

343
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00016008 00000004 Folios: 93
Fecha (AMD): 2002-07-29 15:14:47
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 467 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00016008 00000005 Folios: 93
Fecha (AMD): 2002-07-29 15:15:58
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 400 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIONES
2000-12

OPOSICION A:

- | | |
|---|---|
| ☒ Patente de Invención | ☐ Marca Colectiva |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad | ☐ Marca de Certificación |
| ☐ Diseño Industrial | ☐ Lema Comercial |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios | |

SOLICITUD

Número del expediente: 00 016 008
Solicitante: MERCK & CO, INC.
Apoderado: JOSÉ ANTONIO LLOREDA
Título de la nueva creación o denominación del signo:
"DIHIDROXIACIDO ABIERTO DE INHIBIDORES ESTATINAS DE LA HMG- CoA REDUCTASA Y SALES DEL MISMO"
Gaceta: 515 de 29/04/2002, Página 244 – Número de Publicación 193

OPOSICION PRESENTADA POR:

OPOSITOR

Nombre: (1) Tecnoquímicas S.A.
(2) Lafrancol S.A.
Dirección: (1) Calle 23 No. 7-39
(2) Diag. 107 No. 36-45
Teléfono: (1) (092) 882.55.55
(2) 622.04.66
Fax: (1) (092) 883.88.59
(2) 236.55.34
Domicilio: (1) Cali (2) Bogotá, D.C.

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☒
C.E. ☐ Otro ☐
Número: (1) 890 300 466-5
(2) 890 301 463 -8

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: José Luis Reyes Villamizar
Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205
Teléfono: 621.26.31
E-mail: jireyesv@colomsat.net.co
Fax: 621.25.42
Domicilio: Bogotá, D.C.

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número: 79'152.473 de Usaquén
TP 44655

FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

Causa! Incumplimiento de los requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Se viola el Art. 20 de la Decisión que no permite patentar los métodos terapéuticos para el tratamiento humano y animal. De igual manera se violan los Arts. 14 (las patentes de invención deben ser nuevas, tener nivel inventivo y no ser susceptibles de aplicación industrial), 16 y 18 (una invención se considera nueva cuando no es obvia ni se deriva de manera evidente del estado de la técnica).

Justificación: Los grupos de estatinas en forma de dihidroxiácidos abiertos y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, pertenecen al estado de la técnica. Con anterioridad a la fecha de presentación de la solicitud en cuestión, ya se habían presentado estatinas en forma farmacéuticas con cubiertas entéricas para lograr liberación retardada.

El procedimiento de formación de sales, es conocido para potenciar efectos de biodisponibilidad y solubilidad; por lo tanto el que la simvastatina se presente en forma de sal cálcica, carece de nivel inventivo.

El uso de una estatina en forma de dihidroxiácido abierto o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable de ésta, para el tratamiento, prevención o reducción de la hipercolesterolemia, enfermedad aterosclerótica, cardiopatía coronaria, entre otras, es un método terapéutico y por lo tanto no puede ser patentado a la luz de la Decisión 486.

5

Comprobante de pago No. 1323066 (Oposición) Fecha JULIO-29
1323066 (Prórroga) Fecha JULIO 29

6

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso
- ☒ Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas
- ☒ Copia de la oposición para el traslado al solicitante.

7

NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR**FIRMA:** 

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente 00-016-008

**TÍTULO SOLICITADO: "DIHIDROXIÁCIDO ABIERTO DE INHIBIDORES
ESTATINAS DE LA HMG-CoA REDUCTASA Y SALES DEL
MISMO"**

SOLICITANTE: Merck & Co., Inc.

APODERADO: José A. Lloreda

TRÁMITE: Presentación de Oposición

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de las sociedades **TECNOQUÍMICAS S.A.** y **LAFRANCOL S.A.**, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, muy respetuosamente me permito formular la siguiente

I. PETICIÓN

Negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 00-016-008, por incumplir lo dispuesto por los artículos 14, 16, 18, 20 y 21 de la Decisión 486, con base en los fundamentos que me permito exponer a continuación.

II. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

2.1. Las estatinas en forma de dihidroxiácido abierto y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, son conocidas

La hipercolesterolemia es una enfermedad producida por la elevación de LDL (lipoproteínas de baja densidad). Por medio de una terapia dietaria, se puede lograr la disminución de los niveles de LDL en la sangre. Cuando dichos niveles son iguales o mayores a 130mg/dl, después de tres meses de terapia dietaria, se acude a un tratamiento farmacológico por medio de la utilización de medicamentos como los inhibidores de HMG-CoA reductasa, entre otras opciones que ofrece el

mercado farmacéutico. Cito como referencia la publicación europea EP 0 547 000 A1 del 16 de Junio de 1993, la cual muestra que una composición farmacéutica para inhibir HMG-CoA reductasa, se usa para el tratamiento de la hiperlipoproteinemia y la aterosclerosis.

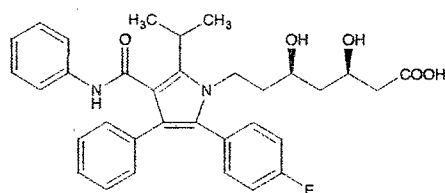
Los inhibidores de HMG-CoA reductasa, se conocen abiertamente como estatinas o vastatinas y son los agentes más efectivos para lograr la reducción de los niveles de LDL de un 25 a un 45 % con pocos o ningún efecto colateral¹

Las estatinas mencionadas en la solicitud colombiana 00-016-008, son las siguientes: Lovastatina, Simvastatina, Atorvastatina, Cerivastatina, Nisvastatina y el compuesto ZD-4522.

Las estructuras de algunas de ellas, se describen a continuación:

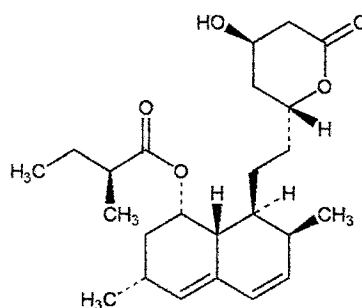
Atorvastatina

Formula Molecular: C₃₃ H₃₅
FN 2 O 5 Peso Molecular: 558.65



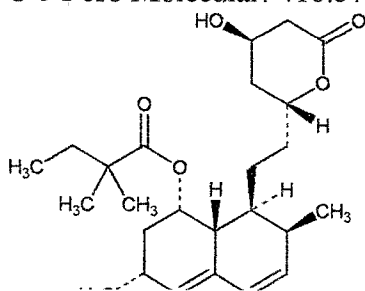
Lovastatina

Formula Molecular: C₂₄ H₃₆ O₅
Peso Molecular: 404.55



Simvastatina

Formula Molecular: C₂₅ H₃₈
O₅ Peso Molecular: 418.57



Cerivastatina

Formula Molecular: C₂₆ H₃₄
FNO₅ Peso Molecular: 459.56.

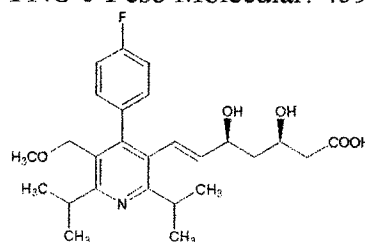


Figura 1.

El grupo de las estatinas puede presentarse en diferentes formas:

- La Atorvastatina, la Cerivastatina, la Fluvastatina y la Pravastatina, se presentan en forma de dihidroxiácidos abiertos;
- La Atorvastatina, la Cerivastatina, la Fluvastatina y la Pravastatina, son proporcionadas en forma de sales sódicas;
- La Atorvastatina, la Lovastatina, la Pravastatina y la Simvastatina, se administran en forma de lactonas;
- La Atorvastatina se presenta en forma de sal cálcica².

¹ GOODMAN and GILMAN. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Volumen I, 9º Ed. Editorial Mc. Graw- Hill, Interamericana, 1996, p. 943-946.

La Lovastatina, la Pravastatina y la Simvastatina (lactonas) se caracterizan por la presencia de un anillo hexahidronaftaleno y dos cadenas laterales; una de estas corresponde al éster metilbutirato (lovastatina y pravastatina) o un éster dimetilbutirato (simvastatina) y la otra cadena lateral importante contiene un ácido hidroxí que puede formar un análogo de seis miembros del intermediario en la reacción de la 3-hidroxi-metilglutarilCoA-reductasa (ver figura 2). Como resultado, el principio activo al ser administrado y absorbido en el organismo, genera la apertura del anillo lactónico en el hígado por hidrólisis química o enzimática, generándose en consecuencia, el respectivo dihidroxiácido abierto responsable de la acción farmacológica. Esto significa que es posible lograr que las estatinas en forma de lactona, se transformen en dihidroxiácidos abiertos.

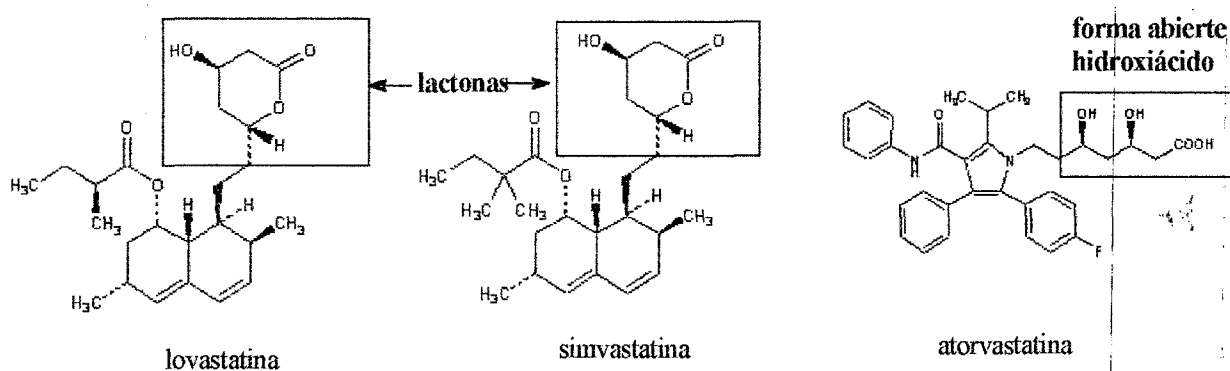


Figura 2.

Tal como se mencionó anteriormente, algunas estatinas se emplean en forma de sales, pues de esta manera pueden mejorarse propiedades como la solubilidad y la biodisponibilidad. Para que los fármacos ejerzan su efecto biológico, estos deben ser transportados por los fluidos biológicos, atravesar membranas, distribuirse, penetrar en una concentración adecuada a los sitios de acción y ejercer su efecto en dicho sitio.

La proporción de disolución de una sal de un fármaco es generalmente bastante diferente a la de la molécula inicial. Las sales de sodio y potasio de ácidos orgánicos débiles y las sales de cloruro de bases orgánicas débiles se disuelven más rápidamente que sus respectivos ácidos o bases libres. El resultado es una saturación más rápida de la capa difusora que rodea la partícula, disolviéndola y consecuentemente difundiéndola más rápidamente en los sitios de absorción³.

Lo anteriormente expuesto supone que la caracterización de sales aceptables del compuesto, carece de nivel inventivo, no sólo por obra del amplio conocimiento literario de las características, propiedades y efectos de tales formas y sus efectos sobre la actividad de las sustancias, sino por el empleo mayoritario de estas formas en formulaciones farmacéuticas comunes.

En conclusión, las estatinas en forma de dihidroxiácidos abiertos, sales o ésteres, pertenecen al estado de la técnica -lo cual es aceptado por el solicitante- y por lo tanto su utilización para el

² Ídem, p. 943-951.

³ Ansel, H.C; Popovich, N.G; V. Allen Jr. "PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM AND DRUG DELIVERY SYSTEMS". 6 Ed. 1995. pp 58-63.

tratamiento o la reducción de riesgos que afectan la inhibición de HMG-CoA reductasa, son conocidos y por lo tanto carecen de nivel inventivo.

