convexa o de cápsula (comprimido oblongo), mientras que las cápsulas pueden ser de forma redonda o alargada. Actualmente se cree que cuando los comprimidos se revisten según la presente invención, los revestimientos pueden mejorarse si los comprimidos son de forma oval/convexa. Por ejemplo, se cree que formulando los comprimidos de ácido nicotínico de liberación sostenida, tales como comprimidos Niaspan[®], en formas ovals/convexas, se mejoran los revestimientos que contienen un inhibidor de HMG-CoA reductasa, en comparación con revestimientos similares en comprimidos que tienen, por ejemplo una forma de cápsula (comprimido oblongo).

Las formulaciones tal como se describieron anteriormente se administrarán durante un periodo prolongado, es decir, mientras permanezca el potencial de colesterol sérico elevado y aterosclerosis o continúen los síntomas. Puede requerirse un periodo de dosificación de al menos 4 semanas para lograr un beneficio terapéutico deseado.

A continuación se ilustrarán adicionalmente ejemplos de diversas realizaciones de la presente invención con referencia a los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Con el fin de demostrar la eficacia de las composiciones de la presente invención con respecto a composiciones antihiperlipidemia conocidas hasta la fecha en la técnica, se prepararon varias composiciones sustancialmente idénticas según la descripción anterior en el presente documento. Las cantidades y los componentes de la composición se indican en la tabla IA a continuación en el presente documento.

TABLA IA

Composición de comprimido de prueba

Componente	375 mg	500 mg	750 mg
Ácido nicotínico	375,0	500,0	750,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	188,7	203,0	204,7
Povidona	12,9	17,2	25,9
Ácido esteárico	5,8	7,3	9,9
TOTAL	582,4 mg	727,5 mg	990,5 mg

Se combinaron los componentes entre sí para formar un comprimido. Más específicamente, los comprimidos de una vez al día Niaspan[®] según la presente invención utilizan un sistema de suministro de fármaco controlado de matriz hidrófila. Éste es un sistema dinámico compuesto por la humectación del polímero, la hidratación del polímero y la disgregación/disolución del polímero. El mecanismo mediante el que se controla la liberación del fármaco depende, por ejemplo, de la humectación del polímero inicial, la expansión de la capa de gel, la erosión del comprimido y la solubilidad de la niacina. Tras la humectación inicial, el polímero hidrófilo comienza a hidratarse parcialmente, formando una capa de gel. A medida que el agua penetra en el comprimido aumentando el espesor de la capa de gel, el fármaco se difunde hacia fuera de la capa de gel. A medida que la capa exterior del comprimido se hidrata completamente, se erosiona. Se cree que esta erosión da como resultado una liberación de fármaco adicional. La liberación controlada a partir de este sistema de suministro de matriz puede modificarse dependiendo del tipo y el peso molecular del polímero hidrófilo usado.

ES 2 336 492 T3

Una formulación Niaspan® consiste en niacina, Methocel® E10M Premium; povidona K90 e Hystrene 5016 (ácido esteárico). Methocel® E10M Premium se utiliza como agente de liberación controlada en la formulación Niaspan®. Methocel es una celulosa parcialmente O-metilada y O-(2-hidroxipropilada) y está disponible en varias calidades que varían en cuanto a la viscosidad y el grado de sustitución. Methocel se fabrica por Dow Chemical.

Se emplea povidona K90 como agente de granulación/aglutinante en una formulación Niaspan®. La povidona es un polímero sintético que consiste en grupos 1-vinil-2-pirrolidona lineales, cuyo grado de polimerización da como resultado polímeros de diversos pesos moleculares, o tal como se indicó anteriormente. Se caracteriza por su viscosidad en disolución acuosa, en relación con la del agua, expresada como un valor K, que oscila entre 10-120. La povidona K90 tiene un peso molecular aproximado de 1.000.000. La povidona es un material higroscópico, soluble en agua. La povidona K90 presente en una formulación Niaspan® se fabrica por ISP (International Speciality Products). Se utiliza Hystrene 5016 como lubricante externo en la formulación Niaspan®. Hystrene 5016 es una mezcla de ácido esteárico y ácido palmítico. El contenido en ácido esteárico no es menor de aproximadamente el 40,0% y la suma de los dos ácidos no es menor de aproximadamente el 90,0%. Hystrene 5016 se fabrica por Witco. Véase la tabla IB para detalles de la formulación Niaspan®.

Cualitativamente, las cuatro formulaciones de concentración de comprimidos son idénticas. El componente principal de cada formulación es una mezcla granulada de niacina, Methocel E10M y povidona K90. El procedimiento de granulación mejora las propiedades de compresión.

TABLA IB

Formulaciones de comprimidos Niaspan®				
Producto Niaspan®	Comprimidos de 375 mg	Comprimidos de 500 mg	Comprimidos de 750 mg	Comprimidos de 1000 mg
<u>Formulación %</u>				
<u>Comprimido</u>				
Niacina	64,4	70,5	77,4	83,1
Methocel E10M Premium (intragranular)	7,4	8,1	8,9	9,5
Povidona K90 Methocel E10M Premium (extragranular)	2,2	2,4	2,7	2,9
Hystrene 5016 (ácido esteárico)	25,0	18,0	10,0	3,5
	1,0	1,0	1,0	1,0
Peso del comprimido, mg	582,5	709,5	968,6	1203,6

Las formulaciones Niaspan® se presentan como comprimidos con forma de comprimidos oblongos blancos. Las dimensiones del comprimido oblongo difieren con respecto a la concentración de producto. Los comprimidos Niaspan® de 375 mg y 500 mg se comprimen con herramientas que miden aproximadamente 1,745 cm (0,687") de longitud x 0,714 cm (0,281") de anchura. La longitud y anchura de las herramientas de 750 mg y 1000 mg miden aproximadamente 1,9 cm (0,750") x 0,813 cm (0,320"). La dureza y el peso de comprimido objetivo dictan el espesor de los cuatro productos Niaspan®. Ahora se describirá de manera general la producción de los comprimidos Niaspan® tal como se expone a continuación.

ES 2 336 492 T3

Diagrama de flujo del procedimiento de granulación de Niaspan®

	Flujo de procedimiento	Equipo
5 Niacina Povidona K90 10 Methocel E10M (intragranular) Agua purificada	Granulado ↓ Secado ↓	Granulador de alta cizalladura (Littleford FM 130) Secador de lecho fluido (secador de lecho fluido Glatt)
Materiales de partida	Flujo de procedimiento	Equipo
	20 Reducción del tamaño de partícula 25	Molino (Kemutec Betagrind)

Descripción del procedimiento de granulación de Niaspan®

30 Se dispensan materiales de partida de la granulación de Niaspan® y se granulan en un granulador de alta cizalladura. Se tamizan los gránulos húmedos en un secador de lecho fluido y se secan. Cuando se completa el procedimiento de secado, se muelen los gránulos. La molienda garantiza una distribución del tamaño de partícula uniforme en toda la granulación de Niaspan®.

Diagrama de flujo del procedimiento de comprimidos Niaspan®

	Flujo de procedimiento	Equipo
40 Methocel E10M (extragranular) 45 Hystrene 5016 (ácido esteárico)	Combinación de comprimidos Niaspan® Gránulos de Niaspan® molidos combinados con Methocel E10M extragranular e Hystrene 5016 ↓ Fabricación de comprimidos Niaspan® Compresión de la combinación de comprimidos Niaspan®	Mezcladora (mezcladora en V Pmerson.Kelley) Prensa de comprimidos giratoria

Descripción del procedimiento de comprimidos Niaspan®

60 Se fabrica una combinación de comprimidos Niaspan® combinando la granulación de Niaspan®, Methocel E10M extragranular e Hystrene 5016. Las cantidades de cada componente de la combinación de comprimidos Niaspan® dependerá de la dosis particular de Niaspan® que está fabricándose (véase la tabla IB). Se comprime una combinación de comprimidos Niaspan® para formar comprimidos Niaspan®. Las propiedades físicas de los comprimidos Niaspan® variarán dependiendo de la dosis particular de Niaspan® que está fabricándose.

65 La producción de comprimidos Niaspan® se tratará ahora en mayor detalle. La etapa inicial de fabricación es igual para las cuatro concentraciones de comprimido de Niaspan® (375, 500, 750 y 100 mg). Un lote de granulación de

ES 2 336 492 T3

Niaspan® está compuesto por cuatro unidades de 40,0 kg individuales que se procesan por separado, pero en las mismas condiciones. Se toman muestras de las cuatro granulaciones individuales y se someten a prueba individualmente y posteriormente se liberan para la combinación. La granulación base no es específica para la concentración y puede usarse para fabricar cualquier concentración de comprimido de Niaspan®.

Los componentes en la granulación de base se exponen en la tabla IC a continuación:

TABLA IC

Componente	Función	Cantidad por kilogramo de granulación (kg)	% por kilogramo de granulación	Cantidad por lote de 160,00 kg (kg)
Niacina, USP	Sustancia farmacológica	0,87	87,00	139,20
Povidona, USP	Aglutinante	0,03	3,00	4,80
Methocel USP, E10M Premium calidad CR	Agente de liberación controlada	0,10	10,00	16,00
Agua purificada, USP*	Reactivo de granulación	0,00*	0,00*	48,00
Total				160,00

* Se usa agua purificada, USP como reactivo de granulación y no aparece en la granulación acabada

Se dispensan cuantitativamente materiales de partida en recipientes con revestimiento de polietileno doble apropiadamente marcados usando escalas calibradas. Se dispensa agua purificada, USP en un recipiente apropiado a partir del cual se bombea más tarde durante la operación de humectación de la masa.

