



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 235 357**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/455** (2006.01)  
**A61K 9/22** (2006.01)  
**A61P 3/06** (2006.01)  
**A61K 31/455** (2006.01)  
**A61K 31/365** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

96 Número de solicitud europea: **98941662 .3**  
96 Fecha de presentación : **20.07.1998**  
97 Número de publicación de la solicitud: **0969838**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.01.2000**

54 Título: **Composiciones de liberación controlada para el tratamiento de la hiperlipidemia.**

30 Prioridad: **07.10.1997 IE 970731**

45 Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **01.07.2005**

45 Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI: **30.03.2010**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada: **30.03.2010**

73 Titular/es:  
**BIOVAIL LABORATORIES INTERNATIONAL S.R.L.**  
**Chelston Park, Building 2**  
**Collymore Rock, Saint Michael, BB**

72 Inventor/es: **Myers, Michael y**  
**Sanghvi, Pradeepkumar, P.**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 235 357 T5

**DESCRIPCIÓN**

Composiciones de liberación controlada para el tratamiento de la hiperlipidemia.

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a agentes de disminución de lípidos y más particularmente, a una unidad de dosificación mejorada de un inhibidor de HMG-CoA reductasa y niacina que tiene menores efectos secundarios. También se proporciona un método de uso de la nueva unidad de dosificación de la invención para tratar la hiperlipidemia.

**10 Antecedentes de la invención**

Las combinaciones de inhibidores de HMG-CoA reductasa, denominados también “estatinas” y otros tipos de agentes de regulación de lípidos se conocen en la técnica en el tratamiento de Colesterol de Lipoproteína de Baja Densidad (LDL). Desafortunadamente, uno o más de estos agentes tienen diversos inconvenientes. Al menos algunos miembros de la familia reductasa de inhibidores, en particular lovastatina, son muy poco solubles en agua. Esto da como resultado una baja biodisponibilidad para el paciente. Otros agentes, tales como niacina (ácido nicotínico), tienen solubilidades mucho mayores, aunque pueden ser tóxicos para el paciente o producir síntomas de malestar. La lesión del hígado también es una preocupación cuando se trata la hiperlipidemia con niacina. Además, la niacina puede producir problemas gastrointestinales cuando se toma en una composición de liberación inmediata administrada varias veces al día. El “sofoco” es otro suceso habitual en el que tiene lugar un hinchamiento doloroso de las articulaciones y otras partes del cuerpo durante algunos minutos después de la ingestión.

El registro de la Invención Estatutorio US H1286, publicado el 1 de febrero de 1994, analiza diversas combinaciones de inhibidores de HMG-CoA reductasa con agentes que disminuyen los lípidos mediante otros mecanismos. La niacina, o ácido nicotínico, está entre estos agentes analizados.

La patente US nº 5.260.305 muestra combinaciones de pravastatina y ácido nicotínico y métodos para disminuir los niveles de colesterol en suero con dichas combinaciones. Se describe el uso de entre 75 y 2.000 mg de ácido nicotínico.

La patente US nº 5.157.025 se refiere a métodos para disminuir el colesterol en suero que emplea inhibidores ACE que contienen fósforo en combinación con otros agentes de disminución de colesterol. El ácido nicotínico se cita en la columna 20, línea 61.

Aunque se conocen combinaciones de agentes de disminución de lípidos, todavía hay una necesidad por combinaciones en las que cada uno de los tipos de componente activo se formule específicamente para optimizar sus propiedades de liberación y, por lo tanto, minimizar significativamente la probabilidad de que produzcan efectos secundarios no deseados cuando se consumen. Al mismo tiempo, hay una necesidad por un régimen de dosificación que sea más conveniente para el paciente que los actualmente disponibles en la técnica. Esta invención aborda esta necesidad.

**Sumario de la invención**

Una unidad de dosificación oral de agentes de disminución de lípidos para su utilización una vez al día se prepara de la siguiente manera:

(A) microesferas de liberación inmediata que contienen menos de 40 mg de por lo menos un inhibidor de HMG CoA reductasa; y

(B) microesferas de liberación sostenida que contienen menos de 1.000 mg de niacina, en la que las microesferas se encuentran en el intervalo de 50 a 300 micrómetros de diámetro.