2.2 Los métodos de liberación retardada revelados pertenecen al estado de la técnica

En la actualidad existen en el mercado numerosos productos que se administran por vía oral que suministran la droga en forma sostenida o controlada. Las formas farmacéuticas convencionales liberan sus componentes activos inmediatamente dentro de un paquete de absorción. En el caso de sistemas de liberación no inmediata, los esfuerzos se encaminan en particular a alterar la liberación del principio activo; existen sistemas de suministro de medicamentos o de formas farmacéuticas de liberación no inmediata, los cuales son ampliamente conocidos y se mencionan a continuación:

1. Liberación retardada
2. Liberación sostenida: a) liberación controlada, b) liberación prolongada
3. Liberación específica en un sitio
4. Liberación en el receptor

En el caso que nos ocupa, de acuerdo con lo expuesto en las reivindicaciones 1, 10 y 11, es conocido que el sistema de *liberación retardada o tardía* utiliza emisiones intermitentes y repetidas del medicamento a partir de una o más unidades de liberación inmediata, incorporadas en una forma posológica. Los sistemas de *liberación sostenida* comprenden suministros de medicamentos que producen su liberación lenta por un periodo prolongado. Si el sistema consigue mantener niveles del medicamento constantes en la sangre o en el tejido de destino, se le considera un sistema de *liberación controlada*; si esto no se logra y prolonga la duración de la acción en comparación con el suministro convencional, se le considera un sistema de *liberación prolongada*⁴.

Ahora bien, si se tiene en cuenta lo expuesto en las reivindicaciones 2 a 4, queda claro para una persona con conocimientos en procesos farmacéuticos que la proporción de liberación que se obtenga de un fármaco dentro del estómago depende del proceso de liberación utilizado y de los ingredientes empleados para producir la preparación farmacéutica. Es sabido que los niveles sanguíneos del fármaco comienzan a aumentarse desde el momento de la administración del medicamento y en el caso de preparaciones de acción retardada, aunque no se mantienen constantes, permanecen dentro de un intervalo terapéutico adecuado. La velocidad de liberación y, por consiguiente los niveles sanguíneos que se consigan, dependerán en gran parte de los ingredientes utilizados durante el proceso.

De acuerdo con las reivindicaciones 5, 6 y sus relacionadas, se conoce que las tabletas y cápsulas de acción repetida y las tabletas con cubierta entérica, permiten una liberación cronometrada en virtud de la presencia de dicha cubierta que sirve de barrera. Las cubiertas entéricas se mantienen intactas en el estómago pero se disuelven y liberan el contenido de la forma farmacéutica una vez que llegan al intestino delgado. Tienen la finalidad de retardar la liberación de principios activos que se inactivan en el estómago, o que pueden producir náuseas o sangrado al irritar la mucosa gástrica. Dependiendo de los ingredientes utilizados en las formulaciones, se pueden obtener

⁴ REMINGTON FARMACIA, Edición XVII, Editorial Médica Panamericana, 1987, Cap 92 p. 2240-2242

resultados diferentes durante la liberación del fármaco. Las principales sustancias químicas que son utilizadas para hacer cubiertas entéricas son los polímeros y algunos de ellos son: ftalato de celulosa, ftalato acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etc.

Es común en la industria farmacéutica la utilización de polímeros como auxiliares de formulación para la preparación de tabletas comprimidas que se recubren con sustancias que resisten la disolución en el estómago. Dentro de los componentes de las tabletas es común utilizar polímeros como desintegrantes que ayudan a liberar el principio activo luego de la capa entérica ha desaparecido. Los revestimientos que se unen al núcleo, que contiene el principio activo, para obtener la composición entéricamente revestida se escogen del grupo de los polímeros que presentan características particulares dependiendo de su estructura química.

Los procesos y los ingredientes utilizados para obtener formas farmacéuticas de este tipo son numerosos y su selección dependen los objetivos que se pretendan⁵

La patente americana US 5,225,202 publicada el 6 de Julio de 1993, revela en el *abstract*, una invención constituida por una composición farmacéutica que contiene un medicamento sensible a un medio de pH bajo menor a 3 como el del estómago, tal como la Pravastatina; la composición es preferida en forma de pellets que incluyen una cubierta entérica formada por el ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, un plastificante y un antiadherente.

Los antecedentes de la invención de la patente mencionada, columna 1, líneas 15 a 21, establecen que las cubiertas entéricas han sido ampliamente usadas para inhibir la liberación del principio activo a partir de pellets y tabletas. Las cubiertas entéricas son resistentes al ácido del estómago para ciertos periodos de tiempo dependiendo de la composición y su espesor, antes de comenzar a desintegrarse y presentar una liberación retardada en el estómago o en la parte superior del intestino.

Todo lo anterior permite concluir, que las cubiertas entéricas no son novedosas y ya existían con anterioridad estatinas presentadas en este tipo de forma farmacéutica que generan efectos de liberación retardada.

2.3 Carece de nivel inventivo la composición farmacéutica oral que comprende una cantidad de una estatina en forma de dihidroxiácido abierto y una sal o éster farmacéuticamente aceptable en forma de liberación retardada

La solicitud en las reivindicaciones 12, 13, 28, 29 y 30 pretenden establecer que la novedad consiste en crear una composición conformada por una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, un polímero que forme partículas microscópicas gelatinosas y un revestimiento polimérico impermeable al agua; adicionalmente la presencia de BHA y/o galato de propilo, que permita la liberación del fármaco en una forma retardada después de su paso a través del estómago. Llamo la atención a la evidente indeterminación y carencia de precisión de las reivindicaciones anteriormente mencionadas, con las cuales se pretende obtener exclusiva sobre la composición, puesto que no se

⁵ Op cit. Cap 91

revelan ni se precisan las proporciones, pesos, excipientes y demás propiedades que deberían caracterizarla.

La solicitud colombiana en cuestión, equivalente a la aplicación europea PCT/US00/02626 publicada el 2 de febrero de 2000 se encuentra afectada en el estado de la técnica en las categorías X y P⁶ por la publicación WO 99-30692 del 24 de Junio de 1999 que revela una formulación mejorada de liberación prolongada de inhibidores de HMG-CoA reductasa. El *abstract* se refiere a una formulación dosificada de liberación controlada que contiene una combinación de: a) una tableta comprimida recubierta que incluye un derivado naftalenílico farmacéuticamente aceptable, sustituido con un alquil éster de un hidroxilo; un polímero que se agranda por el efecto del agua y un agente osmótico; b) una capa exterior que cubre completamente la superficie osmótica, una capa protectora del agente sensible al pH y un polímero insoluble al agua.

De lo anterior se deduce que el compuesto mencionado en la publicación, podría tratarse de sustancias como la Lovastatina, la Simvastatina y/o la Pravastatina. Esto se infiere de los ejemplos 1 a 4 de la descripción de la publicación donde se cita específica y detalladamente la Lovastatina, formulaciones de tabletas y capas internas y sellantes de la cubierta de la misma.

De igual manera, la publicación europea 0 547 000 A1 anteriormente citada, establece en sus ejemplos 7 a 9 composiciones farmacéuticas de la sal sódica de Fluvastatina en tabletas o cápsulas con una cubierta entérica.

Por último la patente americana US 5,225,202 de 06/07/93 en la columna 5, líneas 19 a 62 y los ejemplos 1 y 2, menciona formulaciones en forma de pellets con cubierta entérica de Pravastatina.

En este orden de ideas, queda claramente demostrado que en el estado de la técnica se encuentran múltiples ejemplos de posibles formulaciones de cubiertas entéricas cuya finalidad es la liberación retardada y/o prolongada de los principios activos pertenecientes al grupo de las estatinas. Por tanto ratificamos la carencia de nivel inventivo de la composición de estatinas en forma de dihidroxiácidos abiertos y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables con liberación retardada, reivindicada en la solicitud colombiana CO-00-016-008.

2.4 La composición de las reivindicaciones 18 y sus relacionadas en donde la estatina es una sal cálcica de la simvastatina dihidroxiácido abierto, carece de nivel inventivo

Dentro del grupo de las estatinas, se encuentra que la Atorvastatina, la Cerivastatina, la Fluvastatina y la Pravastatina aparte de su forma de dihidroxiácido abierto, se presentan en forma de sal sódica; la Atorvastatina además, se encuentra en forma de sal cálcica. Aunque antes de la presentación de la solicitud en cuestión, no se había presentado la simvastatina en forma sal cálcica, si era posible a la vista de todos los argumentos anteriormente mencionados, lograr la consecución de dicha sal.

Las moléculas orgánicas que son ácidos carboxílicos, como la simvastatina (forma hidroxilado abierto de una estatina), tienen la capacidad de formar sales cálcicas y ser obtenidas posteriormente

⁶ El documento fue publicado con anterioridad a la fecha internacional de presentación pero después de la fecha de prioridad reclamada.

como sólidos orgánicos hidratados que incluyen en su estructura cristalina moléculas de agua. Los compuestos sólidos y dependiendo de sus estado cristalino presentan patrones de difracción de rayos X útiles en los procesos de determinación estructural y en estudios de sus propiedades fisicoquímicas.

Por lo tanto, es obvio para una persona versada en la materia y dedicada a la síntesis orgánica, lograr que la simvastatina se presente en forma de sales, puesto que de esta forma se permite mejorar la biodisponibilidad y la solubilidad de la misma.

2.5 La solicitud pretende el patentamiento de un método terapéutico

Las reivindicaciones 43 a 55 revelan expresamente el uso de una estatina de dihidroxiácido abierto o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable de ésta, para el tratamiento, prevención o reducción de la hipercolesterolemia, enfermedad aterosclerótica, cardiopatía coronaria, entre otras.

Además de recordar que en Colombia las patentes se conceden a “los productos y procedimientos” – pero en ningún caso a los usos como tales, según la posición reiterada de esa entidad –, es necesario tener en cuenta que las reivindicaciones mencionadas pretenden, a pesar de mencionar “usos”, la obtención de privilegio sobre un método terapéutico, expresamente excluido de la posibilidad de patentamiento según el artículo 20 (d) de la Decisión 486.

Lo expuesto en las reivindicaciones citadas, supone su inaceptabilidad a la luz del ordenamiento subregional andino, por la clara e inequívoca pretensión de obtener exclusiva sobre un método de profilaxis, cuyo patentamiento está expresamente prohibido por la norma citada.

III. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Invoco como fundamentos de derecho de esta oposición el Capítulo I, artículos 14 a 21 (Requisitos de Patentabilidad), el artículo 51 (Reivindicaciones) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

IV. SOLICITUD DE PLAZO EXTRA PARA SUSTENTAR LA OPOSICIÓN

En Desarrollo de lo dispuesto por el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486, solicito comedidamente a su Despacho el plazo adicional de 60 días para sustentar la presente oposición. Para los anteriores efectos, me permito anexar la constancia de pago correspondiente a esta solicitud.

V. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales las siguientes, sin perjuicio de aquellas que puedan presentarse al vencimiento de la prórroga solicitada y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes:

- 5.1. Copia de la página frontal y del examen del estado de la técnica de la patente WO/00-53173 del 14 de septiembre de 2000, equivalente a la solicitud colombiana en curso.
- 5.2. Copia de la página frontal y extractos de la aplicación PCT/US98/25766 publicada el 24 de junio de 1999.
- 5.3. Copia de la página frontal, abstract y reivindicaciones de la patente US 5,225,202 publicada el 6 de julio de 1993
- 5.4. Copia de la página frontal y ejemplos de la publicación europea EP 0 547 000 A1 publicada el 16 de junio de 1993
- 5.5. Monografía No. 897 de la Atorvastatina tomada del Index Merck versión digital 1999.
- 5.6. Monografía No. 10369 de la Cerivastatina tomada del Index Merck versión digital 1999.
- 5.7. Monografía No. 4250 de la Fluvastatina tomada del Index Merck versión digital 1999.
- 5.8. Monografía No. 7894 de la Pravastatina tomada del Index Merck versión digital 1999.
- 5.9. Monografía No. 5616 de la Lovastatina tomada del Index Merck, versión digital 1999.
- 5.10. Monografía No. 8686 de la Simvastatina tomada del Index Merck, versión digital 1999.
- 5.11. Copia de la publicación "Drugs of the Future" tomada de internet <http://www.prous.com>.
- 5.12. Copia de la publicación "Marketed or Late-Stage Pharmaceutical Products" tomada de internet <http://www.biocentury.com>.
- 5.13. Copia del capítulo 92 "Sistemas de liberación sostenida de drogas" REMINGTON, Edición XVII, 1987.
- 5.14. Copia de las páginas 943 a 951 del capítulo 36 "Fármacos usados en el tratamiento de hiperlipoproteinemias", GOODMAN & GILMAN, Volumen 1, 1996.