Se carga un granulador Littleford FM130 con aproximadamente la mitad de la niacina, USP requerida para la unidad de procesamiento (-17,4 kg) seguido por aproximadamente 4,00 kg de Methocel, USP E 10M Premium calidad CR; aproximadamente 1,20 kg de povidona, USP; y el resto de la niacina, SP (-17,40 kg). Se mezcla en seco el lecho de polvo en el granulador Littleford FM130, con las cuchillas activadas, durante aproximadamente 1 minuto. Al final del ciclo de premezclado de 1 minuto, se pulverizan aproximadamente $12,0 \pm 0,05$ kg de agua purificada, USP sobre el lecho de polvo a una velocidad de aproximadamente $2,40 \pm 0,24$ kg/minuto. Inmediatamente tras la adición del agua purificada, USP, se granula la unidad durante aproximadamente 5 minutos.

Se descarga la unidad granulada en recipientes con revestimiento de polietileno doble y entonces se carga manualmente en una vasija Glatt mientras que se hace pasar a través de un tamiz de malla n.º 4. Se carga la vasija Glatt en un secador de lecho fluido Glatt TF0-60 con un parámetro de temperatura de aire de entrada de aproximadamente $70^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Se seca la unidad hasta que se obtiene un nivel de humedad del 1,0% tal como se determina usando un analizador de humedad Computrac®, modelo MASA. Se descarga la granulación secada en tambores con revestimiento de polietileno doble, apropiadamente marcados y se unifica.

Se hace pasar la granulación secada y unificada a través de un molino BetaGrind de Kemutec equipado con un tamiz de 1,5 mm y se procesa a aproximadamente 1500 RPM. Se recoge la granulación molida en tambores con revestimiento de polietileno doble, apropiadamente marcados y se unifica. Se toman muestras de la granulación molida y se someten a prueba mediante control de calidad y se liberan antes del procesamiento adicional.

Se cargan las unidades de granulación liberadas en una mezcladora en V Patterson-Kelley de $6,1 \text{ m}^3$ (20 ft^3) tras lo que se combinan entre sí durante aproximadamente 10 ± 1 minutos y entonces se descargan en recipientes con revestimiento de polietileno doble, apropiadamente marcados.

Tal como se mencionó anteriormente, se formulan comprimidos Niaspan® a partir de una granulación común que se combina con cantidades apropiadas de Methocel, USP E 10 M Premium calidad CR y ácido esteárico, NF para lograr la formulación de dosificación final. Las tablas IA y IB describen la formulación para cada concentración de comprimido Niaspan®, 375 mg, 500 mg, 750 mg y 1000 mg, respectivamente.

Se formaron dos grupos de estudio constituidos por once y catorce pacientes. Se tomaron muestras de sangre de los pacientes y se sometieron a prueba para determinar el colesterol total, el LDL-colesterol, los triglicéridos y el HDL-colesterol para establecer los niveles iniciales a partir de los que podían compararse las fluctuaciones de estos lípidos.

ES 2 336 492 T3

Entonces se pusieron los pacientes en un régimen de las tablas tratadas anteriormente, con un total de aproximadamente 1500 mg de ácido nicotínico, una vez al día antes de irse a la cama. Tras ocho semanas de este régimen, se sometieron de nuevo a prueba los pacientes para determinar los perfiles de lípidos. Los resultados de las pruebas realizadas a las ocho semanas, que mostraban los cambios en los perfiles de lípidos como cambio en porcentaje desde el nivel inicial, se notifican en la tabla a continuación en el presente documento. Los números positivos reflejan aumentos en porcentaje y los números negativos reflejan disminuciones en porcentaje en esta tabla.

TABLA II

Datos del perfil de lípidos del estudio de pacientes							
<u>Pac. n.º</u>	<u>C total</u>	<u>LDL-C</u>	<u>Apo B</u>	<u>Trigl.</u>	<u>HDL C</u>	<u>HDL₂-C</u>	<u>Lp(a)</u>
Grupo A							
1	-8,2	-12,0	NA	17,3	22,0	NA	NA
2	-5,9	-27,0	NA	-28,7	65,0	NA	NA
3	-15,1	-13,0	NA	-22,0	-9,1	NA	NA
4	-3,3	-10,0	NA	61,6	3,8	NA	NA
5	-16,5	-17,7	NA	-28,8	11,1	NA	NA
6	-12,4	-25,9	NA	-42,0	51,6	NA	NA
7	-24,2	-31,4	NA	-39,4	12,5	NA	NA
8	-6,7	-7,4	NA	-42,4	18,8	NA	NA
9	45	1,1	NA	7,2	9,2	NA	NA
10	2,8	-0,2	NA	-2,7	22,9	NA	NA
11	-13,0	-9,4	NA	-54,0	44,3	NA	NA
Media	-8,9	-13,9	NA	-18,9	23,0	NA	NA
Valor de p	0,0004	0,0001		0,0371	0,0068		
Grupo B							
1	-19,2	-27,1	-24,4	-33,4	20,0	22,3	-81,9
2	-32,2	-35,7	-28,0	-60,4	4,3	3,2	-25,3
3	-21,4	-33,6	-35,6	,33,4	30,4	38,6	-17,4
4	-19,9	-24,6	-15,1	-20,8	9,6	16,1	-27,0
5	-3,3	-2,1	-29,4	-41,1	5,8	2,4	-22,4
6	Paciente retirado del estudio						
7	23,1	-32,6	-42,6	-58,6	49,2	68,9	-14,3
8	24,8	34,0	-28,4	5,5	6,5	-6,8	NA
9	10,1	12,0	-16,8	-11,6	20,7	-12,3	40,6
10	-2,9	-7,7	-28,0	-59,0	53,1	70,5	-41,2
11	-10,5	-18,8	-25,3	-53,4	31,8	39,7	NA
12	-20,0	-30,8	-30,4	11,7	21,1	25,0	-28,4
13	17,4	16,8	-17,5	-17,5	51,3	51,9	38,5
14	,9,4	-16,6	-32,0	-46,9	52,3	67,6	17,6
Media	-8,7	-12,8	-32,2	-27,2	25,3	30,1	-17,9

ES 2 336 492 T3

Datos del perfil de lípidos del estudio de pacientes							
Valor de p	0,0002	<0,0001	0,0001	<0,0001	<0,0002	0,0002	<0,0188
Combinado	-8,7	-13,3	Gp B	-26,1	25,3	Gp B	Gp B
Valor de p	0,0002	<0,0001	sólo	<0,0001	<0,0001	sólo	sólo

Los datos notificados en la TABLA II muestran que los niveles de LDL en los pacientes del grupo A tenían una disminución media del -13,9% y una disminución de triglicéridos del -18,9%. Los niveles de HDL-colesterol, el colesterol beneficioso, aumentaron en un 23,0% en este grupo. Se obtuvieron resultados similares con los pacientes del grupo B. Estos estudios demuestran que la dosificación de la formulación de liberación sostenida durante las horas de la tarde o por la noche proporciona reducciones en los niveles de LDL-colesterol iguales a la niacina de liberación inmediata en una base de miligramo por miligramo, pero reducciones superiores en las reducciones de triglicéridos en comparación con formulaciones de dosificación sostenida dosificadas durante las horas diurnas en una base de miligramo por miligramo. Adicionalmente, los aumentos en HDL-colesterol obtenidos a partir de la dosificación de la formulación de liberación sostenida durante la tarde o la noche fueron del +23,0% para un grupo y del +25,3% para el otro grupo. Por tanto, la dosificación durante la tarde proporciona una reducción en el LDL-colesterol más disminuciones significativas en los triglicéridos y aumentos en el HDL-colesterol con una dosificación de una vez al día.

También se sometieron a prueba los grupos A y B para determinar los niveles de enzimas hepáticas (AST, ALT y fosfatasa alcalina), ácido úrico y glucosa en ayunas al comienzo del estudio descrito anteriormente en el presente documento (para formar un nivel inicial) y a intervalos de dos, cuatro y ocho semanas. Los resultados de estas pruebas se indican en las TABLAS III-VII a continuación en el presente documento.