El producto de la invención, las características de liberación de los componentes inhibidor de HMG-CoA reductasa y niacina se optimizan proporcionando una toxicidad y otros efectos secundarios mínimos al paciente.

**Descripción detallada de las formas de realización preferidas**

Anteriormente se había establecido que ambos inhibidores de HMG-CoA reductasa y derivados de ácido nicotínico, en particular niacina, son medicinas eficaces para el tratamiento de la hiperlipidemia mediante su efecto de disminución de los niveles de Colesterol de Lipoproteína de Baja Densidad (LDL). Ahora se propone una unidad de combinación de dos clases de fármacos necesitándose solo una dosificación diaria, con efectos secundarios mínimos e incluso apenas detectables. En este sentido, puede establecerse un registro de conformidad del paciente mejorado de manera que las incidencias tales como lesión del hígado, sofocos o malestar gastrointestinal, así como otros síntomas, se reducen a un mínimo. La nueva unidad de dosificación de fármaco es, por lo tanto, un avance considerable con respecto al fármaco solo así como sobre cualquier combinación conocida actualmente de dos clases de fármacos. Como se describe posteriormente en este documento, las características de liberación de ambas clases de fármacos pueden

## ES 2 235 357 T5

modificarse para proporcionar patrones de liberación que permiten la adaptación de la combinación a una dosificación unitaria sencilla de una vez al día.

5 La nueva formulación de la invención comprende una unidad de dosificación que tiene (A) un componente inhibidor de HMG-CoA reductasa de liberación inmediata en forma de micropartículas junto con (B) un componente de niacina de liberación sostenida en forma de micropartículas donde al menos una de las micropartículas A y B es una micropartícula de liberación controlada. En este sentido, puede conseguirse la disminución de los niveles de lípido en individuos en necesidad de dicho tratamiento. El término “liberación inmediata”, como se usa en este documento, se refiere al hecho de que no hay factores extrínsecos que retrasen la liberación *in vitro* del fármaco. El término “liberación sostenida”, por otro lado, se define como un patrón de liberación prolongado, conseguido a menudo mediante el uso de excipientes o recubrimientos, que se describe a continuación en este documento. De esta manera, el fármaco se libera más uniformemente, normalmente durante un periodo de tiempo más largo.

15 Puede preferirse también en la composición de componente de niacina de liberación sostenida que Tmax ocurra más tarde de lo que ocurriría en el caso con el mismo fármaco en una formulación de liberación inmediata. En el mismo sentido, también sería deseable acortar el tiempo para Tmax para el componente inhibidor de HMG-CoA reductasa de liberación inmediata que el posible habitualmente. Los dos Tmax deberían por lo tanto aproximarse entre sí, o incluso coincidir. Haciendo esto, los efectos secundarios asociados con el uso de dos clases de fármacos pueden reducirse significativamente. (Tmax como apreciarán los expertos en la materia, es el tiempo después de la dosificación para la concentración máxima en plasma del fármaco).

20 Como el término se usa en este documento, HMG-CoA se refiere a la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A. Los ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa incluyen la familia de estatinas. Los ejemplos de estatinas incluyen fluvastatina sódica, pravastatina sódica, simvastatina y lovastatina así como cualquier otro conocido en la técnica (incluyendo todas las sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores). Cualquiera de los anteriores, en solitario o en combinación puede funcionar como componente inhibidor de HMG-CoA reductasa de la combinación de fármaco de la invención. De ellos, se prefiere lovastatina.

30 Niacina se referirá a ácido nicotínico, un complejo de vitamina B y a todos los derivados del mismo en cualquier forma conocida en la técnica (incluyendo todas las sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores). De estos, niacina, tanto en solitario como en combinación con otros derivados de ácido nicotínico, puede funcionar como el componente de niacina de la combinación de fármacos de la invención. La propia niacina es particularmente preferida.