VI. ANEXOS

Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos

1. Certificados de existencia y representación legal de Tecnoquímicas S.A. y Lafrancol S.A.
2. Poderes para actuar.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Constancia de pago para sustentar la solicitud de prórroga a que se refiere el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486.
5. Copia para correr traslado al solicitante.
6. Las mencionadas en el acápite de pruebas.

VII. NOTIFICACIONES

El suscrito recibirá notificaciones en la secretaría de su Despacho o en mi oficina localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, Fax (1) 621.25.42 de esta ciudad. Tecnoquímicas S.A. las recibirá en la secretaría de su Despacho o en su sede localizada en la Calle 23 # 7-39, de la ciudad de Cali; Lafrancol las recibirá en sus oficinas localizadas en la Diagonal 107 No 36-45 de Bogotá.

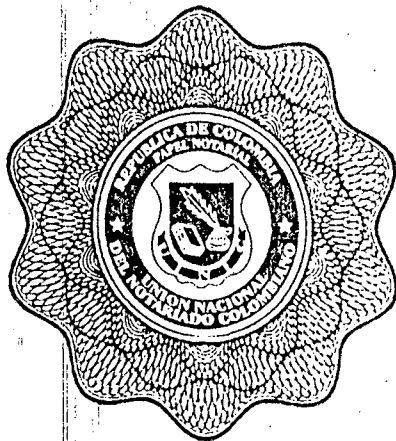
Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No. 79.152.473 (Usaquén)

T.P. No. 44655 del C. S. J.



10
254
AA 3286877
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA
NOTARIO 25 (E)

ESCRITURA NUMERO CUATRO MIL QUINIENTOS -
TREINTA Y NUEVE (No.4.539) -----
En la ciudad de Cali, Capital del Depar-
tamento del Valle del Cauca, República de
Colombia, a los VEINTITRES (23) días -
del mes de OCTUBRE del año DOS MIL UNO --

(2.001), ante mí, JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO, Notario

T E R C E R O (3o.) del Círculo de Cali, --- : ---

compareció JUAN MANUEL BARBERI OSPINA mayor de edad, vecino de Cali,

identificado con la cédula de ciudadanía número 14.949.561 de Cali, y dijo: ----

PRIMERO.- Que obra en su carácter de Representante Legal de en nombre y

representación de TECNOQUIMICAS S.A. sociedad comercial organizada y existente

conforme a las leyes colombianas, con domicilio y sede principal en Cali constituida

mediante escritura pública número 2670 de la Notaría Segunda de Cali de fecha 12 de

junio de 1957, reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado

expedido por la Cámara de Comercio de Cali -----

SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede Poder Especial

pero amplio y suficiente a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, vecino de

Bogotá, identificado con C.C. # 79.152.473 de Usaquén, abogado en ejercicio, portador

de la T.P 44655 del C.S.de la J., domiciliado en Bogotá, D.C., República de Colombia

con dirección carrera 7 No. 88.23 oficina 205, de la misma ciudad, como su representante

con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección de nuestra propiedad

industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto lo autorizo, para que nos

represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerzan o no jurisdicción, especialmente

ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo

concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención, formulación de observaciones y

oposición a patentes de invención, modelos y dibujos industriales y el registro de

licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad,

medidas cautelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales,

administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos u otros de

diferente naturaleza; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) para

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO ALGUNO PARA EL USUARIO

PEDRO LEON CABARCAS SANTOYA
NOTARIO 25 (E)

25 JUL 2002

4539
OCT 23

LUZ MERY CORREA
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaría 3ª de Cali

que en todos los asuntos arriba determinados, , tanto en los términos señalados por los artículos 42 y complementarios de la Decisión 486 de la Comunidad Andina como del artículo 70 del C.P.C pueda sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos y ceder a título gratuito y/o oneroso, licenciar, inscribir contratos de cesión y de licencia, inscripción de prendas, levantamiento de prendas, inscribir derechos de retención y en general todos los asuntos que se deban tramitar ante la Superintendencia de Industria y Comercio.-----

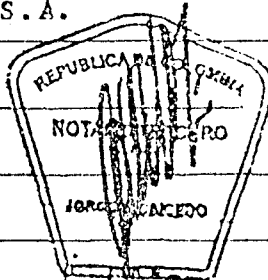
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.-----

Se agregan comprobantes. Derechos \$30.000.00 Decreto 1681 de Septiembre 16 de 1996. Reformado mediante Resolución No.5839 de Diciembre 27 del año 2.000 y Decreto 1326 de Julio 06 del año 2.001. Se corrió en la hoja número AA 3286877. ENMENDADO "OCTUBRE" VALE.

Juan m. Barberi

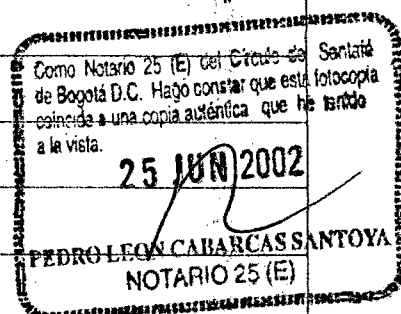
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

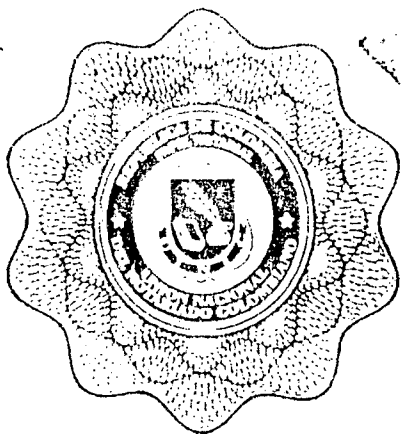
En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO





16558
B

AA 8567146

355

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.
ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 1 6 5 8
- - MIL SEISCIENTOS CINCUENTA Y OCHO - -
FECHA DE OTORGAMIENTO: CUATRO (4) DE
JULIO - - - - -

DEL AÑO DOS MIL DOS (2002). -----

ACTO: -----

1.- PODER ESPECIAL.-----

OTORGADO POR: LAFRANCOL S.A., con Nit. No. - - -
890.301.463-8 - - - - -

a favor de: JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, con C.C.No.
79.152.473 de Usaquén - Bogotá.-----

DIANA BEATRIZ LOPEZ

NOTARIA TREINTA Y TRES (33) DE BOGOTA D.C.

EN LA CIUDAD DE BOGOTA, DISTRITO CAPITAL,
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA, REPUBLICA DE COLOMBIA,
ANTE MI, DIANA BEATRIZ LOPEZ, - - - - -

NOTARIA TREINTA Y TRES (33) - - - - -

DE ESTE CIRCULO SE OTORGA LA ESCRITURA PUBLICA QUE
SE CONSIGNA EN LOS SIGUIENTES TERMINOS:-----

COMPARECIO: JUAN MARIA RENDON, mayor de edad,
vecino de Bogotá, D.C, identificado con la cédula de
ciudadanía número 17.125.100 - - -

Expedida en Bogotá - - - - -
Y manifestó:-----

PRIMERO: Que obra en su carácter de Representante
Legal de en nombre y representación de LAFRANCOL
S.A, sociedad comercial organizada y existente
conforme a las leyes colombianas, con domicilio y
sede principal en Cali - Valle, constituida mediante
escritura pública número

Como Notario 26 (E) del Circuito de Bogotá de Bogotá D.C. Hago constar que esta fotocopia coincide a una copia auténtica que he tenido a la Vista.
23 JUL 2002
PEDRO LEON CAMAROS SANTOYA
NOTARIO

De la Notaría

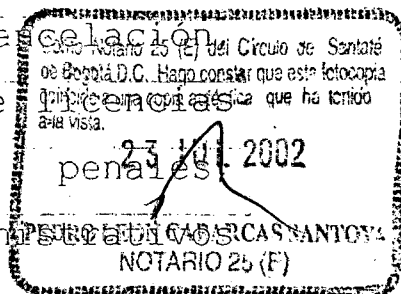
De fecha

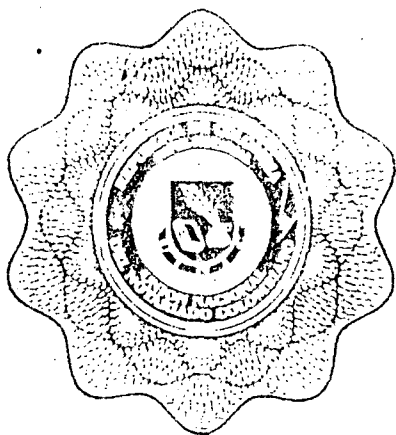
Reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado expedido por la Cámara de Comercio de Cali - Valle.-----

SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE a **JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR**, mayor de edad, vecino de Bogotá, D.C, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.152.473 de Usaquén, abogado en ejercicio, portador de la T.P.No. 446 55 del C.S. de la J., domiciliado en Bogotá, D.C, República de Colombia, con dirección en la carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, de la misma ciudad, como su representante con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección los derechos de propiedad industrial y de libre competencia de Lafrancol S.A., a cuyo efecto lo autorizo, par que nos represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerza o no jurisdicción, especialmente ante las el orden administrativo, contencioso, administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos:-----

a.- Obtención, formulación de observaciones y oposición a patentes de invención, modelos y dibujos industriales y el registro de licencias de uso de esos derechos.-----

b.- Las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos u otros de diferente naturaleza, acciones y procesos que



12
10553
AA 8567152

promueva Lafrancol S.A., o se
promuevan contra esta y.-----

c.- Para que en todos los asuntos
arriba determinados, tanto en
los términos señalados por los
artículos 42 y complementarios

de la decisión 486 de la Comunidad Andina como del
artículo 70 del C.P.C. pueda sustituir este
mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y
ratificar los actos de agentes oficiosos y ceder a
título gratuito y/o oneroso, licenciar, inscribir
contratos de cesión y de licencia, inscripción de
prendas, levantamiento de prendas, inscribir
derechos de retención y en general todos los asuntos
que se deban tramitar ante la Superintendencia de
Industria y Comercio.-----

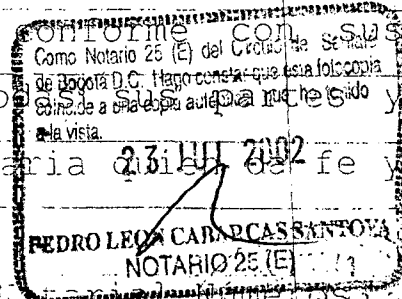
Manifestamos que de la veracidad de las
declaraciones del contenido y autenticidad de los
documentos anexos en éste instrumento público sólo
respondemos los comparecientes.-

HASTA AQUI LA MINUTA PRESENTADA

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: Leído el presente
instrumento Público por los comparecientes y
advertidos de la formalidad de su contenido, dentro
del término legal, lo hallaron conforme con sus
intenciones y lo aprobaron en todo. Si sus
firmaron junto con la Suscrita Notaria quien de fe y
lo autoriza. -----

Se utilizaron las hojas de papel Notarial Números,

AA 8567146, 8567152.