TABLA III

EL EFECTO DE LA TERAPIA CON NIASPAN® SOBRE LOS NIVELES DE AST (SGOT) (U/L)					
(1500 mg dosificados una vez al día por la noche)					
(n = 28)					
Semanas de terapia con NIASPAN®					
<u>Pac. n.º</u>	<u>Nivel inicial</u>	<u>2 sem.</u>	<u>4 sem.</u>	<u>8 sem.</u>	<u>Intervalo de referencia</u>
Grupo A					
1	28	29	25	25	0-50
2	24	25	24	26	0-50

ES 2 336 492 T3

**EL EFECTO DE LA TERAPIA CON NIASPAN® SOBRE LOS NIVELES DE AST
(SGOT) (U/L)**

(1500 mg dosificados una vez al día por la noche)

(n = 28)

Semanas de terapia con NIASPAN®

3	17	18	22	21	0-50
4	14	16	15	17	0-50
5	22	NA	32	52	0-50
6	21	17	17	14	0-50
7	17	17	14	18	0-50
8	20	21	22	22	0-50
9	16	16	17	20	0-50
10	18	21	21	25	0-50
11	21	21	22	21	0-50
Grupo B					
1	23	25	38	33	0-50
2	20	20	21	21	0-50
3	15	20	18	19	0-50
4	25	22	25	26	0-50
5	23	21	17	18	0-50
6	PACIENTE RETIRADO DEBIDO A SOFOCO				
7	21	18	18	19	0-50
8	18	19	18	19	0-50
9	15	16	18	15	0-50
10	16	15	19	28	0-50
11	20	22	24	28	0-50
12	23	25	28	22	0-50
13	20	15	20	19	0-50
14	18	25	20	18	0-50
Media combinada	19,8	20,4	20,8	21,1	
Cambio respecto al nivel inicial		+3,0%	+5,1%	+6,6%	
Nivel de significación: p=0,4141					

ES 2 336 492 T3

TABLA IV

EL EFECTO DE LA TERAPIA CON NIASPAN® SOBRE LOS NIVELES DE ALT (SGPT) (U/L) (1500 mg dosificados una vez al día por la noche) (n = 28) Semanas de terapia con NIASPAN®					
<u>Pac. n.º</u>	<u>Nivel inicial</u>	<u>2 sem.</u>	<u>4 sem.</u>	<u>8 sem.</u>	<u>Intervalo de referencia</u>
Grupo A					
1	32	28	39	30	0-55
2	24	25	23	26	0-55
3	18	23	30	30	0-55
4	7	13	14	14	0-55
5	14	NA	43	46	0-55
6	22	11	14	10	0-55
7	9	7	11	7	0-55
8	16	18	23	21	0-55
9	14	17	20	14	0-55
10	14	15	17	19	0-55
11	18	18	20	16	0-55
Grupo B					
1	16	17	27	29	0-55
2	16	14	15	22	0-55
3	13	21	13	16	0-55
4	23	20	26	17	0-55
5	21	23	17	15	0-55
6	PACIENTE RETIRADO DEBIDO A SOFOCO				
7	21	16	18	21	0-55
8	18	20	17	18	0-55
9	11	5	11	8	0-55
10	8	10	14	17	0-55
11	17	12	18	16	0-55
12	14	18	20	16	0-55

**EL EFECTO DE LA TERAPIA CON NIASPAN® SOBRE LOS NIVELES DE ALT (SGPT)
(U/L)**

(1500 mg dosificados una vez al día por la noche)

(n = 28)

Semanas de terapia con NIASPAN®

13	14	NA	11	10	0-55
14	23	23	19	19	0-55
Media combinada	17,7	17,5	19,3	18,2	
Cambio respecto al nivel inicial		-1,1%	9,0%	+2,8%	
Nivel de significación: p=0,3424					

TABLA V

**EL EFECTO DE LA TERAPIA CON NIASPAN® SOBRE LOS NIVELES DE FOSFATASA
ALCALINA (U/L)**

0 mg dosificados una vez al día por la noche)

(n = 28)

Semanas de terapia con NIASPAN®

<u>Pac. n.º</u>	<u>Nivel inicial</u>	<u>2 sem.</u>	<u>4 sem.</u>	<u>8 sem.</u>	<u>Intervalo de referencia</u>
Grupo A					
1	52	56	57	55	20-140
2	103	100	89	102	20-140
3	54	45	53	51	20-140
4	70	68	71	91	20-140
5	77	NA	74	81	20-140
6	55	48	49	51	20-140
7	72	71	79	75	20-140
8	55	49	47	50	20-140
9	53	55	56	45	20-140
10	74	73	75	75	20-140
11	18	18	20	16	20-140
Grupo B					
1	73	67	89	95	20-140
2	82	64	72	71	20-140
3	73	69	72	82	20-140

ES 2 336 492 T3

EL EFECTO DE LA TERAPIA CON NIASPAN® SOBRE LOS NIVELES DE FOSFATASA ALCALINA (U/L) 0 mg dosificados una vez al día por la noche) (n = 28) Semanas de terapia con NIASPAN®					
4	37	36	37	38	20-140
5	65	53	54	61	20-140
6	PACIENTE RETIRADO DEBIDO A SOFOCO				
7	64	58	58	58	20-140
8	79	78	65	73	20-140
9	94	92	103	93	20-140
10	69	67	70	65	20-140
11	59	67	63	72	20-140
12	65	59	59	63	20-140
13	64	68	66	64	20-140
14	72	61	59	64	20-140
Media combinada	66,5	61,5	63,3	65,8	
Cambo respecto al nivel inicial		-6,1%	-3,4%	+0,005%	
Nivel de significación: p=0,0236					

TABLA VI

EL EFECTO DE LA TERAPIA CON NIASPAN® SOBRE LOS NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO (mg/dL) (1500 mg dosificados una vez al día por la noche) (n = 28) Semanas de terapia con NIASPAN®					
<u>Pac. n.º</u>	<u>Nivel inicial</u>	<u>2 sem.</u>	<u>4 sem.</u>	<u>8 sem.</u>	<u>Intervalo de referencia</u>
Grupo A					
1	5,2	5,0	4,8	4,3	4,0-8,5
2	4,0	4,6	4,5	6,2	2,5-7,5
3	6,3	7,0	6,5	6,2	4,0-8,5
4	3,1	4,6	4,2	3,8	2,5-7,5
5	3,4	NA	3,3	4,2	2,5-7,5

ES 2 336 492 T3

**EL EFECTO DE LA TERAPIA CON NIASPAN® SOBRE LOS NIVELES DE ÁCIDO
ÚRICO (mg/dL)**

(1500 mg dosificados una vez al día por la noche)

(n = 28)

Semanas de terapia con NIASPAN®

6	6,6	5,5	5,6	4,7	4,0-8,5
7	3,8	4,5	4,3	4,9	2,5-7,5
8	4,4	3,8	5,1	4,5	2,5-7,5
9	3,9	4,5	4,6	3,5	2,5-7,5
10	2,6	2,9	2,8	2,7	2,5-7,5
11	4,7	5,5	5,2	5,3	2,5-7,5
Grupo B					
1	3,7	4,2	4,7	3,5	2,5-7,5
2	2,8	3,5	3,6	2,3	4,0-8,5
3	4,2	5,3	5,5	5,3	2,5-7,5
4	4,7	3,9	5,1	3,6	4,0-8,5
5	3,7	4,1	4,1	3,8	2,5-7,5
6	PACIENTE RETIRADO DEBIDO A SOFOCO				
7	5,8	6,6	6,6	6,8	2,5-7,5
8	4,7	4,3	5,4	5,6	2,5-7,5
9	3,7	4,6	5,1	3,8	2,5-7,5
10	4,2	5,0	4,4	8,5	2,5-7,5
11	1,9	3,0	2,8	5,0	2,5-7,5
12	5,6	5,4	6,2	5,6	4,0-8,5
13	4,2	4,6	4,6	5,3	2,5-7,5
14	5,5	5,4	6,1	5,3	2,5-7,5
Media combinada	4,54	4,82	4,92	4,86	*p=0,3450
Cambio respecto al nivel inicial		+6,2%	+8,4%	+7,0%	
*Nivel de significación: p = 0,3450					

ES 2 336 492 T3

TABLA VII

EL EFECTO DE LA TERAPIA CON NIASPAN® SOBRE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN AYUNAS (mg/dL) (1500 mg dosificados una vez al día por la noche) (n = 28) Semanas de terapia con NIASPAN®					
Pac. n.º	Nivel inicial	2 sem.	4 sem.	8 sem.	Intervalo de referencia
Grupo A					
1	114	122	123	110	70-115
2	101	105	107	101	80-125
3	99	98	109	103	70-115
4	100	118	94	94	80-125
5	89	NA	82	103	80-125
6	97	103	94	107	70-115
7	85	107	100	94	80-125
8	98	107	103	101	80-125
9	97	97	100	110	80-125
10	94	101	111	97	70-115
11	102	103	95	95	80-125
Grupo B					
1	101	97	83	99	70-115
2	90	95	96	89	*80-125
3	96	98	95	97	70-125
4	116	139	113	125	80-125
5	88	92	91	95	70-115
6	PACIENTE RETIRADO DEBIDO A SOFOCO				
7	106	114	118	117	70-115
8	95	106	106	108	70-115
9	81	92	84	92	70-115
10	108	117	122	105	70-115
11	85	106	106	108	70-115
12	92	89	101	86	80-125
13	99	105	94	100	70-125

**EL EFECTO DE LA TERAPIA CON NIASPAN® SOBRE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN
AYUNAS (mg/dL)**

(1500 mg dosificados una vez al día por la noche)

(n = 28)

Semanas de terapia con NIASPAN®

14	100	108	84	107	70-125
Media combinada	98,4	105,8	101,6	102,3	
Cambio respecto al nivel inicial		+7,5%	+3,3%	+4,0%	
Nivel de significación: p = 0,0021					

Con el fin de proporcionar una comparación entre el estado de la técnica anterior y la presente invención, y con el fin de cuantificar la magnitud de la mejora que proporciona la invención con respecto a la técnica anterior, se realizó otro estudio. Este estudio incluía 240 pacientes a los que se les administraron dosis según la presente invención tal como se describió anteriormente en el presente documento. Se comparó con este grupo el grupo de pacientes estudiado por McKenney *et al.*, tal como se notificó anteriormente en el presente documento. Los resultados de este estudio se notifican en la tabla VIII a continuación en el presente documento.