35 Como se ha expuesto anteriormente, los inhibidores de HMG-CoA reductasa en algunos casos son fármacos muy poco solubles con baja biodisponibilidad oral. De ellos, la lovastatina puede presentar un problema particular. El desafío asociado con esta clase de sustancias farmacéuticas es, por lo tanto, potenciar su solubilidad intrínseca, mejorando de esta manera la biodisponibilidad oral. Se utiliza deseablemente un agente de solubilización, y más preferiblemente un tensioactivo como parte del componente inhibidor de HMG-CoA reductasa para potenciar las características de solubilidad del inhibidor de HMG-CoA reductasa. Aquellos tensioactivos que sean de naturaleza globalmente hidrófila y especialmente los tensioactivos de copolímeros de óxido de etileno-óxido de propileno (denominados a menudo “poloxámeros”) son especialmente preferidos. Aquellos poloxámeros que tienen un contenido de óxido de etileno en el intervalo del 60% al 90%, más preferiblemente del 70% al 80%, son especialmente preferidos. Una clase de tensioactivos se comercializa con la marca comercial PLURONIC y está disponible en BASF Corporation de Wyandotte, MI. Otros se venden bajo los nombres comerciales LUTROL y MONOLAN. De las clases de tensioactivos PLURONIC, el PLURONIC F 68 es especialmente preferido como mecanismo para potenciar la solubilidad del inhibidor de HMG-CoA reductasa en la unidad de dosificación de fármaco de la invención. Otros agentes de solubilización incluyen polietilenglicol y sus derivados, por ejemplo GELUCIRE o GELUCIRE 50/13 (Gattefosse), que es un gliceril palmitoestearato éster de polietilenglicol-32 (HLB 13).

50 Aunque se contemplan también otras formas, una forma muy preferida del inhibidor de HMG-CoA reductasa y del agente de solubilización es en forma de microesferas. Las microesferas son pequeñas esferas formadas preferiblemente como resultado del proceso de licuación ultrarrápida del inhibidor HMG-CoA reductasa junto con el agente de solubilización.

55 Las técnicas de procesado de licuación ultrarrápida, junto con los aparatos usados en dicho proceso se describen en la técnica. El aparato descrito en el documento US nº de serie 08/874.215, presentada el 13 de junio de 1997, es uno de dichos aparatos. Un cabezal rotor que incluye una base y una cubierta se alinea con y se espacia desde la base. El cabezal rotor incluye también una pluralidad de elementos calefactores separados un cierto espacio, alargados, discretos colocados entre la base y la cubierta y definen una configuración perimétrica. La base, la cubierta y los elementos calefactores definen mutuamente una cámara para acomodar en su interior una materia prima sólida no solubilizada capaz de experimentar transformación física con la aplicación de calor y fuerza. Además, se proporciona un dispositivo de restricción de flujo para restringir la expulsión de materia prima desde la cámara. El dispositivo de restricción de flujo incluye una pluralidad de placas, siendo cada una de las placas retirables e insertables en un espacio entre los elementos calefactores. El dispositivo de restricción incluye adicionalmente un alojamiento alargado generalmente anular que tiene un diámetro interior y exterior y que tiene una pluralidad de conductos espaciados circunferencialmente que se extienden por su interior. El alojamiento puede posicionarse sobre los elementos calefactores existentes en los conductos residiendo los elementos calefactores tubulares en el interior de los conductos. El alojamiento anular

## ES 2 235 357 T5

define ranuras longitudinales dirigidas radialmente entre los conductos para permitir el paso de la materia prima a su través. Una de las placas de restricción puede insertarse en cada una de las ranuras y engranarse con la materia prima según se expulsa. En una realización, la placa de restricción es una placa sustancialmente alargada que tiene un par de lados opuestos que incluyen una pluralidad de canales que se extienden radialmente. Los canales forman una ruta para la materia prima expulsada. Los canales se extienden generalmente perpendiculares a la placa alargada y se extienden radialmente hacia fuera desde el cabezal rotor. Los canales tienen sustancialmente una sección transversal con forma de V y tienen una anchura variable, disminuyendo la anchura según el canal se extiende radialmente hacia afuera. Además, la placa tiene un borde interior biselado hacia una cámara central para ayudar en la canalización de la materia prima a través de los canales. La placa puede incluir una lengüeta que se extiende hacia arriba desde una porción superior, para proporcionar una zona de agarre para facilitar la retirada de la placa del cabezal rotor. La placa se asegura al cabezal rotor mediante un cerrojo que se extiende sustancialmente ortogonalmente hacia arriba desde al menos un lado de la placa y que puede engranarse con la pared anular de procesado. Tras la rotación del cabezal rotor, la placa se impulsa radialmente hacia arriba mediante la fuerza centrífuga y el cerrojo se impulsa contra la pared de procesado anular, evitando de esa manera que la placa se expulse de la ranura.