DERECHOS NOTARIALES: \$ 49.600.00

RESOLUCION No. 4188 del 28 de Diciembre del 2001

JUAN MARIA RENDON

C.C. No. 17.125.100 de Bogotá

LAFRANCOL S.A.

Nit. No. 890.301.463-8

TEL: 622-04-66.

ACEPTO :

JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No. 79.152.473

TEL: 621-2631

DIANA BEATRIZ LOPEZ
DIANA BEATRIZ LOPEZ

NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.

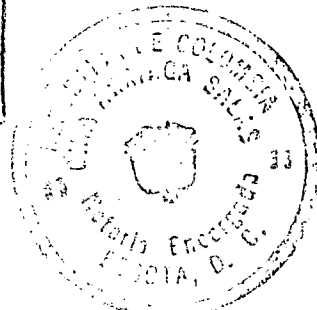
n.c.a.

Es segunda COPIA (FOTOCOPIA)
tomada de su original que se expide conforme al
Artículo 79 del Decreto 960 de 1970 en 06
hojas útiles con destino a Jose Luis Reyes Villamizar
Dcto. 1772/79
05 JUL 2002

Como Notario 25 (E) del Circulo de Santaró de Bogotá D.C. Hago constar que esta fotocopia corresponde a una copia auténtica que he tenido a la vista.

23 JUL 2002

PEDRO LEON CARACAS SANTOJA
NOTARIO 25 (E)



Qui Cumme

13

159148

357

EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRA JUNTA DIRECTIVA DE LA CAMARA DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 8861339

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 23 DE MAYO DE 2,002 HORA: 15:50:09 PAGINA 1
0036226328

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE CALI

C E R T I F I C A :

NOMBRE:
TECNOQUIMICAS S A

AFILIADO

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL: CL. 23 No. 7 39

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: CL. 23 No. 7 39

CIUDAD: CALI

MATRICULA NRO: 007049-04

C E R T I F I C A :

NIT No. 890,300,466 -5

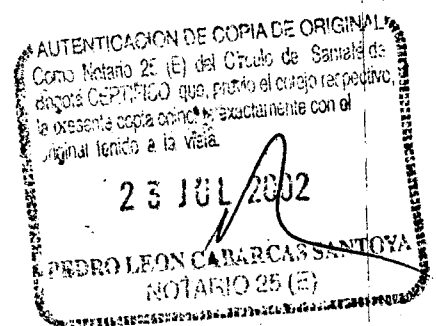
C E R T I F I C A :

CONSTITUCION: POR ESCRITURA NRO. 2670 DEL 12 DE JUNIO DEL AÑO 1957, NOTARIA SEGUNDA CALI
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 01 DE JULIO DEL AÑO 1957 BAJO EL NRO. 16627 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD DENOMINADA:
COMPANIAS TECNOQUIMICAS LIMITADA

C E R T I F I C A :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NRO. 8438 DEL 30 DE DICIEMBRE DEL AÑO 1970, NOTARIA SEGUNDA CALI
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 07 DE ENERO DEL AÑO 1971 BAJO EL NRO. 42260 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD SE TRANSFORMO DE LIMITADA----- EN COMANDITA POR ACCIONES -----
BAJO EL NOMBRE DE:
COMPANIAS TECNOQUIMICAS LIMITADA COMANDITA POR ACCIONES (SIC)

C E R T I F I C A :



LA INFORMACION

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA:15:50:09

PAGINA 2
0036226328

QUE POR LA ESCRITURA NRO. 2139 DEL 21
DE ABRIL DEL AÑO 1972, NOTARIA SEGUNDA CALI
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 26 DE ABRIL DEL AÑO
1972 BAJO EL NRO. 00794 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU
NOMBRE DE:
COMPANIAS TECNOQUIMICAS LIMITADA COMANDITA POR ACCIONES
(SIC)
POR EL DE:
TECNOQUIMICAS LIMITADA & CIA S.C.A.

C E R T I F I C A :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NRO. 3255 DEL 30 DE AGOSTO
DEL AÑO 1983 , NOTARIA DECIMA DE CALI
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 31 DE AGOSTO DEL AÑO
1983 BAJO EL NRO. 62343 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD SE TRANS-
FORMO DE COMANDITA POR ACCIONES EN ANONIMA-----
BAJO EL NOMBRE DE:
TECNOQUIMICAS S A

C E R T I F I C A :

REFORMAS:

ESCRITURA No.	FECHA	NOTARIA	FECHA	No. INS	LIBRO
4075	05-09-1957	02 CALI	27-09-1957	16922	
5718	28-11-1957	02 CALI	30-12-1957	17242	
5507	31-12-1957	01 CALI	13-03-1958	17529	
3124	16-07-1958	01 CALI	17-10-1958	18365	
3325	29-07-1958	01 CALI	17-10-1958	18366	
5726	17-12-1958	01 CALI	12-05-1959	19258	
2374	12-05-1959	01 CALI	03-06-1959	19368	
2793	20-06-1961	01 CALI	07-07-1961	22616	
2794	20-06-1961	01 CALI	07-07-1961	22617	
6365	30-12-1961	01 CALI	23-01-1962	23489	
1383	21-03-1962	01 CALI	28-03-1962	23850	
3396	28-05-1963	01 CALI	11-06-1963	26016	
8853	30-12-1963	01 CALI	23-01-1964	27107	
5718	28-11-1957	02 CALI	10-02-1964	27181	
2743	29-04-1964	01 CALI	06-05-1964	27681	
2744	29-04-1964	01 CALI	06-05-1964	27682	
7057	21-10-1964	01 CALI	22-10-1964	28591	
1693	26-04-1965	01 CALI	28-04-1965	29569	
1799	10-05-1966	01 CALI	11-05-1966	31623	
2498	18-11-1966	04 CALI	25-11-1966	32757	
2792	27-12-1966	04 CALI	05-01-1967	33009	
2209	25-09-1967	04 CALI	04-10-1967	34591	
6933	20-12-1967	02 CALI	28-12-1967	35082	
6363	14-11-1968	02 CALI	26-11-1968	37141	
7711	31-12-1968	02 CALI	04-02-1969	37615	
5597	30-09-1969	02 CALI	18-10-1969	39341	
5211	27-08-1970	02 CALI	04-09-1970	41379	
6576	07-10-1971	02 CALI	14-10-1971	44154	
7286	08-11-1971	02 CALI	10-11-1971	44367	
8042	03-12-1971	02 CALI	21-12-1971	44716	

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 3

0036226328

6209	05-10-1973	02	CALI	15-10-1973	05505	IX
8741	31-12-1973	02	CALI	08-03-1974	07636	IX
9270	31-12-1974	02	CALI	31-01-1975	11772	IX
9504	31-12-1974	02	CALI	04-04-1975	12441	IX
7566	05-12-1975	02	CALI	09-01-1976	15581	IX
2671	09-05-1980	02	CALI	22-10-1980	41529	IX
779	10-03-1982	10	CALI	03-08-1982	54655	IX
4324	10-11-1982	10	CALI	30-06-1983	61172	IX
1269	18-03-1986	10	CALI	01-04-1986	83730	IX
5089	24-09-1986	10	CALI	29-09-1986	87933	IX
7064	04-11-1987	10	CALI	19-11-1987	02552	IX
7065	04-11-1987	10	CALI	19-11-1987	02553	IX
5929	14-07-1989	10	CALI	26-07-1989	20225	IX
8569	29-09-1989	10	CALI	02-10-1989	22250	IX
10571	04-12-1992	10	CALI	15-12-1992	60929	IX
10249	18-12-1995	10	CALI	20-12-1995	10214	IX
2359	22-05-1997	03	CALI	27-05-1997	03813	IX
2624	30-06-2000	03	CALI	07-07-2000	04740	IX
3814	15-09-2000	03	CALI	18-09-2000	06381	IX

C E R T I F I C A :

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA Y SU DURACION ES
HASTA EL 01 DE ENERO DEL AÑO 2057

C E R T I F I C A :

OBJETO SOCIAL. LA SOCIEDAD TIENE POR OBJETO: A) LA FABRICACION, EL ENVASADO, LA IMPORTACION, LA EXPORTACION, LA VENTA Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS Y ALIMENTOS NATURALES Y/O PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR DE CUALQUIER NATURALEZA Y SERVICIOS EN GENERAL. B) INVERTIR EN SOCIEDADES O EMPRESAS DE CUALQUIER NATURALEZA O ESPECIE DE LA SOCIEDAD MERCANTIL, NACIONAL O EXTRANJERA, QUE TENGAN COMO ACTIVIDAD O NEGOCIO PROPIO DE SU OBJETO LA FABRICACION, DISTRIBUCION Y COMERCIO EN GENERAL DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS, ALIMENTOS NATURALES Y/O PROCESADOS, PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR, SERVICIOS EN GENERAL O LA EXPLOTACION DE ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO DEDICADOS A DICHO GIRO. C) ADQUIRIR ACCIONES, CUOTAS SOCIALES, BONOS CEDULAS, TITULOS U OTROS VALORES EN COMPANIAS DE CUALQUIER NATURALEZA O TIPO LEGAL, DEDICADAS A LA EXPLOTACION DE CUALQUIER ACTIVIDAD ECONOMICA LICITA Y ENAJENARLAS. D) LA EXPLOTACION DEL NEGOCIO DE LA PUBLICIDAD Y EL ESTABLECIMIENTO DE OFICINAS DEDICADAS A ESTE NEGOCIO O A LA CREACION DE ORGANOS DE PUBLICIDAD HABLADOS O ESCRITOS. E) GARANTIZAR LAS OBLIGACIONES PROPIAS DE LOS ACCIONISTAS O DE TERCEROS. EN DESARROLLO DEL OBJETO SOCIAL PODRA OBTENER PRIVILEGIOS INDUSTRIALES, CONCESIONES, PATENTES DE INVENCION, DE MEJORAS O PROCEDIMIENTOS, MARCAS DE FABRICA O DE COMERCIO, YA SEA EN NOMBRE PROPIO O DE TERCEROS, OTORGAR A TERCEROS, DENTRO O FUERA DEL PAIS CONCESIONES O USOS DE

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

0036226328

EXPLOTACION SOBRE ESTOS DERECHOS, EJECUTAR TODA CLASE DE CONTRATOS DE COMPRAVENTA, DISTRIBUCION DE MATERIAS PRIMAS, DE PRODUCTOS SEMIELABORADOS O ELABORADOS EN EL MERCADO INTERNO O EN EL EXTERIOR Y EN GENERAL, LA CELEBRACION DE TODO ACTO O CONTRATO SOBRE BIENES MUEBLES O INMUEBLES DE COMERCIO, INDUSTRIALES O DE OTRA INDOLE QUE SE REFIERAN DIRECTAMENTE A LAS ACTIVIDADES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD.

C E R T I F I C A :

ORGANOS DE DIRECCION Y ADMINISTRACION. PARA LOS FINES DE SU DIRECCION, ADMINISTRACION Y REPRESENTACION, LA SOCIEDAD TIENE LOS SIGUIENTES ORGANOS: A) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. B) JUNTA DIRECTIVA. C) PRESIDENTE EJECUTIVO. D) TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS. E) VICEPRESIDENCIAS ADMINISTRATIVAS.

LA DIRECCION DE LA SOCIEDAD CORRESPONDE, EN PRIMER TERMINO A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y EN SEGUNDO LUGAR, A LA JUNTA DIRECTIVA COMO DELEGADA DE AQUELLA.

LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES, ESTARAN A CARGO DEL PRESIDENTE EJECUTIVO Y DE LOS TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS.