TABLA VIII

Una comparación de los cambios en las pruebas de función hepática								
	0	500	1000	1500	2000	2500	3000	TOTAL
Niacina SR^b de McKenney								
AST	23,8	27,9	40,4	36,6	56,5	na	97,0	
%	--	117	170	154	237	na	408	
Dosificación de la invención^c								
AST	24,3	na	23,7	27,5	26,6	27,6	27,8	
%	--	na	98	113	109	114	114	
Niacina SR de McKenney								
AST	25,6	29,5	36,3	39,0	59,1	na	100,0	
%	--	115	142	152	231	na	391	
Dosificación de la invención								
ALT	21,4	na	18,7	22,6	21,3	22,4	21,8	
%	--	na	87	106	100	105	102	

ES 2 336 492 T3

Una comparación de los cambios en las pruebas de función hepática								
Niacina SR de McKenney								
5	ALK	95	95	106	105	136	na	135
	%	--	100	112	111	143	na	142
Dosificación de la invención								
10	ALK	74,7	na	73,9	76,1	73,4	76,7	78,0
	%	--	na	99	102	98	103	104
Niacina SR de McKenney								
15	Abandono	--	0	2	2	7	na	7
	n	--	--	--	--	--	--	23
20	%	--	0	9	9	30	na	30
Dosificación de la invención								
25	Abandono	--	--	0	0	0	0	0
	n	--	--	26	67	97	35	15
	%	--	--	0	0	0	0	0
30	1 año	--	--	15	47	77	31	15
	1 año	--	--	58	69	79	89	100
<p>35 Dosificada dos veces al día tal como se describe en "A Comparison of the Efficacy and Toxic Effects of Sustained- vs. Immediate -Release Niacin in Hypercholesterolemic Patients" por McKenney <i>et al</i>, Journal of the American Medical Association., 2 de marzo de 1994; vol. 271, N.º 9, páginas 672-677.</p> <p>40 ^bSR es "liberación sostenida"</p> <p>^cDosificada una vez al día por la noche</p>								

45 Los resultados de la comparación de los estudios notificados en la tabla VIII muestran que en el grupo control (el grupo de McKenney) 18 de 23, o el 78% de los pacientes en el mismo, abandonaron la prueba debido a un aumento en sus pruebas de función hepática respectivas. Los pacientes se retiraron según criterio del investigador. En comparación, un grupo de 240 pacientes tratados según la presente invención no tuvo abandono de pacientes, basándose en los mismos criterios de retirada. Los resultados de las pruebas notificados anteriormente indican que esta forma de dosificación de liberación sostenida no provocaba ninguna elevación en las pruebas de función hepática (es decir, ningún daño hepático), ninguna elevación en el ácido úrico y sólo un pequeño aumento del 7,5% en los niveles de glucosa en ayunas que de hecho disminuyó durante la terapia continuada.

55 Por tanto, resulta evidente que las composiciones de la presente invención son muy eficaces en el control de la hiperlipidemia en pacientes hiperlipidémicos, reduciendo los niveles de LDL-colesterol, triglicéridos y Lp(a) mientras que aumentan los niveles de HDL-colesterol. También se demuestra que la presente invención no provoca elevaciones en las pruebas de función hepática, los niveles de ácido úrico o glucosa para los pacientes hiperlipidémicos.

60 Ejemplo II

65 Con el fin de demostrar la eficacia de las combinaciones farmacéuticas de la presente invención con respecto a un procedimiento y compuesto antihiperlipidemia, se preparan composiciones de liberación sostenida de ácido nicotínico revestidas con diferentes inhibidores de HMG-CoA reductasa según la descripción anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento. Las cantidades y los componentes de la composición se indican en la tabla IXA y IXB y los resultados del estudio se mencionan en las tablas X y XI a continuación en el presente documento.

ES 2 336 492 T3

TABLA IXA

Composición de comprimido revestido			
<u>Componente</u>	<u>500 mg</u>	<u>750 mg</u>	<u>1000 mg</u>
Núcleo de comprimido	—	—	—
Ácido nicotínico	500	750	1000
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E10)	203	183,1	157
Povidona	17,2	25,8	34,5
Ácido esteárico	7,3	9,7	12,1
Peso del núcleo del comprimido	727,5 mg	990,5 mg	1203,6
Lovastatina	10 mg	10 mg	10 mg
Polietilenglicol	0,9 mg	0,9 mg	0,9 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E5)	29,1 mg	29,1 mg	29,1 mg
Peso del revestimiento	40 mg	40 mg	40 mg
Peso total del comprimido	767,5	1030,5	1243,6

TABLA IXB

Formulación de lote				
Material	Niacina 750 mg Lovastatina 10 mg		Niacina 1000 mg Lovastatina 10 mg	
	Por unidad, mg/comprimido	Por lote, g	Por unidad, mg/comprimido	Por lote, g
Lovastatina	10,0	80,54	10,0	64,74
Methocel E5 Premium, LV	29,1	234,35	19,4	125,60
Pluracol E1450	0,9	7,25	0,6	3,88
Agua purificada	na	2899,26	na	1942,20
Suspensión de revestimiento total	na	3221,4	na	2136,42
Núcleo de comprimido de niacina 750 mg	968,5	6000,0	1203,6	6000,0
Total	1008,5	9221,4	1233,6	8136,42

Se combinan los componentes de núcleo de comprimido entre sí para formar comprimidos de liberación sostenida, tal como se describió en el ejemplo I. Entonces se revisten los comprimidos de liberación sostenida tal como sigue. Se combinan previamente la lovastatina, el Methocel E5 y el Pluracol E1450 en una bolsa de polietileno durante aproximadamente 2-3 minutos. Entonces, se hace pasar la mezcla a través de un tamiz de 710 mm. Se coloca una mezcladora de palas de hélice de baja cizalladura en un vaso de precipitados de acero inoxidable que contiene agua purificada, USP. Se ajusta la velocidad de la mezcladora hasta que se forma un vórtice. Se añade lentamente la mezcla combinada en la bolsa de polietileno al agua purificada. Si es necesario, debe ajustarse la velocidad de la mezcladora durante la adición de la mezcla seca de modo que se mantienen las condiciones de vórtice. Se continúa el mezclado hasta que el material combinado se dispersa completamente.

ES 2 336 492 T3

Se coloca el vaso de precipitados de acero inoxidable en una balanza y se registra el peso en bruto. Se calcula el peso neto de la suspensión de revestimiento tal como sigue:

5
$$\text{Peso neto de la suspensión de revestimiento} = \text{peso en bruto de la suspensión de revestimiento} - \text{tara del vaso de precipitados}$$

Tras la fabricación de la suspensión de revestimiento, se revisten los comprimidos de liberación sostenida tal como sigue. En primer lugar, se limpia apropiadamente la máquina de revestimiento de comprimidos Hicoater HCT 48/60 de acuerdo con el procedimiento del SOP FM700 para la limpieza de la máquina de revestimiento de comprimidos Hicoater HCT 48/60. La máquina de revestimiento de comprimidos Hicoater HCT 48/60 debe estar equipada con una cubeta de 9 litros, un soporte de engranajes de 0,6 cc, una barra de pulverización de pistola única, una tapa de 2,5 mm y un orificio de boquilla de 1,5 mm.

15 Siguiendo el procedimiento del SOP FM500 para los operarios de la máquina de revestimiento de comprimidos Hicoater HCT 48/60 en modo manual, debe fijarse la presión de aire de atomización a 150 litros/min. y debe fijarse la presión de aire patrón a 100 litros/min. Una vez que se fijan la presión de aire de atomización y la presión de aire patrón, se coloca la suspensión de revestimiento en una balanza y se coloca el tubo de alimentación de la suspensión en la suspensión de revestimiento. Se coloca entonces el tubo de retorno de la suspensión en otro recipiente. Entonces se coloca la mezcladora de baja cizalladura en la suspensión de revestimiento y se inicia el mezclado. Debe dejarse un periodo de aproximadamente 60 minutos antes de proceder a la siguiente etapa.

Tras aproximadamente 60 minutos, se conectan los tubos de purga y la bomba de suspensión. Cuando los tubos están llenos de suspensión de revestimiento, se reubica el tubo de retorno de la suspensión en el recipiente de suspensión de revestimiento. Debe fijarse la disolución que pasa a través de las pistolas a aproximadamente 40 g/min. según el SOP FM500.

A continuación, se carga el lote de comprimidos de liberación sostenida de ácido nicotínico en la máquina de revestimiento. Se cierra la puerta de vidrio de la máquina. Se ponen en marcha los sopladores de aire de entrada y de escape. Se ajusta el soplador de aire de entrada y de escape hasta que el flujo de aire es de 51,82 ($\pm 6,1$) m³/min. (170 (± 20) cfm) y la presión negativa de la cubeta es de entre -1,27 cm (-1/2 pulgada) y 2,54 cm (1 pulgada).

Se revisten los comprimidos tal como sigue. Se fija la cubeta a JOG (“agitar”) a 3,3 rpm, 5 segundos conectado y 30 segundos desconectado. Se conecta el calentador de aire de entrada y se ajusta a 60°C. Se procede a la fase de revestimiento de película en la que la temperatura del aire de escape alcanza 40°C. Para continuar con el revestimiento, se pone en funcionamiento la cubeta. Se aumenta la velocidad de la cubeta hasta 15 rpm y se inicia la pulverización. Se calcula el punto final del revestimiento o el peso de comprimido revestido objetivo tal como sigue:

40
$$\text{Punto final del revestimiento (750 mg)} = \text{peso inicial del comprimido, mg} \times 1,0413 \text{ para comprimidos de } 750 \text{ mg}$$

$$\text{Punto final del revestimiento (1000 mg)} = \text{peso inicial del comprimido, mg} \times 1,0249 \text{ para comprimidos de } 1000 \text{ mg}$$

45
$$\text{Punto final del revestimiento (500 mg)} = \text{peso inicial del comprimido, mg} \times 1,0643 \text{ para comprimidos de } 500 \text{ mg}$$

El punto final del revestimiento debe ser aproximadamente $\pm 10\%$ del intervalo de peso de comprimido revestido objetivo.