El proceso de licuación ultrarrápida se describe también en el documento US nº de serie 08/330.412, presentada el 28 de octubre de 1994 (correspondiente al documento publicado EP 709086 A3), y que se expedirá como patente de Estados Unidos el 7 de noviembre de 1997. Además, las patentes US nº 5.445.769 y nº 5.458.823 muestran dispositivos útiles en la producción de microesferas de licuación ultrarrápida.

Las microesferas que contienen inhibidor de HMG-CoA reductasa y agente de solubilización se preparan a partir de materias primas binarias que se esferonizan usando técnicas de licuación ultrarrápida. Las materias primas que contienen del 5 al 80% del inhibidor de reductasa mencionado anteriormente, junto con el 95 al 20% del agente de solubilización. (A menos que se indique otra cosa, todos los porcentajes citados en este documento son porcentajes en peso basados en el peso total de la composición). Las combinaciones que contienen del 5 al 40% del inhibidor reductasa y del 95 al 60% de solubilizador son incluso más preferidas. Las combinaciones que contienen del 20 al 40% de inhibidor de reductasa junto con del 80 al 60% de solubilizador son aún más eficaces. Es muy deseable también que las microesferas contengan sólo el inhibidor de HMG-CoA reductasa y el agente de solubilización. Dicha combinación es muy eficaz, sin necesidad de excipientes adicionales en la microesfera.

El proceso de licuación ultrarrápida (para preparar las microesferas) implica proporcionar en primer lugar el inhibidor HMG-CoA reductasa y el agente de solubilización con un tamaño de partícula bastante pequeño, preferiblemente del orden de 1 milímetro o menor. El experto en la materia puede realizar la molienda y/o pulverización como etapa preliminar. Las partículas se mezclan después y se usan como materia prima binaria en un dispositivo adecuado (descrito anteriormente en este documento) donde se controlan las condiciones de calor y presión para realizar cambios morfológicos en la materia prima. (Para inhibidores de reductasa, generalmente se prefieren temperaturas del orden de 60-90°C y ajustes rotacionales de 50-70 Hz). En el interior del dispositivo, las partículas de materia prima pierden su resistencia al flujo líquido y por lo tanto, se hacen "licuiformes". En este estado, la materia prima se transforma físicamente de su estado sólido original, a través de un estado líquido y vuelta a un estado sólido instantáneamente. Mientras las partículas experimentan esta transformación, soportan una fuerza centrífuga, u otra fuerza de cizalla que les fuerza a separarse en partículas esféricas discretas. Esto puede denominarse esferonización. Las partículas salen del dispositivo en forma de microesferas discretas del orden de 10 a 600 micrómetros de diámetro y generalmente en el intervalo de 50 a 300 micrómetros de diámetro. Las patentes US nº 5.445.769 y nº 5.458.823 mencionadas anteriormente y las solicitudes US nº de serie 08/330.412 (EP 709 086 A3) y 08/874.215 exponen ampliamente detalles de esferonización por licuación ultrarrápida, y procesos de formación de microesferas. Estas descripciones se incorporan a la presente memoria como referencia.

Una proporción de carga de materia prima binaria particularmente preferida de inhibidor de HMG-CoA reductasa a agente de solubilización es del orden de 40:60. En otras palabras, es especialmente deseable que el componente inhibidor de HMG-CoA reductasa de la unidad de dosificación de la invención contenga un 40% de inhibidor de HMG-CoA reductasa y un 60% de agente de solubilización.