FUNCIONES DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. ENTRE OTRAS LAS SIGUIENTES: 1) ACORDAR LA FUSION DE LA SOCIEDAD, SU TRANSFORMACION, LA ENAJENACION O EL ARRENDAMIENTO DE LA EMPRESA SOCIAL, LA DISOLUCION O LA PRORROGA Y CUALQUIER REFORMA, AMPLIACION MODIFICACION DEL CONTRATO SOCIAL. 9) AUTORIZAR LA ADQUISICION DE ACCIONES PROPIAS, CON SUJECION A LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS POR LA LEY. 10) ADOPTAR EN GENERAL, TODAS LAS MEDIDAS QUE RECLAMEN EL CUMPLIMIENTO DE LOS ESTATUTOS O EL INTERES DE LA SOCIEDAD.

EN LA JUNTA DIRECTIVA SE ENTIENDE DELEGADO EL MAS AMPLIO MANDATO PARA ADMINISTRAR LA SOCIEDAD Y POR CONSIGUIENTE, TENDRA ATRIBUCIONES SUFICIENTES PARA ORDENAR QUE SE EJECUTE O CELEBRE CUALQUIER ACTO O CONTRATO COMPRENDIDO DENTRO DEL OBJETO SOCIAL Y PARA ADOPTAR LAS DETERMINACIONES NECESARIAS EN ORDEN A QUE LA SOCIEDAD CUMPLA SUS FINES Y DE MANERA ESPECIAL, TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES ENTRE OTRAS: C) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE AL PRESIDENTE EJECUTIVO, A LOS VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS Y A LOS VICEPRESIDENTES ADMINISTRATIVOS. E) DISPONER EL ESTABLECIMIENTO O LA CLAUSURA DE SUCURSALES O AGENCIAS, DENTRO O FUERA DEL DOMICILIO SOCIAL. F) FIJAR LAS POLITICAS DE LA SOCIEDAD EN LOS DIFERENTES ORDENES DE SU ACTIVIDAD, ESPECIALMENTE EN MATERIA FINANCIERA, ECONOMICA Y LABORAL; APROBAR PLANES DE INVERSION Y DE PRODUCCION; DECIDIR SOBRE NUEVAS LINEAS DE PRODUCCION Y VENTA, ESTABLECER NORMAS GENERALES EN MATERIA DE PRECIOS Y DE VENTAS DE LOS PRODUCTOS ELABORADOS POR LA SOCIEDAD O DE LOS MATERIALES Y DEMAS ELEMENTOS EN QUE ELLA NEGOCIE Y DICTAR NORMAS Y REGLAMENTOS PARA LA ORGANIZACION Y EL FUNCIONAMIENTO DE TODAS LAS DEPENDENCIAS DE LA SOCIEDAD.

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 6

0036226328

PROMOVER O COADYUVAR ACCIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O CONTENCIOSAS ADMINISTRATIVAS EN QUE LA COMPAÑIA TENGA INTERÉS E INTERPONER TODOS LOS RECURSOS QUE SEAN PROCEDENTES CONFORME A LA LEY; DESISTIR DE LAS ACCIONES O RECURSOS QUE INTERPONGAN; NOVAR OBLIGACIONES O CREDITOS; DAR O RECIBIR BIENES EN PAGO; CONSTITUIR APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES, DELEGARLES FACULTADES REVOCAR MANDATOS Y SUSTITUCIONES.

PARAGRAFO: LOS REPRESENTANTES LEGALES DE LA SOCIEDAD TIENEN AMPLIAS FACULTADES, SIN NINGUNA LIMITACION Y SIN REQUERIR AUTORIZACION PREVIA DE LA JUNTA DIRECTIVA, PARA ACTUAR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD EN LICITACIONES PUBLICAS, PRIVADAS O CUALQUIER OTRA MODALIDAD DE CONTRATACION, PRESENTAR PROPUESTAS, ACEPTAR ADJUDICACIONES Y CONTRATAR SIN LIMITACION DE CUANTIA ALGUNA ANTE LAS ENTIDADES PUBLICAS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA, BIEN SEAN ELLAS DEL ORDEN NACIONAL, DISTRITAL, DEPARTAMENTAL O MUNICIPAL.

C E R T I F I C A :

NOMBRAMIENTOS:

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 393

FECHA: 1993/01/20

ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA

FECHA INSCRIPCION: 1993/01/26

NRO. 62203

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA

C.C. 14,445,880

PRESIDENTE EJECUTIVO

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

C.C. 14,949,561

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

JUAN B. DE LOS RIOS GUTIERREZ

C.C. 17,108,621

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

EMILIO SARDI APARICIO

C.C. 14,434,582

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 38

FECHA: 1992/02/03

ORIGEN: ASAMBLEA EXTRAORDINARIA DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1992/06/05

NRO. 54016

LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 52

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 5
0036226328

G) DETERMINAR LA APLICACION QUE DEBA DARSE A LAS UTILIDADES QUE, CON EL CARACTER DE RESERVAS DE INVERSION, HAYAN SIDO APROPIADAS POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. H) AUTORIZAR PREVIAMENTE LAS OPERACIONES QUE TENGAN POR OBJETO: 1) ADQUIRIR, HIPOTECAR Y EN CUALQUIER OTRA FORMA GRAVAR O LIMITAR EL DOMINIO DE BIENES RAICES CUYA CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE; 2) CONSTITUIR PRENDA SOBRE BIENES SOCIALES O DARLOS EN ANTICRESIS PARA ACTOS O CONTRATOS CUYA CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE; 3) HACER INVERSIONES EN BIENES DE CAPITAL O EFECTUAR REPARACIONES O MEJORAS DE LOS MISMOS, CUANDO UNAS U OTRAS IMPLIQUEN, EN CADA CASO, COSTOS O DESEMBOLSOS EN CUANTIA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA LEGAL; 4) AUTORIZAR LOS CONTRATOS DE MUTUO QUE PUEDAN CELEBRAR LA SOCIEDAD LOS REPRESENTANTES LEGALES CUANDO SU CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA LEGAL COLOMBIANA O A US\$300.000.00 L) AUTORIZAR AL REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SOLICITE, LLEGADO EL CASO, QUE SE ADMITA A LA COMPANIA A LA CELEBRACION DE CONCORDATO PREVENTIVO CON SUS ACREEDORES. M) SERVIR DE ORGANO CONSULTIVO Y ASESOR DE LOS REPRESENTANTES DE LA COMPANIA.

LA ADMINISTRACION INMEDIATA DE LA COMPANIA, SU REPRESENTACION LEGAL Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTARAN A CARGO DEL PRESIDENTE EJECUTIVO Y DE LOS TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS, DESIGNADOS POR LA JUNTA DIRECTIVA PARA PERIODOS DE UN AÑO, REELEGIBLES INDEFINIDAMENTE Y REMOVIBLES LIBREMENTE POR ELLA EN CUALQUIER TIEMPO, QUIENES COMO REPRESENTANTES LEGALES PODRAN ACTUAR CONJUNTA O SEPARADAMENTE CON IGUALDAD DE FUNCIONES Y CALIDADES. TODOS LOS EMPLEADOS DE LA COMPANIA CON EXCEPCION DE LOS DESIGNADOS POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS Y LOS DEPENDIENTES DEL REVISOR FISCAL, SI LOS HUBIERE, ESTARAN SOMETIDOS EN EL DESEMPEÑO DE SUS CARGOS A LOS REPRESENTANTES LEGALES.

LOS REPRESENTANTES LEGALES SON MANDATARIOS CON REPRESENTACION INVESTIDOS DE FUNCIONES EJECUTIVAS Y ADMINISTRATIVAS Y COMO TALES TIENEN A SU CARGO LA REPRESENTACION LEGAL DE LA COMPANIA, LA GESTION COMERCIAL Y FINANCIERA, LA RESPONSABILIDAD DE LA ACCION ADMINISTRATIVA, LA COORDINACION Y LA SUPERVISION GENERAL DE LA EMPRESA, LAS CUALES CUMPLIRAN CON ARREGLO A LAS NORMAS DE LOS ESTATUTOS Y A LAS DISPOSICIONES LEGALES Y CON SUJECCION A LAS ORDENES E INSTRUCCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA.

COMO REPRESENTANTES LEGALES DE LA COMPANIA EN JUICIO Y FUERA DE JUICIO, LOS REPRESENTANTES TIENEN FACULTADES PARA EJECUTAR O CELEBRAR SIN OTRAS LIMITACIONES QUE LAS ESTABLECIDAS EN LOS ESTATUTOS EN CUANTO SE TRATE DE OPERACIONES QUE DERAN SER PREVIAMENTE AUTORIZADAS POR LA JUNTA DIRECTIVA O POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS, TODOS LOS ACTOS O CONTRATOS COMPRENDIDOS DENTRO DEL OBJETO SOCIAL O QUE TENGAN CARACTER SIMPLEMENTE PREPARATORIO, ACCESORIO O COMPLEMENTARIO PARA LA REALIZACION DE LOS FINES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD Y LOS QUE SE RELACIONAN DIRECTAMENTE CON LA EXISTENCIA Y EL FUNCIONAMIENTO DE LA MISMA. LOS REPRESENTANTES QUEDAN INVESTIDOS DE PODERES ESPECIALES PARA TRANSIGIR, ARBITRAR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES;

363

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

FECHA: 1999/03/26

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1999/05/10 NRO. 03193

LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 54

FECHA: 2000/03/31

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 2000/05/24 NRO. 03622

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

SUPLENTES

FRANCISCO JOSE BARBERI O.

C.C. 14,445,880

GUSTAVO SANCHEZ L.

C.C. 16,625,960

JUAN MANUEL BARBERI O.

C.C. 14,949,561

VICTOR ROSA G.

C.C. 6,811,102

JUAN B. DE LOS RIOS G.

C.C. 17,108,621

CARLOS ALBERTO JIMENEZ

C.C. 16,702,695

EMILIO SARDI A.

C.C. 14,434,582

ERNESTO TRUJILLO PEREZ

C.C. 14,984,104

DIEGO QUIJANO REISSNER

C.C. 16,615,708

ANA MARIA ALVAREZ

C.C. 31,170,896

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 54

FECHA: 2000/03/31

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 2000/05/03 NRO. 02989

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

ARTHUR ANDERSEN & CIA. LTDA

NIT. 860,039,453

REVISOR FISCAL

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: DCTO. PRIVADO

NRO: S/N

FECHA: 2000/04/27

FECHA INSCRIPCION: 2000/05/03 NRO. 02990

LIBRO: 09

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

PAGINA 8
0036226328

FECHA: 23 DE MAYO DE 2,002 HORA: 15:50:09

LA FIRMA ARTHUR ANDERSEN & CIA. LTDA
NOMBRO A:JUAN CARLOS GUTIERREZ GONZALEZ
C.C. 16,737,040
REVISOR FISCAL PRINCIPAL

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: DCTO. PRIVADO NRO: S/N
FECHA: 2001/09/03
FECHA INSCRIPCION: 2001/10/25 NRO. 06933 LIBRO: 09LA FIRMA ARTHUR ANDERSEN & CIA. LTDA
NOMBRO A:GLORIA CRISTINA BLANCO GIRALDO
C.C. 66,827,344
REVISOR FISCAL SUPLENTE

C E R T I F I C A :

QUE EL 25 DE JULIO DEL AÑO 1996 BAJO EL NRO. 00144 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 5235 DEL 19 DE JULIO DEL AÑO 1996, NOTARIA DECIMA DE CALI

MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A CARLOS ALBERTO QUINTERO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO 14.440.778 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA, EL REPRESENTANTE EN LOS SIGUIENTES ACTOS: A) PRESENTAR EN LA ADMINISTRACION DE IMPUESTOS Y ADUANAS NACIONALES O DEL ORGANISMO QUE HAGA SUS VECES Y FIRMAR EN REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, LAS DECLARACIONES DEL IMPUESTO SOBRE LA RENTA Y COMPLEMENTARIOS QUE CORRESPONDA A LA SOCIEDAD, Y TODAS LAS DEMAS DECLARACIONES QUE LA SOCIEDAD DEBA PRESENTAR ANTE DICHA ENTIDAD, TALES COMO LA DE VENTAS, RETENCION EN LA FUENTE, TIMBRE Y CUALESQUIER OTRA DECLARACION QUE POR LEY LA SOCIEDAD ESTE OBLIGADA A PRESENTAR.