Se continúa aplicando suspensión de revestimiento hasta que se alcanza el punto final. Se procede a la siguiente etapa, que es enfriamiento hasta que se alcanza el punto final.

55 Para enfriar, se detiene la pulverización. Se fija la cubeta a JOG a 3,3 rpm. Se desconecta el calentador de aire de entrada y se deja enfriar los comprimidos revestidos hasta aproximadamente 35°C. Se detiene la cubeta y se desconectan los sopladores de entrada y de escape.

Para descargar, se usa el botón JOG en la parte frontal de la máquina para girar la cubeta hasta que la trampilla está por encima de la superficie del lecho de producto. Se coloca un recipiente con revestimiento de polietileno doble tarado con desecante presente en la bolsa externa por debajo del canal de descarga. Se abre la trampilla. Se gira el botón JOG hasta que comienzan a descargarse los comprimidos revestidos. Se continúa haciendo girar la cubeta hasta que todo el producto se descarga de la cubeta. Se detiene la cubeta y se retira el recipiente. Entonces se pesan los comprimidos de liberación sostenida revestidos.

65

Ejemplo III

Se formó un grupo de estudio que consistía en 382 pacientes. Se tomaron muestras de sangre de los pacientes y se sometieron a prueba para detectar el colesterol total, el LDL-colesterol, los triglicéridos y el HDL-colesterol para establecer niveles iniciales a partir de los cuales podían compararse las fluctuaciones de estos lípidos. Entonces se pusieron los pacientes en un régimen tal como sigue: de los 382 pacientes, 258 pacientes tomaron aproximadamente 2000 mg de Niaspan[®], una vez al día antes de irse a la cama, y 122 de 124 pacientes tomaron de manera concomitante, una vez al día por la noche antes de irse a la cama, aproximadamente 2000 mg de Niaspan[®] (dos comprimidos de Niaspan[®] de 1000 mg) y un comprimido de inhibidor de HMG-CoA reductasa, tal como se notifica en la tabla X. Más específicamente, 4 pacientes tomaron dos comprimidos de Niaspan[®] de 1000 mg y un comprimido de fluvastatina de 20 mg al mismo tiempo una vez al día en el momento de acostarse; 12 pacientes tomaron dos comprimidos de Niaspan[®] de 1000 mg y un comprimido de lovastatina de 20 mg al mismo tiempo una vez al día por la noche antes de irse a la cama; 69 pacientes tomaron dos comprimidos de Niaspan[®] de 1000 mg y un comprimido de pravastatina de 20 mg al mismo tiempo una vez al día por la noche antes de irse a la cama; 27 pacientes tomaron dos comprimidos de Niaspan[®] de 1000 mg y un comprimido de simvastatina de 10 mg al mismo tiempo una vez al día por la noche antes de irse a la cama; y 10 pacientes tomaron dos comprimidos de Niaspan[®] de 1000 mg y un comprimido de HMG-CoA reductasa al mismo tiempo una vez al día por la noche antes de irse a la cama. Sin embargo, durante el estudio, estos 10 pacientes cambiaron entre diferentes inhibidores de HMG-CoA reductasa. No obstante, los inhibidores de HMG-CoA reductasa particulares tomados por estos 10 pacientes fueron los mencionados en la tabla X.

Tras el tratamiento, con una duración media del tratamiento de 43 semanas, se sometieron de nuevo a prueba los perfiles de lípidos de los pacientes. Los resultados de las pruebas realizadas, que muestran el cambio en los perfiles de lípidos como cambio en porcentaje desde el nivel inicial, se notifican en las tablas X y XI a continuación en el presente documento. Los resultados de las pruebas realizadas, que muestran el cambio en los perfiles de química clínica como cambio en porcentaje desde el nivel inicial, se notifican en la tabla XII a continuación en el presente documento, y muestran el número de pacientes y el % de los pacientes totales en el estudio que registraron elevaciones por encima de los límites superiores a lo normal (ULN) para parámetros de química clínica seleccionados, se notifican en las tablas XIII y XIV a continuación en el presente documento. No se describieron ni se observaron incidencias o síntomas de miopatía o rabdomiolisis en los 122 individuos que recibieron la terapia de combinación de acuerdo con este ejemplo III.

TABLA X

DATOS DE EFICACIA DEL ESTUDIO A LARGO PLAZO DE NIASPAN[®] Y NIASPAN[®]/INHIBIDOR DE HMG-CoA REDUCTASA: DURACIÓN MEDIA DEL TRATAMIENTO - APROXIMADAMENTE 43 SEMANAS							
		<u>% de cambio desde el nivel inicial</u>				<u>Mediana de la dosis (mg)</u>	
	N	CT	C-LDL	C-HDL	TG	Niaspan [®]	Estatina
Niaspan [®]	258	-12,4	-19,1	+26,0	-25,5	2000	--
Niaspan [®] + estatina total	122	-23,8	-31,8	+27,7	-32,5	2000	--
Fluvastatina	4	-22,1	-31,8	+29,3	-30,3	2000	20
Lovastatina	12	-20,9	-28,2	+23,5	-23,8	2000	20
Pravastatina	69	-23,7	-31,4	+26,5	-34,5	2000	20
Simvastatina	27	-24,9	-33,0	+33,9	-36,4	2000	10
Múltiple	10	-25,3	-35,1	+23,7	-19,8	2000	--

La tabla XI también notifica los resultados de las pruebas realizadas. Más específicamente, la tabla XI notifica los datos de eficacia completos (resultados de lípidos) para 53 de los 124 pacientes, que tomaron de manera concomitante, una vez al día por la noche antes de irse a la cama, Niaspan[®] y un inhibidor de HMG-CoA reductasa, tal como se indicó anteriormente en este ejemplo III. La tabla XI notifica además los datos de eficacia completos (resultados de lípidos) para 16 pacientes, que tomaron de manera concomitante, una vez al día por la noche antes de irse a la cama, Niaspan[®] y BAS, un secuestrante de ácidos biliares (es decir, colestiramina o colestipol). La tabla XI también notifica los datos de eficacia completos (resultados de lípidos) para 15 pacientes, que tomaron de manera concomitante, una vez al día por la noche antes de irse a la cama, Niaspan[®], BAS (un secuestrante de ácidos biliares, es decir, colestiramina o colestipol) y un inhibidor de HMG-CoA reductasa.

TABLA XI
RESULTADOS DE LÍPIDOS

Cambio en porcentaje medio desde el nivel inicial

POBLACIÓN A LARGO PLAZO

N.º total de pacientes	n	Total de subgrupos	Niaspan* sólo	Niaspan* + HMG-CoA	Niaspan* + BAS	Niaspan* + ambos
LDL	269	269	185	53	16	15
Nivel inicial	269	201,0±1,9	185	208,0±4,7	16	203,7±8,8
12 semanas	234	(-10,7±0,84)**	150	(-8,6±1,85)**	16	(-10,3±3,32)**
24 semanas	208	(-14,5±0,98)**	126	(-16b,0±2,43)**	16	(-18,2±2,53)**
48 semanas	174	(-21,5±1,10)**	101	(-31,7±2,12)**	15	(-18,6±3,50)**
72 semanas	140	(-23,2±1,19)**	79	(-31,6±1,73)**	9	(-24,0±4,12)**
96 semanas	130	(-23,8±1,37)**	73	(-32,2±2,32)**	7	(-33,0±4,18)**
HDL	269	43,4±0,6	185	42,7±1,4	16	44,0±2,2
Nivel inicial	269	43,4±0,6	185	42,7±1,4	16	44,0±2,2
12 semanas	234	(19,6±1,09)**	150	(15,1±2,16)**	16	(17,3±3,83)**
24 semanas	208	(24,9±1,31)**	126	(22,5±2,37)**	16	(16,4±5,09)**
48 semanas	174	(27,9±1,56)**	101	(22,8±3,07)**	15	(17,6±4,74)**
72 semanas	140	(25,8±1,54)**	79	(22,2±2,57)**	9	(16,5±3,44)**
96 semanas	130	(29,1±1,68)**	73	(24,7±2,36)**	7	(23,2±4,00)**