Una forma de dosificación oral preferida de la invención contendrá de 0,1 a 100 mg de inhibidor de HMG-CoA reductasa, más preferiblemente de 10 a 80 mg de inhibidor de reductasa, e incluso más deseablemente de 10 a 40 mg de inhibidor de reductasa. Cualquier cantidad de inhibidor de reductasa menor de 40 mg a menudo es especialmente deseable. La lovastatina es el inhibidor preferido en cualquiera de los intervalos de cantidad anteriores. Tanto el inhibidor de reductasa particular como la cantidad elegida deberían ser consistentes con el objetivo global de la invención de proporcionar una sola dosis diaria de la combinación de componente inhibidor de HMG-CoA reductasa y componente de niacina. Haciendo esto, el objetivo de reducir significativamente los efectos secundarios nocivos asociados con los inhibidores de HMG-CoA reductasa y niacina deberían ser una prioridad. Aunque una sola unidad de dosificación es más preferida, también se contempla en la presente memoria cualquier régimen o unidad de dosificación que maximice la comodidad del paciente sobre y por encima de aquellos regímenes de dosificación actualmente disponibles.

El segundo componente principal de la unidad de dosificación de fármaco de la invención es un componente de niacina. La niacina es un fármaco relativamente soluble en agua y típicamente se dosifica tres o cuatro veces al día en una formulación de liberación inmediata. Como componente de liberación sostenida en una unidad de dosificación diaria, la niacina presenta efectos secundarios significativamente reducidos. Esto se debe a que T max se retrasa y debido a que también se realiza una distribución más uniforme de la niacina con el tiempo.

## ES 2 235 357 T5

Aunque se contemplan otras formas, el componente de niacina preferiblemente se procesa por licuación ultrarrápida de la misma manera descrita anteriormente para el componente inhibidor de HMG- CoA reductasa. De esta manera, la niacina tanto en solitario como junto con un adyuvante de procesado se somete a condiciones de licuación ultrarrápida. El componente de materia prima de niacina/adyuvante de procesado se convierte después en microesferas discretas que tienen los tamaños indicados anteriormente en este documento. Generalmente, las microesferas de componente de niacina se preparan típicamente a temperaturas de 130-240°C y a una velocidad rotacional de 1.800-4.800 rpm. La niacina y/o adyuvante de procesado de niacina se procesan por licuación ultrarrápida como se ha descrito anteriormente en este documento produciendo microesferas monodispersas que presentan muy pocos finos sobre las superficies de las esferas.

El adyuvante de procesado útil en la formación del componente de niacina de la invención deseablemente es uno o más compuestos que permitirán que la niacina se libere más uniformemente con el tiempo, y que retrasarán también el T max de la niacina comparado con la formulación de liberación inmediata. Es muy deseable que las microesferas del componente de niacina contengan sólo la niacina y el adyuvante de procesado.

El adyuvante de procesado útil en la formación del componente de niacina de la invención puede seleccionarse entre materiales cerosos. De estos, la cera de carnauba, la cera blanca y combinaciones de los mismos son los preferidos. La cera de carnauba es especialmente deseable. Otros adyuvantes de procesos incluyen material polimérico. Este material polimérico puede ser uno o más compuestos seleccionados entre el grupo compuesto por polivinilpirrolidona (PVP), así como alcohol cetílico, ácido esteárico y Comprotol 888ATO, tanto en solitario como en combinación con uno o más de los materiales cerosos mencionados anteriormente. Los expertos en la materia podrán pensar en otros materiales que sean útiles como adyuvantes de procesado.

La materia prima de componente de niacina (para el proceso de licuación ultrarrápida) contiene preferiblemente del 95% al 5% de la niacina mencionada anteriormente, junto con del 5 al 95% del adyuvante de procesado, siendo particularmente preferidas las proporciones de niacina/adyuvante de procesado del orden de 95:5 a 80:20. En una forma de realización alternativa, el componente de niacina puede ser el 100% de niacina, u otros porcentajes.

La niacina está presente en la combinación y, preferiblemente, está presente en forma de microesferas producidas por licuación ultrarrápida en cantidades de 10 a 2.000 mg. Preferiblemente, se utilizan 1.000 mg o menos de niacina. En determinadas formas de realización, es deseable utilizar 750 mg o menos o incluso 500 mg o menos de niacina.