B) PARA PRESENTAR Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A., COMO DECLARANTE DEL IMPUESTO DE INDUSTRIA Y COMERCIO Y EL COMPLEMENTARIO DE AVISOS Y TABLEROS EN LOS MUNICIPIOS EN QUE LA SOCIEDAD ESTE OBLIGADA AL PAGO DE LOS CITADOS IMPUESTOS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE LOS MENCIONADOS TRIBUTOS. C) PARA PRESENTAR Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A. COMO DECLARANTE DEL IMPUESTO PREDIAL Y COMPLEMENTARIOS EN LOS MUNICIPIOS DONDE TENGA BIENES INMUEBLES, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DEL CITADO IMPUESTO. D)

365

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 9
0036226328

PARA DAR RESPUESTA A LOS REQUERIMIENTOS ORDINARIOS Y A LAS SOLICITUDES DE INFORMACION EN RELACION CON LOS IMPUESTOS ADMINISTRADOS POR LA DIRECCION DE IMPUESTOS Y ADUANAS NACIONALES Y POR LAS DEPENDENCIAS MUNICIPALES QUE ADMINISTREN LOS IMPUESTOS DE CARACTER TERRITORIAL. E) Y EN GENERAL, PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIME CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO LA SOCIEDAD QUEDE SIN REPRESENTACION EN LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LAS FACULTADES OTORGADAS.

C E R T I F I C A :

QUE EL 02 DE AGOSTO DEL AÑO 1999 BAJO EL NRO. 00323 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 2719 DEL 15 DE JULIO DEL AÑO 1999, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A SAMUEL GOMEZ UPEGUI, MAYOR DE EDAD, VECINO DE CALI, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 16.633.490, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DEL OCCIDENTE COLOMBIANO DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN CALI, UBICADO EN LA CALLE 23 NRO. 4-66, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO O POLICIVO, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES DE CARACTER LABORAL, CIVIL, COMERCIAL Y POLICIVO, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESA FACULTAD PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRAPROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 4) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 5) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 10

0036226328

POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

QUE EL 05 DE OCTUBRE DEL AÑO 1999 BAJO EL NRO. 00350 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 3703 DEL 17 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 1999, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE AL SENOR A PIO CLAUDIO GUTIERREZ ROTERO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE MEDELLIN, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 8.238.529 DE MEDELLIN, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL DE ANTIOQUIA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN MEDELLIN, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES:

1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO O POLICIVO YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES DE CARACTER LABORAL, CIVIL, COMERCIAL Y POLICIVO, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE.

PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRAPROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 4) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

0036226328

367

TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 5) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTO INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

QUE EL 06 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2001 BAJO EL NRO. 00213 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 2873 DEL 10 DE JULIO DEL AÑO 2001, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A MARIA TERESA CANON DE GUZMAN, IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 31.238.104 DE CALI, CARLOS ARTURO PENA NIETO IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 19.483.439 DE BOGOTA Y ANGELA MARIA CORREA CARDONA IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No.66.835.555 DE CALI, LA PRIMERA COMO PRINCIPAL Y EL SEGUNDO COMO PRIMER SUPLENTE Y LA TERCERA COMO SEGUNDA SUPLENTE, PARA QUE REPRESENTEN A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS ASUNTOS CAMBIARIOS, CON FACULTAD PARA FIRMAR DECLARACIONES DE CAMBIOS SEA POR CREDITOS EN MONEDA EXTRANJERA, POR MOVIMIENTOS DE LAS CUENTAS CORRIENTES DE COMPENSACION, IMPORTACIONES DE BIENES Y SERVICIOS, TRANSFERENCIAS Y OTROS CONCEPTOS, REGISTRO DE PRESTAMO EN MONEDA EXTRANJERA OTORGADOS A LA EMPRESA EN SU CONDICION DE RESIDENTE Y TODOS AQUELLOS DOCUMENTOS O DECLARACIONES QUE DEBAN HACERSE ANTE EL BANCO DE LA REPUBLICA U OTRAS ENTIDADES GUBERNAMENTALES RESPECTO DE OPERACIONES EN EL MERCADO CAMBIARIO. LOS APODERADOS SUSCRIBIRAN TODOS LOS DOCUMENTOS Y REALIZAR TODOS LOS ACTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A. ANTE LAS AUTORIDADES CAMBIARIAS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS ADMINISTRATIVOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE DICHA ACTIVIDAD Y EN GENERAL PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA A NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIMEN CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y CUMPLIMIENTO DE OBLIGACIONES DE CARACTER CAMBIARIO Y EN LOS ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 12

0036226328

PODER. LOS APODERADOS SE CENIRAN RIGUROSAMENTE A LOS TERMINOS EXPRESADOS EN ESTE MANDATO QUE SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO Y CUALQUIER NOTIFICACION O REVOCATORIA SE HARA EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PUBLICA.

C E R T I F I C A :

QUE EL 13 DE FEBRERO DEL AÑO 2002 BAJO EL NRO. 00298 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 307 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A JORGE ROBERTO OBANDO RODRIGUEZ, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 14.960.183 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA: 1o.) PROMUEVA O DESISTA DE ACCIONES ANTE CORPORACIONES, ENTIDADES O FUNCIONARIOS DEL ORDEN JUDICIAL O GUBERNATIVO, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES O ACTOS SIMPLES, DILIGENCIAS O GESTIONES EN QUE TECNOQUIMICAS S.A. TENGA INTERES COMO ACTOR, DEMANDANDO O TERCERO INTERVINIENTE EN RELACION CON LOS ASUNTOS DE CARACTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, EN QUE LA EMPRESA SEA PARTE ACTIVA O PASIVA, CON CAPACIDAD PARA NOTIFICARSE Y CONTESTAR Y HACERSE PARTE DE ELLOS EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. 2o.) SUSCRIBA Y DE POR TERMINADO LOS CONTRATOS DE TRABAJO DEL PERSONAL VINCULADO A LA EMPRESA. 3o.) CONSTITUYA APODERADOS EN DESARROLLO DE ESTA REPRESENTACION LABORAL, REVOQUE Y SUSTITUYA DICHOS PODERES CUANDO LO ESTIME PROCEDENTE. 4o.) TRANSIGA, CONCILIE, DESISTA Y COMPROMETA A LA EMPRESA EN TODOS LOS TRAMITES ADMINISTRATIVOS Y PROCESOS JUDICIALES, DE CARACTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA EN LOS QUE LA EMPRESA SEA PARTE DEMANDANTE, DEMANDADA O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO. LA FACULTAD PARA TRANSIGIR O CONCILIAR SE LIMITA A LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS LEGALES MENSUALES. 5o.) OTORGUE PODERES Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES JUDICIALES DE CARACTER CIVIL, COMERCIAL Y PENAL TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LOS CREDITOS A FAVOR DE LA SOCIEDAD, BIEN SEA REPRESENTADOS EN FACTURAS, CHEQUES, TITULOS VALORES O CUALQUIER OTRO DOCUMENTO REPRESENTATIVO DE CREDITO, HASTA POR SUMA EQUIVALENTE A QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION QUE PROGRAMEN LOS JUZGADOS CIVILES MUNICIPALES Y DEL CIRCUITO, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD HASTA POR LA CUANTIA INDICADA. 6o.) REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A. DENTRO DE LOS TRAMITES DE CONCORDATOS, PROCESOS DE REESTRUCTURACION ECONOMICA PREVISTO EN LA LEY 550 DE 1999 Y LAS NORMAS QUE LA ADICIONEN O MODIFIQUEN Y LIQUIDACIONES OBLIGATORIAS QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE ACREEDORES O ANTE LOS JUZGADOS CIVILES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR,

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

0036226328

CONCILIAR O COMPROMETER, NOMBRAR APODERADOS, PRESENTAR LOS CREDITOS, APORTAR LAS PRUEBAS QUE ESTIME NECESARIAS, ASISTIR A LAS AUDIENCIAS PRELIMINARES Y DEFINITIVAS, ACORDAR FORMULAS DE PAGO, RECIBIR Y EN GENERAL PARA EJERCER TODAS AQUELLAS GESTIONES NECESARIAS PARA OBTENER EL RECONOCIMIENTO Y PAGO DE LOS CREDITOS PRESENTADOS. LAS FACULTADES AQUI ESTABLECIDAS ESTAN LIMITADAS PARA LOS CREDITOS HASTA POR CUANTIA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. PARAGRAFO. IGUALMENTE QUEDA FACULTADO PARA ACEPTAR Y REPRESENTAR A TECNOQUIMICAS CUANDO LA EMPRESA SEA NOMBRADA EN JUNTA DE ACREEDORES O EN ORGANOS EQUIVALENTES O SIMILARES, EN LOS PROCESOS QUE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES. 7o.) REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A. EN LOS PROCEDIMIENTOS DE CONCILIACION QUE LOS DEUDORES DE LA SOCIEDAD CONVOQUEN ANTE LAS ENTIDADES FACULTADAS PARA ELLO CON EL FIN OBTENER UN ACUERDO EN EL PAGO DE LAS ACREENCIAS, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER Y RECIBIR, FACULTADES QUE SE LIMITAN HASTA POR LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 8o.) REVISE LOS EXPEDIENTES DE LOS PROCESOS JUDICIALES DE CARACTER EJECUTIVO EN QUE LA SOCIEDAD SEA PARTE DEMANDANTE, EN TODO EL TERRITORIO NACIONAL, PARA LA RECUPERACION DE SUS ACREENCIAS. 9o.) APRUEBE Y SUSCRIBA ACUERDOS PRIVADOS DE PAGO Y CONCILIACIONES DE OBLIGACIONES A FAVOR DE TECNOQUIMICAS POR LA VENTA DE SUS PRODUCTOS HASTA POR LA SUMA DE (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES.

C E R T I F I C A :

QUE EL 13 DE FEBRERO DEL AÑO 2002 BAJO EL NRO. 00300 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 309 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A DANIEL AMEZQUITA, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BARRANQUILLA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 8.681.962 DE BARRANQUILLA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL DE LA ZONA ATLANTICA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BARRANQUILLA, PARA EL EJERCICIO DE LA SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 14
0036226328

370

LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL PRIMERO. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VENTILE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 5) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO, EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

QUE EL 13 DE FEBRERO DEL AÑO 2002 BAJO EL NRO. 00301 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 310 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A CARLOS ORLANDO MUTIS, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BUCARAMANGA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No.

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 15

0036226328

371

91.200.418 DE BUCARAMANGA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL ORIENTE DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BUCARAMANGA, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO, Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL PRIMERO. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 5) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO, EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 16

0036226328

372

GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

QUE EL 04 DE MARZO DEL AÑO 2002 BAJO EL NRO. 00318 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 308 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A HERNANDO ANGULO MOYANO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BOGOTA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 19.322.139 DE BOGOTA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL CUNDINAMARCA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BOGOTA, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE.

PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 17
0036226328

373

LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL PRIMERO. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 5) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO, EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

CAPITAL:	NRO. DE ACCIONES	VALOR NOMINAL
AUTORIZADO		
\$27,200,000,000.00	54,400,000	\$500.00
SUSCRITO		
\$27,123,804,000.00	54,247,608	\$500.00
PAGADO		
\$27,123,804,000.00	54,247,608	\$500.00

C E R T I F I C A :

QUE EL 27 DE MARZO DE 2001 BAJO EL NRO.1979 DEL LIBRO IX, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO UN DOCUMENTO PRIVADO DE FECHA MARZO 21 DE 2001, EN LA CUAL CONSTA LA SITUACION DE CONTROL EJERCIDA POR LA SOCIEDAD TECNOQUIMICAS S.A.