RESULTADOS DE LÍPIDOS

Cambio en porcentaje medio desde el nivel inicial

POBLACIÓN A LARGO PLAZO

N.º total de pacientes	n	Total de subgrupos	Niaspan* sólo	Niaspan* + HMG-CoA	Niaspan* + BAS	Niaspan* + ambos				
							269	53	16	15
Colesterol total	269	276,0±2,1	185	273,0±2,4	53	283,2±4,9	16	282,0±10,6	15	272,8±9,1
(mg/dL)	234	(-7,2±0,63)**	150	(-7,4±0,76)**	53	(-6,9±1,50)**	16	(-6,3±2,23)**	15	(-7,0±2,47)*
	208	(-9,2±0,6)**	126	(-7,8±0,88)**	52	(-11,8±1,92)**	16	(-8,2±2,20)**	14	(-13,7±1,96)**
	174	(-14,0±0,87)**	101	(-10,5±0,94)**	45	(-23,1±1,77)**	15	(-11,3±2,82)**	13	(-13,4±2,42)**
	140	(-15,7±0,97)**	79	(-11,4±1,15)**	39	(-24,1±1,41)**	9	(-13,9±4,51)**	13	(-18,2±2,99)**
	130	(-15,5±1,10)**	73	(-10,0±1,15)**	37	(-23,8±2,05)**	7	(-15,1±2,62)**	13	(-23,1±3,45)**
Triglicéridos	269	157,7±4,1	185	155,9±5,0	53	172,2±9,3	16	161,5±17,7	15	124,8±11,0
(mg/dL)	234	(-21,1±1,80)**	150	(-20,8±2,32)**	53	(-23,4±3,78)**	16	(-19,3±6,32)**	15	(-18,9±6,24)**
	208	(-21,7±2,13)**	126	(-20,9±2,63)**	52	(-23,5±4,34)**	16	(-20,3±7,98)*	14	(-23,8±10,4)*
	174	(-24,2±2,30)**	101	(-23,5±2,91)**	45	(-30,4±6,03)**	15	(-12,7±9,78)	13	(-22,2±6,27)**
	140	(-28,1±2,75)**	79	(-26,5±3,67)**	39	(-37,4±3,33)**	9	(-1,6±20,7)	13	(-28,7±5,71)**
	130	(-25,8±2,86)**	73	(-26,4±3,80)**	37	(32,2±4,10)**	7	(5,13±21,4)	13	(-20,5±8,32)*

RESULTADOS DE LÍPIDOS

Cambio en porcentaje medio desde el nivel inicial

POBLACIÓN A LARGO PLAZO

N.º total de pacientes	n	Total de subgrupos	Niaspan* sólo	Niaspan* + HMG-CoA	Niaspan* + BAS	Niaspan* + ambos		
							269	185
VLDL	269	31,6±0,8	185	34,4±1,9	16	32,4±3,5	15	25,0±2,2
(mg/dL)	234	(-21,2±1,80)**	150	(-23,83,61)**	16	(-20,0±6,23)**	15	(-18,7±6,31)**
	208	(-21,7±1,80)**	126	(-23,7±4,30)**	16	(-20,4±7,98)*	14	(-23,9±10,4)*
	174	(-24,0±2,58)**	101	(-23,4±2,91)**	15	(-13,3±9,80)	13	(-22,5±6,35)**
	140	(-27,2±3,14)**	79	(-26,2±3,65)**	9	(10,5±31,0)	13	(-28,6±5,70)**
	130	(-25,8±2,86)**	73	(-23,8±3,85)**	7	(-1,7±22,4)	13	(-20,6±8,09)*
Razón de CT a HDL	269	6,63±0,09	185	6,99±0,23	16	6,96±0,51	15	6,40±0,34
	234	(-21,0±0,88)**	50	(-18,0±1,81)**	16	(-27,1±3,26)**	15	(-19,4±3,87)**
	208	(-25,9±0,99)**	126	(-26,7±2,25)**	16	(-33,4±2,48)**	14	(-24,0±4,03)**
	174	(-31,3±1,13)**	101	(-29,1±1,32)**	15	(-33,0±4,18)**	13	(-24,3±4,61)**
	140	(-31,8±1,15)**	79	(-29,4±1,51)**	9	(-36,0±3,32)**	13	(-28,7±4,21)**
	130	(-33,4±1,16)**	73	(-30,1±1,64)**	7	(-33,5±3,85)**	13	(-37,2±3,10)**

RESULTADOS DE LÍPIDOS

Cambio en porcentaje medio desde el nivel inicial

POBLACIÓN A LARGO PLAZO

N.º total de pacientes	n	Total de subgrupos	Niaspan* sólo	Niaspan* + HMG-CoA	Niaspan* + BAS	Niaspan* + ambos
Razón de LDL a HDL	269	4,85±0,08	4,75±0,08	5,12±0,20	5,16±0,47	4,80±0,31
Nivel inicial	269	4,85±0,08	4,75±0,08	5,12±0,20	5,16±0,47	4,80±0,31
12 semanas	234	(-23,7±1,04)**	(-24,7±1,29)**	(-19,2±2,12)**	(-31,2±3,94)**	(-21,8±4,50)**
24 semanas	208	(-29,9±1,14)**	(-29,0±1,42)**	(-29,8±2,39)**	(-38,2±3,06)**	(-28,0±3,94)**
48 semanas	173	(-36,8±1,30)**	(-34,5±1,58)**	(-43,6±2,34)**	(-38,7±4,61)**	(-211,6±5,44)**
72 semanas	140	(-37,6±1,32)**	(-34,3±1,77)**	(-42,9±2,08)**	(-49,4±2,66)**	(-33,5±5,19)**
96 semanas	130	(-39,8±1,37)**	(-35,8±1,92)**	(-45,0±2,22)**	(-44,3±3,62)**	(-45,3±3,80)**
Apolipoproteína B (mg/dL)	244	148,1±1,23	143,7±1,41	155,8±2,85	149,3±6,03	149,2±4,53
Nivel inicial	244	148,1±1,23	143,7±1,41	155,8±2,85	149,3±6,03	149,2±4,53
12 semanas	138	(-9,8±1,02)**	(-11,5±1,38)**	(-6,2±2,06)**	(-11,4±2,90)**	(-8,0±2,82)**
24 semanas	133	(-14,0±1,06)**	(-12,6±1,37)**	(-16,1±2,56)**	(-13,7±2,28)**	(-16,6±2,48)**
48 semanas	123	(-18,7±1,14)**	(-15,4±1,33)**	(-26,2±2,60)**	(-19,2±3,14)	(-18,5±3,44)**
72 semanas	43	(-20,2±1,85)**	(-16,0±1,95)**	(-32,2±2,22)**	--	(-19,3)
96 semanas	0	---	--	--	--	--

RESULTADOS DE LÍPIDOS

Cambio en porcentaje medio desde el nivel inicial

POBLACIÓN A LARGO PLAZO

N.º total de pacientes	n	Total de subgrupos								
		Niaspan* sólo	Niaspan* + HMG-CoA	Niaspan* + BAS	Niaspan* + ambos					
	269	185	53	16	15					
Lp(a)	244	36,0±2,64	48	34,4±5,29	16	49,6±8,93	15	38,3±9,33		
(mg/dL)	139	(-27,5±2,19)**	78	(-28,8±2,69)**	36	(-28,7±4,44)**	13	(-28,2±6,01)**	12	(-14,9±10,9)
	133	(-28,7±2,29)**	72	(-30,4±2,70)**	35	(-28,0±5,11)**	14	(-29,8±5,99)**	12	(-19,5±10,0)
	131	(-29,3±4,66)**	74	(-36,3±2,73)**	32	(-19,2±17,6)**	12	(-24,0±5,85)**	13	(-19,0±7,01)*
	44	(-33,0±3,84)**	29	(-31,3±4,84)**	12	(-38,4±7,41)**	0	---	3	(-24,7±12,6)
96 semanas	0	--	0	--	0	--	0	--	0	--

Nota: Valores observados ± EE (cambio en porcentaje ± EE)

*Significativo a $p \leq 0,05$, **significativo a $p \leq 0,01$, prueba de la t por parejas para muestras apareadas

Nota: Los --- indican que no se han recogido mediciones para esa visita. Valores observados ± EE (cambio en porcentaje ± EE). Se proporcionan datos individuales en un disquete ZIP.

• Significativo a $p \leq 0,05$, ** significativo a $p \leq 0,01$; prueba por parejas para muestras apareadas

ES 2 336 492 T3

La tabla XII notifica los parámetros de química clínica (función hepática) para los 124 pacientes, que tomaron de manera concomitante, una vez al día por la noche antes de irse a la cama, Niaspan® y un inhibidor de HMG-CoA reductasa. La tabla XII notifica además los parámetros de química clínica (función hepática) para 22 pacientes, que tomaron de manera concomitante, una vez al día por la noche antes de irse a la cama, Niaspan® y BAS (un secuestrante de ácidos biliares, es decir, colestiramina o colestipol). La tabla XII también notifica los parámetros de química clínica (función hepática) para 17 pacientes, que tomaron de manera concomitante, una vez al día por la noche antes de irse a la cama, Niaspan®, BAS (un secuestrante de ácidos biliares, es decir, colestiramina o colestipol) y un inhibidor de HMG-CoA reductasa.