Para conseguir el efecto de liberación sostenida, las microesferas de componente de niacina preferiblemente se recubren adicionalmente con uno o más polímeros, preferiblemente una mezcla de polímeros, teniendo al menos dos de los cuales diferentes niveles de hidrofiliidad. Generalmente, un polímero es más hidrófilo que el otro. Los recubrimientos poliméricos más hidrófilos generalmente producen formas de dosificación que se disuelven más rápido. A la inversa, los polímeros menos hidrófilos dan lugar a recubrimientos que se disuelven relativamente lentamente. Se cree que la combinación de polímeros con diferentes hidrofiliidades produce recubrimientos que se disuelven de manera sostenida, durante un largo periodo de tiempo.

Preferiblemente, el polímero más hidrófilo es PVP, polímero de hidroxipropilcelulosa, o un polímero similar. PVPK-30 fabricado por BASF Corporation, y Klucel EF, fabricado por Aqualon, son adecuados. Las mezclas de los anteriores también están dentro del alcance de la invención.

El componente polimérico menos hidrófilo típicamente es un polímero celulósico. Los ingredientes poliméricos celulósicos útiles incluyen uno o más polímeros seleccionados entre etilcelulosa, polimetil (met)acrilato y similares, así como mezclas de los mismos. En este aspecto, Ethocel (E45) disponible en Dow Corporation es deseable.

La mezcla de polímeros típicamente tendrá una proporción de polímero menos hidrófilo a polímero más hidrófilo de 90:10 a 50:50. Usando polímero de etilcelulosa (EC) y PVP como ejemplos, una proporción adecuada de EC:PVP será 60:40 a 50:50, siendo más eficaz 60:40.

El recubrimiento se aplica a los sustratos de microesfera a un nivel del 5 al 45% en peso del componente de niacina, siendo típicos niveles de recubrimiento del orden de 10 a 25 por ciento en peso. Los expertos en la materia pueden variar, por supuesto, los porcentajes mencionados anteriormente de acuerdo con sus necesidades particulares. El recubrimiento generalmente se efectúa usando aparatos conocidos en la técnica, por ejemplo un lecho fluidizado, usando técnicas conocidas tales como el proceso de recubrimiento de Wurster. El recubrimiento generalmente tiene lugar a 20-30°C.

Aunque se contempla el uso de múltiples recubrimientos, las microesferas generalmente se recubren una sola vez.

Pueden utilizarse disolventes en el proceso de recubrimiento y generalmente se seleccionan entre agua, acetona, alcohol isopropílico y similares. Puede usarse también del 0 al 20% de uno o más plastificantes tales como por ejemplo sebacato de dibutilo, citrato de trietilo y similares. También están dentro del alcance de la invención agentes anti-adhesivos para evitar la aglomeración de las partículas recubiertas en cantidades del 0 al 50%. Los agentes anti-adhesivos típicos incluyen talco, sílice coloidal, estearato de magnesio y similares.

## ES 2 235 357 T5

Un componente de niacina especialmente preferido, comprendería el 85% de niacina con un 15% de cera de carnauba como adyuvante de procesado. Una combinación preferida de 60:40 de EC a PVP se aplica después a las microesferas de componente de niacina en cantidades del 10 al 15% en peso.

Una vez obtenidas las microesferas de componente de niacina recubiertas, éstas se combinan después con las microesferas de componente de inhibidor de HMG-CoA reductasa descritas para producir la unidad de dosificación de fármaco de combinación binaria de la invención. Las unidades de dosificación adecuadas incluyen cápsulas, comprimidos encapsulados, comprimidos, suspensiones, sellos y polvos, así como otras formas conocidas por los expertos en la materia. Las cápsulas y los comprimidos son particularmente preferidos. Las microesferas se combinan en unidades de dosificación discretas usando uno o más diluyentes, cargas, aglutinantes, excipientes, disgregantes, aglutinantes, emolientes y lubricantes así como cualquier colorante y aromatizante, etc. disponibles en la técnica. Pueden elegirse entre compuestos tales como celulosa microcristalina, crospovidona, Ac-Di-Sol, así como otros. La selección debería ser tal que los compuestos elegidos facilitarían la liberación de las actividades descritas en la presente memoria en el hospedador.