MATRIZ: TECNOQUIMICAS S.A.
DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI.
NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE TECNOQUIMICAS CORRESPONDEN A LA PRODUCCION Y COMERCIALIZACION DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS, QUÍMICOS, MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, PANALES, PRODUCTOS VETERINARIO Y AGRÍCOLAS, ALIMENTOS, COSMÉTICOS Y DE TOCADOR Y PRODUCTOS DE ASEO PARA EL HOGAR.

SUBORDINADA: ADHESIVOS INTERNACIONALES S.A.-ADHINTER S.A.

FECHA: 23 DE MAYO DE 2,002 HORA:15:50:09

DOMICILIO: PALMIRA. VALLE DEL CAUCA
NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE ADHINTER S.A. SE DESARROLLAN EXCLUSIVAMENTE EN LA ZONA FRANCA DEL PACIFICO CORRESPONDEN A LA PRODUCCION Y COMERCIALIZACION EN EL MERCADO NACIONAL E INTERNACIONAL DE ADHESIVOS MEDICINALES TALES COMO CURAS, VENDITAS, ESPARADRAPOS, PARCHES, VENDAS; ADHESIVOS PARA USO EN OFICINA TALES COMO CINTAS, PEGANTES, PAPELES ADHESIVOS Y CINTAS ADHESIVAS PARA USO INDUSTRIAL.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUIMICAS S.A., TIENE SUSCRITAS EN LA SOCIEDAD ADHESIVOS INTERNACIONALES S.A. ADHINTER S.A., LA CANTIDAD DE DOS MILLONES CUATROCIENTOS TREINTA MIL (2.430.000) ACCIONES ORDINARIAS DE VALOR NOMINAL DE CIENTO PESOS (\$100.00) SOBRE UN TOTAL DE TRES MILLONES (3.000.000) DE ACCIONES ORDINARIAS SUSCRITAS QUE REPRESENTA UNA PARTICIPACION DIRECTA DEL 81% SOBRE EL TOTAL DEL CAPITAL SUSCRITO Y PAGADO DE LA SOCIEDAD.

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.007050-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
TECNOQUIMICAS
UBICADO EN LA:
CL. 23 No. 7 39
DE CALI
Y RENOV POR EL AÑO 2002.

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.311234-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
TECNOQUIMICAS
UBICADO EN LA:
CR. 7 No. 22 122
DE CALI
Y RENOV POR EL AÑO 2002.

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.311235-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
TECNOQUIMICAS
UBICADO EN LA:
CL. 23 No. 4 66
DE CALI
Y RENOV POR EL AÑO 2002.

C E R T I F I C A :

RENOVACION MATRICULA: QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 27 DE MARZO DE 2002.

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 19

0036226328

375

C E R T I F I C A :

QUE NO FIGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MODIFIQUEN TOTAL O PARCIALMENTE EL PRESENTE CERTIFICADO

LOS ACTOS DE REGISTRO QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE SU INSCRIPCION, SIEMPRE Y CUANDO, DENTRO DE DICHO TERMINO NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

C E R T I F I C A :

DADO EN CALI

A LOS 23 DIAS DEL MES DE MAYO

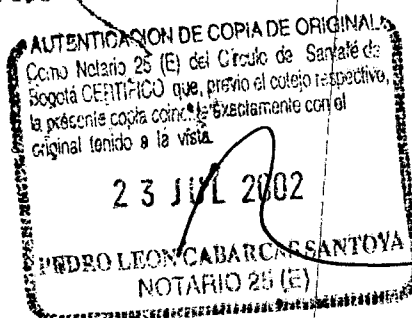
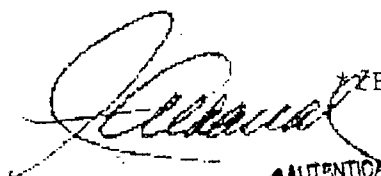
DE 2,002 HORA: 15:50:09

LA INFORMACION SUMINISTRADA EN LA PRESENTE CERTIFICACION, ES RESPONSABILIDAD EXCLUSIVA DE LA CAMARA DE ORIGEN.

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1.995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.

EL SECRETARIO

123456



249831

PAGINA 01

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

376

REPUBLICA DE COLOMBIA

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE CALI

C E R T I F I C A :

NOMBRE:

LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

AFILIADO

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL: CR. 1 No. 46 84

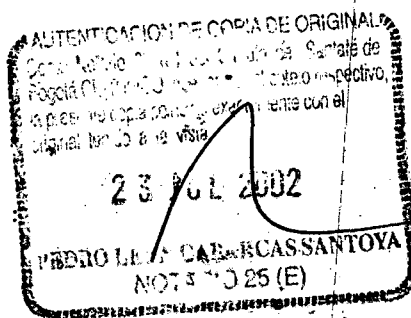
DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: CR. 1 No. 46 84

CIUDAD: CALI

MATRICULA NRO: 005233-04

C E R T I F I C A :

NIT No. 890,301,463 -8



C E R T I F I C A :

CONSTITUCION: POR ESCRITURA NRO. 1434 DEL 29 DE
SEPTIEMBRE DEL AÑO 1958, NOTARIA CUARTA DE CALI
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 02 DE OCTUBRE DEL AÑO
1958 BAJO EL NRO. 18319 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA
SOCIEDAD DENOMINADA:
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

C E R T I F I C A :

REFORMAS:

ESCRITURA No.	FECHA	NOTARIA	FECHA	No. INS	LIBRO
1104	30-06-1959	04 CALI	07-07-1959	19467	
2309	26-12-1959	04 CALI	29-12-1959	20089	
1725	24-07-1962	04 CALI	26-07-1962	24528	
1824	31-07-1963	04 CALI	14-08-1963	26360	
2422	25-10-1963	04 CALI	28-10-1963	26717	

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

1720	16-09-1964 04 CALI	22-09-1964 28406
101	31-01-1966 04 CALI	01-02-1966 31039
552	21-03-1968 04 CALI	01-04-1968 35711
4964	12-12-1972 04 CALI	16-01-1973 02975 IX
1956	30-05-1973 04 CALI	13-06-1973 04337 IX
4964	12-12-1972 04 CALI	28-11-1973 05994 IX
5579	12-11-1973 04 CALI	28-11-1973 05995 IX
4406	30-09-1974 04 CALI	28-11-1974 10887 IX
192	03-02-1978 04 CALI	14-02-1978 25355 IX
3479	07-09-1979 04 CALI	19-09-1979 34204 IX
4274	12-12-1984 09 CALI	19-12-1984 73088 IX
1155	21-05-1985 07 CALI	03-06-1985 76917 IX
1553	20-06-1986 07 CALI	08-07-1986 85997 IX
1458	09-06-1987 07 CALI	24-12-1987 03508 IX
7222	14-12-1988 03 CALI	19-12-1988 13847 IX
4530	04-09-1989 03 CALI	07-09-1989 21508 IX
3865	02-08-1990 03 CALI	13-08-1990 31708 IX
8305	13-12-1995 03 CALI	23-01-1996 00557 IX
4559	16-11-1999 03 CALI	26-11-1999 07911 IX

C E R T I F I C A :

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA Y SU DURACION ES HASTA EL 29 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2057

C E R T I F I C A :

OBJETO SOCIAL. SE OCUPA EN: A) FABRICACION, DISTRIBUCION Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPUBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUIMICOS, FARMACEUTICOS Y FISIOLOGICOS, REACTIVOS, ANTIBIOTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETETICOS, COLORANTES DE PERFUMERIA Y AFINES. B) LA REPRESENTACION DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. C) FABRICACION, IMPORTACION, DISTRIBUCION Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPOS DE PRODUCTOS VETERINARIOS. D) LA REALIZACION DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRA LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES RAICES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON HIPOTECA SOBRE LOS BIENES RAICES O CON PRENDA SOBRE LOS BIENES MUEBLES, OBLIGACIONES A CARGO DE LA SOCIEDAD; DAR Y RECIBIR A MUTUO COMERCIAL DINERO Y CELEBRAR LOS CONTRATOS COMERCIALES DE CAMBIO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES, FUNDAR EMPRESAS QUE TENGAN LA MISMA FINALIDAD SOCIAL O ASOCIARSE CON ELLAS.

C E R T I F I C A :

249831

PAGINA 03

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

C E R T I F I C A :

ORGANOS DE DIRECCION Y ADMINISTRACION: 1) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS; 2) JUNTA DIRECTIVA; 3) GERENCIA GENERAL. TAMBIEN TENDRA UN REVISOR FISCAL.

ADMINISTRACION: LA ADMINISTRACION INMEDIATA DE LA SOCIEDAD, SU REPRESENTACION LEGAL Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTARAN A CARGO DE UN GERENTE, DESIGNADO POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS.

PARAGRAFO PRIMERO. SUPLENTE: EL GERENTE TENDRA TRES SUPLENTE, PRIMERO, SEGUNDO Y TERCERO QUE LO REEMPLAZARAN EN LOS CASOS DE FALTA TEMPORAL Y EN LAS ABSOLUTAS, MIENTRAS SE PROVEE EL CARGO.

PARAGRAFO SEGUNDO. FALTA ABSOLUTA: ENTIENDESE POR FALTA ABSOLUTA DEL GERENTE, SU MUERTE, SU RENUNCIA ACEPTADA, SU SEPARACION DEL PUESTO SIN LICENCIA Y POR MAS DE TREINTA (30) DIAS.

PARAGRAFO: EL TERCER SUPLENTE DEL GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL ESTARA LIMITADO EN SUS FUNCIONES A: COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTIA NO SUPERIOR A SETECIENTOS MILLONES DE PESOS MCTE. COLOMBIANA (\$700.000.000.00), CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA) EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA Y EN CUANTIA NO SUPERIOR A SETECIENTOS MILLONES DE PESOS MCTE. COLOMBIANA (\$700.000.000.00), CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTIAS NECESARIOS.

FUNCIONES DEL GERENTE: A) B) EJECUTAR Y HACER CUMPLIR LOS ACUERDOS Y DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y DE LA JUNTA DIRECTIVA Y HACER USO DE LA RAZON SOCIAL. C) REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD CONFORME A LA LEY ANTE TODAS LAS AUTORIDADES CIVILES, JUDICIALES, MILITARES, SANITARIAS, DE POLICIA, ADUANALES, POSTALES, ETC. G) LLEVAR A CABO LA GESTION COMERCIAL Y FINANCIERA. H) TENDRA LA PLENA RESPONSABILIDAD DE LA ACCION ADMINISTRATIVA, LA COORDINACION Y LA SUPERVISION GENERAL DE LA SOCIEDAD, LAS CUALES CUMPLIRA CON ARREGLO A LAS NORMAS DE LOS ESTATUTOS.

EN EL EJERCICIO DE SUS FUNCIONES, EL GERENTE PUEDE: 1. COMPARECER EN LOS JUICIOS, TRANSIGIR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES DE CUALQUIERA NATURALEZA QUE FUEREN, INTERPONER TODO GENERO DE RECURSOS Y CONSTITUIR APODERADOS QUE LO REPRESENTEN JUDICIAL O EXTRAJUDICIALMENTE. 2. ENAJENAR A CUALQUIER TITULO Y COMPRAR BIENES MUEBLES, CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

COMPRA Y VENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS), EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA), EMPRESAS O SOCIEDADES CIVILES Y COMERCIALES CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA Y SU CUANTIA, CON AMPLIAS FACULTADES QUE EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS, Y GARANTIAS NECESARIAS. CONTRATAR PRESTAMOS CUALQUIERA QUE SEA SU CUANTIA, CELEBRAR EL CONTRATO COMERCIAL DE MUTUO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y COMPROMISOS RESPECTIVOS. HACER DEPOSITOS EN BANCOS Y AGENCIAS BANCARIAS, FIRMAR CHEQUES, LETRAS, PAGARES, GIROS, LIBRANZAS Y CUALQUIER OTRO DOCUMENTO, ASI COMO NEGOCIAR ESTOS INSTRUMENTOS, TENERLOS, COBRARLOS, PAGARLOS, DESCARGARLOS, ETC.