10

(Tabla pasa a página siguiente)

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

TABLA XII
PARÁMETROS DE QUÍMICA
CAMBIO EN PORCENTAJE MEDIO DESDE EL NIVEL INICIAL
POBLACIÓN A LARGO PLAZO

	LT Total		Niaspan sólo		Niaspan y HMG-CoA		Niaspan y BAS		Niaspan y ambos	
	n	Media±EE	n	Media±EE	n	Media±EE	n	Media±EE	n	Media±EE
Pacientes totales	617		454		124		22		17	
AST (mUI/mL)										
Nivel inicial	617	18,9±0,22	454	18,7±0,26	124	19,1±0,44	22	20,5±1,09	17	20,4±1,26
12 semanas	312	(13,5±1,34)**	352	(13,6±1,72)**	121	(11,3±2,78)**	22	(25,9±16,89)	17	(11,4±4,35)*
48 semanas	376	18,8±2,18)**	240	(17,9±3,00)**	101	(21,5±3,53)**	20	(17,8±5,07)**	15	(16,6±9,14)
96 semanas	133	(15,4±1,96)**	76	(13,8±4,89)**	37	(18,2±3,36)**	7	(9,2±3,67)**	13	(19,6±3,16)**
ALT (mUI/mL)										
Nivel inicial	617	23,5±0,39	454	23,4±0,48	124	24,3±0,73	22	23,0±2,08	17	19,4±1,66
12 semanas	513	(1,8±1,51)	353	(2,6±1,84)	121	(-0,9±2,66)	22	(6,7±11,47)	17	(-1,3±5,70)
48 semanas	376	(5,7±2,21)**	240	(3,9±2,82)	101	(8,9±4,26)*	20	(3,6±5,74)	15	(16,8±12,50)
96 semanas	132	(5,7±3,50)	75	(1,0±5,41)	37	(10,9±3,09)*	7	(-0,2±8,19)	13	(21,4±6,49)
Fos. alc. (mUI/mL)										
Nivel inicial	617	69,9±0,70	454	66,0±0,83	124	67,0±1,56	22	59,2±2,30	17	63,6±3,29
12 semanas	513	(-0,3±0,55)	353	(-0,6±0,70)	121	(-0,8±0,93)	22	(4,8±2,64)	17	(1,3±3,36)

PARÁMETROS DE QUÍMICA
CAMBIO EN PORCENTAJE MEDIO DESDE EL NIVEL INICIAL
POBLACIÓN A LARGO PLAZO

	LT Total		Niaspan sólo		Niaspan y HMG-CoA		Niaspan y BAS		Niaspan y ambos	
	n	Media±EE	n	Media±EE	n	Media±EE	n	Media±EE	n	Media±EE
Pacientes totales	617		454		124		22		17	
48 semanas	375	(0,8±0,79)	239	(0,8±1,00)	101	(-0,4±1,19)	20	(1,9±5,18)	15	(7,8±4,87)
96 semanas	132	(1,6±1,20)	75	(2,5±1,71)	37	(-2,0±1,43)	7	(3,2±4,19)	13	(6,2±5,10)
LDH (mUI/ML)										
Nivel inicial	617	147,90±0,91	454	147,3±1,04	124	148,4±1,96	22	152,3±7,03	17	156,3±6,80
12 semanas	513	(9,7±0,54)**	353	(9,9±0,66)**	121	(8,2±1,07)**	22	(14,0±3,23)**	17	(10,8±2,27)**
48 semanas	326	(15,2±0,76)**	240	(14,5±0,93)**	101	(16,1±1,59)**	20	(21,6±3,63)**	15	(12,8±1,40)**
96 semanas	133	(17,9±1,04)**	76	(17,1±1,23)**	37	(20,4±2,51)**	7	(16,8±1,68)**	13	(16,1±2,97)**
Bil. total (mg/dL)										
Nivel inicial	617	0,34±0,010	454	0,53±0,011	124	0,58±0,022	22	0,65±0,069	17	0,53±0,039
12 semanas	512	(1,6±1,33)	352	(1,5±1,67)	121	(-0,2±2,46)	22	(1,3±4,84)	17	(17,1±7,03)*
48 semanas	376	(9,3±1,81)**	240	(7,6±1,26)**	101	(10,5±3,17)**	20	(13,1±8,84)	15	(24,3±12,55)
96 semanas	132	(15,1±3,22)**	75	(6,0±4,22)	37	(25,5±5,20)**	7	(26,3±11,49)	13	(32,2±12,31)*
Bil. dir. (mg/dL)										
Nivel inicial	617	0,12±0,002	454	0,12±0,002	124	0,12±0,004	22	0,13±0,013	17	0,10±0,007*

PARÁMETROS DE QUÍMICA
CAMBIO EN PORCENTAJE MEDIO DESDE EL NIVEL INICIAL
POBLACIÓN A LARGO PLAZO

	LT Total		Niaspan sólo		Niaspan y HMG-CoA		Niaspan y BAS		Niaspan y ambos	
	n	Media±EE	n	Media±EE	n	Media±EE	n	Media±EE	n	Media±EE
Pacientes totales	617		454		124		22		17	
12 semanas	513	(8,7±1,47)**	353	(8,1±1,76)**	121	(8,7±3,06)**	22	(10,2±6,50)	17	(18,0±8,62)
48 semanas	376	(26,4±6,66)**	240	(26,6±10,24)**	101	(24,4±4,23)**	20	(24,1±7,68)**	15	(40,1±12,24)**
96 semanas	132	(27,2±3,52)**	73	(17,8±4,22)**	37	(40,6±6,77)**	7	(16,7±7,66)	13	(49,0±14,36)*
Amilasa (mg/dL)										
Nivel inicial	617	51,2±0,78	454	51,2±0,92	124	52,2±1,72	22	49,3±3,70	17	45,6±3,20
12 semanas	513	(6,4±0,84)**	353	(7,1±1,07)**	121	(4,9±1,59)**	22	(4,1±1,19)	17	(3,4±3,39)
48 semanas	376	(8,6±1,07)**	240	(8,7±1,34)**	101	(8,6±1,90)**	20	(7,2±5,23)	15	(10,1±7,06)
96 semanas	132	(5,3±2,00)**	75	(5,4±2,32)*	37	(6,6±5,23)	7	(3,1±3,58)	13	(2,6±3,53)

Nota: los valores se basan en dos laboratorios centrales diferentes; por tanto, el valor observado del nivel inicial se presenta sólo para fines descriptivos.

• Significativo a $p \leq 0,05$ ** Significativo a $p \leq 0,01$ Prueba de la t por parejas para muestras apareadas.

** Valor observado ± EE para el nivel inicial (cambio en tanto por ciento medio desde el nivel inicial * EE. para las semanas 12, 48 y 96).

ES 2 336 492 T3

En las tablas X-XII, los números positivos reflejan aumentos en porcentaje y los números negativos reflejan disminuciones en porcentaje.

La tabla XIII notifica el número de pacientes y el % de los pacientes totales en el estudio que registraron elevaciones por encima de los límites superiores de lo normal (ULN) para parámetros de química clínica seleccionados. Más particularmente, la tabla XIII notifica el número de pacientes y el % de los 124 pacientes, que tomaron de manera concomitante, una vez al día por la noche antes de irse a la cama, Niaspan® y un inhibidor de HMG-CoA reductasa, que registraron elevaciones por encima de ULN para parámetros de química clínica seleccionados. La tabla XIII notifica además el número de pacientes y el % de los 22 pacientes, que tomaron de manera concomitante, una vez al día por la noche antes de irse a la cama, Niaspan® y BAS (un secuestrante de ácidos biliares, es decir, colestiramina o colestípol), que registraron elevaciones por encima de ULN para parámetros de química clínica seleccionados. La tabla XIII notifica además el número de pacientes y el % de los 17 pacientes, que tomaron de manera concomitante, una vez al día por la noche antes de irse a la cama, Niaspan®, BAS (un secuestrante de ácidos biliares, es decir, colestiramina o colestípol) y un inhibidor de HMG-CoA reductasa, que registraron elevaciones por encima de ULN para parámetros de química clínica seleccionados.

TABLA XIII

ANOMALÍAS QUE SURGEN CON EL TRATAMIENTO EN PARÁMETROS DE QUÍMICA SELECCIONADOS DE UNA POBLACIÓN A LARGO PLAZO

		LT Total ¹	Niaspan® sólo	Niaspan® y HMG-CoA	Niaspan® y BAS	Niaspan® y ambos
Pacientes totales		617	454	124	22	17
AST (mUI/mL)	>Normal	70(11%)	44(10%)	17(14%)	5(23%)	4(24%)
	>1,3xULN	28(5%)	17(4%)	6(5%)	3(14%)	2(12%)
	>2xULN	5(1%)	3(<1%)	1(<1%)	1(6%)	0
	>3xULN	1(<1%)	1(<1%)	0	0	0
ALT (mUI/mL)	>Normal	44(7%)	23(5%)	14(11%)	2(9%)	5(29%)
	>1,3xULN	15(2%)	4(<1%)	5(4%)	2(9%)	4(24%)
	>2xULN	3(<1%)	1 (<1%)	2(2%)	0	0
	>3xULN	1(<1%)	0	1(<1%)	0	0

**ANOMALÍAS QUE SURGEN CON EL TRATAMIENTO EN PARÁMETROS DE QUÍMICA
SELECCIONADOS DE UNA POBLACIÓN A LARGO PLAZO**

		LT Total ¹	Niaspan® sólo	Niaspan® y HMG-CoA	Niaspan® y BAS	Niaspan® y ambos	
5							
10	Pacientes totales	617	454	124	22	17	
15	Fos. alc. (mUI/mL)	>Normal >1,3xULN	17(3%) 3(1%)	9(2%) 0	3(2%) 2(2%)	2(9%) 1(5%)	3(18%) 0
20	LDH (mUI/mL)	>Normal >1,3xULN	94(15%) 6(<1%)	60(13%) 4(<1%)	23(19%) 1(<1%)	8(36%) 0	3(18%) 1(6%)
25	Glu. en ayunas (mg/dL)	>Normal >1,3xULN	111(18%) 6(<1%)	67(15%) 3(<1%)	36(28%) 3(2%)	4(18%) 0	(24%) 0
30	Ácido úrico (mUI/mL)	>Normal >1,3xULN	89(14%) 5(<1%)	49(11%) 3(<1%)	28(23%) 1(<1%)	7(32%) 0	5(29%) 1(6%)
35	Bil. total (mg/dL)	>Normal >1x3,ULN	10(2%) 2(<1%)	5(1%) 1(<1%)	4(3%) 1(<1%)	0 0	1(6%) 0
40	Amilasa (mg/dL)	>Normal >1,3xULN >2xULN	18(3%) 6(<1%) 1(<1%)	11(2%) 5(1%) 1(<1%)	7(6%) 1 (<1%) 0	0 0 0	0 0 0
45							
50	Fósforo (mg/dL)	<Normal <2,0 mg/dL	159(26%) 19(3%)	96(21%) 14(3%)	47(38%) 4(3%)	9(41%) 1(5%)	7(41%) 0

Nota: Los porcentajes se calculan a partir del número total de pacientes en cada columna. Los resultados de la prueba hepática anómalos para el paciente 3512 no se incluyen en esta tabla ya que los datos se recogieron en un hospital local.