Mediante su naturaleza microparticulada discreta y las características individuales de solubilidad potenciada de las microesferas de componente inhibidor de HMG-CoA reductasa y las microesferas de componente de niacina de liberación sostenida, es posible formular ahora una unidad de dosificación diaria con efectos secundarios muy reducidos comparada con los agentes conocidos para la hiperlipidemia disponibles actualmente en la técnica. Los expertos en la materia podrán pensar en otras formas físicas de inhibidor o inhibidores de reductasa y niacina que podrían combinarse en una sola unidad de dosificación diaria con características muy favorables respecto a efectos secundarios.

Los siguientes ejemplos se proporcionan como ilustración de determinadas formas de realización de la invención, y no pretenden limitar el alcance de la misma:

### Ejemplo 1

#### Microesferas de lovastatina

Se mezcla conjuntamente un kilogramo de una mezcla 40:60 de lovastatina y tensioactivo PLURONIC F-68 en un mezclador de alta cizalla. La mezcla se esferonizó usando un proceso de licuación ultrarrápida en un cabezal rotor a una velocidad rotacional de 60 Hz a temperaturas de 60-90°C, para producir microesferas de lovastatina que tenían solubilidad mejorada.

#### Microesferas de niacina

Se mezclaron un kilogramo de una mezcla 85:15 de niacina y cera de carnauba en un mezclador de alta cizalla. La mezcla se esferonizó usando un proceso de licuación ultrarrápida en un cabezal rotor a una velocidad rotacional de 50 Hz a temperaturas de 130-240°C para producir microesferas de niacina que tienen propiedades mejoradas de Tmax.

Formulación de recubrimiento: se aplicó etilcelulosa:polivinilpirrolidona (60:40) a niveles de recubrimiento del 12,5% en un recubridor de lecho fluidizado con una columna Wurster (Glatt GPCG-1) a las microesferas de niacina. Los polímeros se disolvieron en acetona y se pulverizaron sobre la microesferas a una velocidad de 12-16 g/min, manteniendo la temperatura del producto a 23°C.

#### Forma de dosificación de las cápsulas

Las microesferas mejoradas equivalentes a 20 mg de lovastatina y equivalentes a 500 mg de niacina respectivamente, pueden encapsularse después en cápsulas de gelatina.

### Ejemplo 2

Podría usarse el mismo procedimiento usado en el Ejemplo 1 para producir una forma de dosificación de cápsula con el equivalente a 10 mg de lovastatina y el equivalente a 750 mg de niacina. La proporción de lovastatina:tensioactivo PLURONIC F68 fue de 5:95. La proporción de niacina:cera de carnauba fue de 95:5. El nivel de recubrimiento para las microesferas de niacina fue a un nivel del 10% con una proporción de etilcelulosa:polivinilpirrolidona de 70:30.

Lo descrito anteriormente en la memoria descriptiva se proporciona únicamente a título de ejemplo.

**REIVINDICACIONES**

1. Unidad de dosificación oral para usar una vez al día que comprende:

5 (A) microesferas de liberación inmediata que contienen menos de 40 mg de por lo menos un inhibidor de HMG CoA reductasa; y

(B) microesferas de liberación sostenida que contienen menos de 1.000 mg de niacina,

10 en la que las microesferas se encuentran en el intervalo de 50 a 300 micrómetros de diámetro.

2. Unidad de dosificación según la reivindicación 1, en la que (A) comprende una estatina.

15 3. Unidad de dosificación según la reivindicación 2, en la que dicha estatina es por lo menos una de entre: lovastatina, pravastatina, fluvastatina y simvastatina.

4. Unidad de dosificación según la reivindicación 2, en la que (A) comprende lovastatina.

20 5. Unidad de dosificación según la reivindicación 1, en la que (A) contiene microesferas que comprenden lovastatina y un solubilizador y (B) contiene microesferas que comprenden niacina o una combinación de niacina/adyuvante de procesado, presentando dichas microesferas un recubrimiento de liberación sostenida sobre las mismas.

25 6. Unidad de dosificación según la reivindicación 1, que presenta efectos secundarios reducidos debidos a la dosis relativamente baja de inhibidor de HMG-CoA reductasa y debido al Tmax para la niacina (el tiempo después de la dosificación para la concentración máxima en plasma de niacina) que ocurre después de lo que sería el caso de la niacina en una formulación de liberación inmediata, así como debido a una distribución más uniforme de la niacina con el tiempo.

30

35

40

45

50

55

60

65