Véase la Actualización de Seguridad inicial (vol. 1, 12-13.37)

La tabla XIV notifica el número de pacientes y el % de los pacientes totales en el estudio que registraron elevaciones 2 ó 3 veces por encima de los límites superiores de lo normal (ULN) para los parámetros de química clínica AST y ALT. Más particularmente, la tabla XIV notifica el número de pacientes y el % de los 124 pacientes, que tomaron de manera concomitante, una vez al día por la noche antes de irse a la cama, Niaspan® y un inhibidor de HMG-CoA reductasa, que registraron elevaciones que estaban 2 ó 3 veces por encima de los ULN para los parámetros de química clínica AST y ALT. La tabla XIV concuerda con lo notificado en la tabla XIII.

ES 2 336 492 T3

TABLA XIV

Datos de seguridad del estudio a largo plazo de las pruebas de función hepática

	Niaspan® N=454*	Niaspan® + inhibidor de HMG-CoA reductasa N=124**
5		
10	AST > 2xULN	3 (<1%)
	AST > 3xULN	1 (<1%)
15	ALT > 2xULN	1 (<1%)
	ALT > 3xULN	0
20	*Seguimiento medio durante aproximadamente 52 semanas	
	**Seguimiento medio durante aproximadamente 43 semanas	

Los datos notificados en las tablas XI-XIV prueban que una combinación farmacéutica de ácido nicotínico de liberación sostenida y un inhibidor de HMG-CoA reductasa de liberación inmediata, administrados de manera concomitante, una vez al día por la noche antes de acostarse, es eficaz en la reducción de los niveles de lípidos séricos, y en particular los niveles de colesterol total, VLDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos, apolipoproteína B y Lp (a), y es eficaz en la reducción de la razón de colesterol total a HDL-colesterol y la razón de LDL-colesterol a HDL-colesterol. Los datos notificados en las tablas XI-XIV también prueban que una combinación farmacéutica de ácido nicotínico de liberación sostenida y un inhibidor de HMG-CoA de liberación inmediata, administrados de manera concomitante, una vez al día por la noche antes de acostarse, es eficaz en la potenciación o el aumento de los niveles de HDL-colesterol. Además, se cree que los datos notificados en las tablas XI-XIV prueban que una combinación farmacéutica de ácido nicotínico de liberación sostenida y un inhibidor de HMG-CoA reductasa de liberación inmediata, administrados de manera concomitante, una vez al día por la noche antes de acostarse, es más eficaz en la reducción de los niveles de LDL-colesterol que cuando se administran o bien ácido nicotínico de liberación sostenida o bien un inhibidor de HMG-CoA reductasa de liberación inmediata en dosis similares una vez al día por la noche antes de irse a la cama, pero solos. Todavía adicionalmente, se cree que los datos notificados en las tablas XI-XIV prueban que una combinación farmacéutica de ácido nicotínico de liberación sostenida y un inhibidor de HMG-CoA reductasa de liberación inmediata, administrados de manera concomitante, una vez al día por la noche antes de acostarse, es más eficaz en el aumento de los niveles de HDL-colesterol que cuando se administra por sí mismo un inhibidor de HMG-CoA reductasa de liberación inmediata en una dosificación similar una vez al día por la noche antes de irse a la cama.

Los datos notificados en las tablas XI-XIV también prueban que tal terapia concomitante, por ejemplo, ácido nicotínico de liberación sostenida y un inhibidor de HMG-CoA reductasa de liberación inmediata, administrados una vez al día por la noche antes de acostarse, pueden administrarse y lograrse beneficios sin inducir hepatotoxicidad, miopatía o rabdomiolisis, o al menos sin inducir un número apreciable de individuos hepatotoxicidad, miopatía o rabdomiolisis hasta un nivel tal que requiriese la interrupción de tal terapia. Además, los datos notificados en la tabla XII prueban que tal terapia concomitante, por ejemplo, ácido nicotínico de liberación sostenida y un inhibidor de HMG-CoA reductasa de liberación inmediata, administrados una vez al día por la noche antes de acostarse, pueden administrarse y lograrse beneficios sin afectar de manera adversa al metabolismo de la glucosa o los niveles de ácido úrico, o sin afectar de manera adversa en al menos un número apreciable de individuos al metabolismo de la glucosa o los niveles de ácido úrico hasta un grado tal que se requiriese la interrupción de tal terapia.

Basándose en la descripción precedente, debe resultar evidente ahora que las composiciones, formulaciones y combinaciones farmacéuticas y el uso de las mismas descrito en el presente documento llevarán a cabo los objetivos expuestos anteriormente en el presente documento.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de liberación sostenida o prolongada para su administración oral para alterar los niveles de lípidos séricos en un individuo sin provocar hepatotoxicidad, rabdomiolisis o miopatía inducidas por el fármaco, comprendiendo la composición desde 250 mg hasta 3000 mg de ácido nicotínico o un compuesto metabolizado en ácido nicotínico por el organismo seleccionado de tartrato de alcohol nicotinílico, hexanicotinato de d-glucitol, nicotinato de aluminio, niceritrol, nicotinato de d,1-alfa-tocoferilo, ácido 6-OH-nicotínico, ácido nicotínico, nicotina, N-óxido de nicotinamida, 6-OH-nicotinamida, NAD, N-metil-2-pirridin-8-carboxamida, N-metil-nicotinamida, N-ribosil-2-piridona-5-carbóxido, N-metil-4-piridona-5-carboxamida, bradilina, sorbinato, hexanicita, ronal, y ésteres de alcohol metílico, etílico, propílico o butílico de ácido nicotínico o combinaciones de los mismos, revestidos con un revestimiento de liberación inmediata desde 0,1 mg hasta 80 mg de un inhibidor de HMG-CoA reductasa.
- 15 2. Una composición de liberación sostenida o prolongada según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de HMG-CoA reductasa se selecciona de atorvastatina, cerivastatina, flurastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina.
3. Una composición de liberación sostenida o prolongada según la reivindicación 2, en la que el inhibidor de HMG-CoA reductasa es lovastatina.
- 20 4. Una composición de liberación sostenida o prolongada según la reivindicación 2, en la que el inhibidor de HMG-CoA reductasa es simvastatina.
5. Una composición de liberación sostenida o prolongada según la reivindicación 1, que comprende además un agente de hinchamiento o de liberación sostenida que está combinado con el ácido nicotínico o compuesto metabolizado en ácido nicotínico por el organismo de manera que cuando la composición se administra por vía oral al paciente, el agente de hinchamiento o de liberación sostenida se hincha a lo largo del tiempo en el tubo gastrointestinal del paciente de modo que se libera el ácido nicotínico o compuesto metabolizado en ácido nicotínico por el organismo a lo largo de un periodo de tiempo.
- 25 6. Una composición de liberación sostenida o prolongada según la reivindicación 5, en la que el agente de hinchamiento o de liberación sostenida es hidroxipropilmetilcelulosa, que está presente en una cantidad desde el 5% hasta el 50% partes en peso por 100 partes en peso de la composición.
- 30 7. Una composición de liberación sostenida o prolongada según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además un aglutinante.
- 35 8. Una composición de liberación sostenida o prolongada según la reivindicación 7, en la que el aglutinante es povidona, que está presente en una cantidad desde el 1% hasta el 5% en peso por 100 partes en peso de la composición.
- 40 9. Una composición de liberación sostenida o prolongada según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además un lubricante en una cantidad desde el 0,5% hasta el 2,0% en peso por 100 partes en peso de la composición.
- 45 10. Una composición de liberación sostenida o prolongada según la reivindicación 9, en la que el lubricante es ácido esteárico.
11. Una composición de liberación sostenida o prolongada según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el revestimiento comprende además un plastificante, un agente de revestimiento y/o de formación de película y un agente colorante.
- 50 12. Una composición de liberación sostenida o prolongada según la reivindicación 11, en la que el plastificante está presente en una cantidad desde el 0,01% hasta el 5% en peso de la composición.
- 55 13. Una composición de liberación sostenida o prolongada según la reivindicación 11, en la que el plastificante es polietilenglicol.
14. Una composición de liberación sostenida o prolongada según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 13, en forma de un comprimido revestido.
- 60 15. Una composición de liberación sostenida o prolongada según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 14, administrándose la composición por vía oral una vez al día durante las horas de la tarde o antes o en el momento de acostarse.