C E R T I F I C A :

NOMBRAMIENTOS:

DOCUMENTO: ESCRITURA

NRO: 1553

FECHA: 1986/07/08

ORIGEN: NOTARIA SEPTIMA DE CALI

FECHA INSCRIPCION: 1986/07/08 NRO. 85997

LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 81

FECHA: 1993/09/15

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1993/09/21 NRO. 70162

LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 86

FECHA: 1995/12/27

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1996/02/26 NRO. 01691

LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 91

FECHA: 1999/01/04

ORIGEN: ASAMBLEA EXTRAORDINARIA DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1999/01/07 NRO. 00099

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

ESTHER VENTURA DE RENDON

C.C. 38,979,831

PRESIDENTE

JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ

C.C. 17,125,100

GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL

MAURICE M. VENTURA PAULY

249831

PAGINA 05

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419 378

C.E. 119
VICEPRESIDENTE

ESTHER VENTURA DE RENDON
C.C. 38,979,831
PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE

ROBERTO M. VENTURA CRISPINO
C.C. 9,086,003
SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE

LEONARDO GASTON DE BERNAL MORALES
C.C. 19,396,975
TERCER SUPLENTE DEL GERENTE

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: ACTA NRO: 80
FECHA: 1993/03/30
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
FECHA INSCRIPCION: 1993/09/14 NRO. 69919 LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

ARTURO VELEZ GIL
C.C. 2,429,792

ALVARO VISBAL NAVARRO
C.C. 7,425,050

ROBERTO S. VENTURA PAULY
C.C. 16,697,614

SUPLENTES

DAVID VENTURA CRISPINO
C.C. 14,439,023

ALVARO VELEZ VICTORIA
C.C. 14,940,176

MAURICE M. VENTURA PAULY
C.E. 119

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: ACTA NRO: 86
FECHA: 1995/12/27
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
FECHA INSCRIPCION: 1996/02/26 NRO. 01691 LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

249831

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 PAGINA 06 0020534419

ALFREDO LOPEZ Y CIA
REVISOR FISCAL

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: DCTO. PRIVADO NRO: S/N
FECHA: 1996/02/28
FECHA INSCRIPCION: 1996/03/06 NRO. 01965

LIBRO: 09

LA FIRMA ALFREDO LOPEZ Y CIA
NOMBRO A:

VIVIANA ESPINOSA ORTEGA
C.C. 31,939,154
REVISOR FISCAL PRINCIPAL

ALFREDO LOPEZ CAMPO
C.C. 8,241,912
REVISOR FISCAL SUPLENTE

C E R T I F I C A :

CAPITAL:	NRO. DE ACCIONES	VALOR NOMINAL
AUTORIZADO		
\$1,500,000,000.00	150,000,000	\$10.00
SUSCRITO		
\$903,756,830.00	90,375,683	\$10.00
PAGADO		
\$903,756,830.00	90,375,683	\$10.00

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.005234-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO-LAFRANCOL
UBICADO EN LA:
CR. 1 No. 46 84
DE CALI
Y RENOVÓ POR EL AÑO 2001.

C E R T I F I C A :

249831

PAGINA 07

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

379

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO. 369809-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A
UBICADO EN LA:
CR. 1A No. 46 80
DE CALI
Y RENOVÓ POR EL AÑO 2001.

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO. 369810-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A
UBICADO EN LA:
CR. 1 No. 46 32
DE CALI
Y RENOVÓ POR EL AÑO 2001.

C E R T I F I C A :

RENOVACION MATRICULA: QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE
SU MATRICULA MERCANTIL EL 31 DE MARZO DEL AÑO 2001.

C E R T I F I C A :

QUE NO FIGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MODIFIQUEN TOTAL O
PARCIALMENTE EL PRESENTE CERTIFICADO

LOS ACTOS DE REGISTRO QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES
DESPUES DE LA FECHA DE SU INSCRIPCION, SIEMPRE Y CUANDO, DENTRO
DE DICHO TERMINO NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA
GUBERNATIVA.

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION
IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO,
LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ
PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.

***** CONTINUA *****

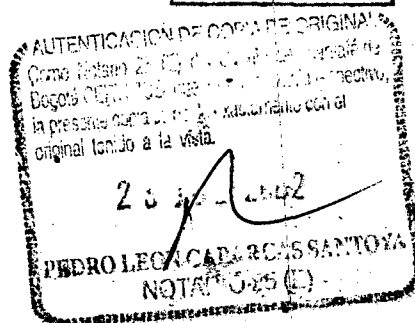
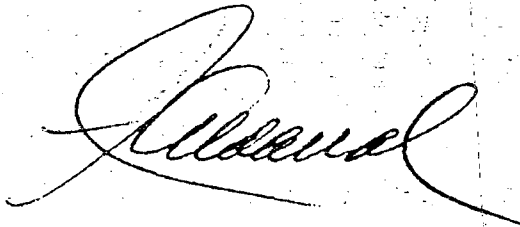
249831

PAGINA 08

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

DADO EN CALI A LOS 15 DIAS DEL MES DE NOVIEMBRE
DEL AÑO 2,001 HORA: 15:15:05:49

EL SECRETARIO:



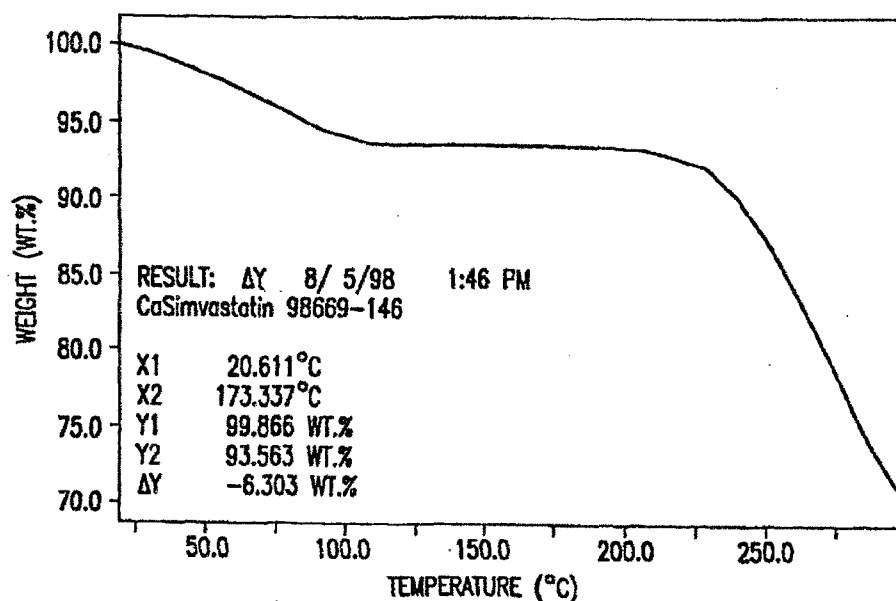
PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 7 : A61K 31/22, A61P 3/06, A61K 9/28		A1	(11) International Publication Number: WO 00/53173
			(43) International Publication Date: 14 September 2000 (14.09.00)
(21) International Application Number: PCT/US00/02626		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 2 February 2000 (02.02.00)			
(30) Priority Data: 60/123,227 8 March 1999 (08.03.99) US 09/264,744 9 March 1999 (09.03.99) US			
(71) Applicant (for all designated States except US): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): TILLYER, Richard, D. [GB/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). REIDER, Paul, J. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). GRABOWSKI, Edward, J., J. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). XU, Feng [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). VEGA, Jose, M. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).		Published With international search report. With amended claims and statement.	
(74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).			

(54) Title: DIHYDROXY OPEN-ACID AND SALTS OF HMG-CO-A REDUCTASE INHIBITORS



(57) Abstract

The instant invention provides methods and pharmaceutical compositions for inhibiting HMG-CoA reductase, as well as for treating and/or reducing the risk for diseases and conditions affected by inhibition of HMG-CoA reductase, comprising orally administering a therapeutically effective amount of a compound selected from a dihydroxy open acid statin and a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof in a delayed-release pharmaceutical dosage form to a patient in need of such treatment wherein substantial release of the compound from the dosage form is delayed until after passage of the dosage form through the stomach.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 00/02626

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/22 A61P3/06 A61K9/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 225 202 A (HODGES GARRY R ET AL) 6 July 1993 (1993-07-06) the whole document	1-61
X	EP 0 547 000 A (SANDOZ LTD) 16 June 1993 (1993-06-16) page 2, line 3,4,35-40 page 10; examples 7-9	1-61
X,P	WO 99 30692 A (ANDRX PHARMACEUTICALS INC) 24 June 1999 (1999-06-24) examples 1-4	1-61
A	WO 97 23200 A (KOWA CO ;NISSAN CHEMICAL IND LTD (JP); MURAMATSU TOYOJIRO (JP); MA) 3 July 1997 (1997-07-03) the whole document	1-61

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 May 2000

Date of mailing of the international search report

09/06/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Trifilieff-Riolo, S

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 9/36	A1	(11) International Publication Number: WO 99/30692 (43) International Publication Date: 24 June 1999 (24.06.99)
(21) International Application Number: PCT/US98/25766 (22) International Filing Date: 4 December 1998 (04.12.98) (30) Priority Data: 08/989,253 12 December 1997 (12.12.97) US (71) Applicant: ANDRX PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; Suite 201, 4001 S.W. 47th Avenue, Fort Lauderdale, FL 33314 (US). (72) Inventors: CHEN, Chih-Ming; 10680 S.W. 40th Manor, Davie, FL 33328 (US). CHOU, Joseph; 5755 N.W. 54th Place, Coral Springs, FL 33067 (US). WONG, David; Apartment 214, 555 South Luna Court, Hollywood, FL 33081 (US). (74) Agent: COSTIGAN, James, V.; Hedman, Gibson & Costigan, P.C., 1185 Avenue of the Americas, New York, NY 10036 (US).	(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report.	
(54) Title: IMPROVED HMG CoA REDUCTASE INHIBITOR EXTENDED RELEASE FORMULATION		
(57) Abstract A controlled release dosage formulation is described which is based on a combination of: (a) a compressed tablet core which contains an alkyl ester of a hydroxy substituted naphthalene derivative, a pharmaceutically acceptable, water swellable polymer and an osmotic agent; and (b) an outer coating layer which completely covers the osmotic core and comprises a pH sensitive coating agent and a water insoluble polymer.		

DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

EXAMPLE 1

A tablet having the following formula was prepared:

	lovastatin	11.99wt%	40.0mg
5	Polyox WSR Coagulant, NF*	4.50wt%	15.0mg
	Polyox WSR N 80, NF**	17.98wt%	60.0mg
	lactose (anhydrous)	50.65wt%	169.0mg
	sodium lauryl sulfate	3.00wt%	10.0mg
	silicon dioxide Fumed USP/NF	0.45wt%	1.5mg
10	Myvaplex 600P***	1.80wt%	6.0mg

* polyethylene oxide Mw No av 5,000,000

** polyethylene oxide Mw No av 200,000

*** glyceryl monostearate

15 Seal Coating:

	Opadry Clear****	2.81wt%	9.4mg
	sodium chloride	0.93wt%	3.1mg

20 **** mixture containing hydroxypropyl methyl cellulose and polyethylene glycol

Inner Coating:

	hydroxypropylmethylcell. phthal.55	2.27wt%	7.58mg
	talc	0.78wt%	2.6mg
25	acetyl tributyl citrate	0.22wt%	0.75mg
	sugar, confectioners 6X micronized	0.62wt%	2.08mg

Outer Coating:

	cellulose acetate	1.00wt%	3.32mg
	Eudragit S 100 ¹	0.34wt%	1.13mg
30	triacetin	0.08wt%	0.27mg
	polyethylene glycol 400	0.08wt%	0.27mg
	sugar, confectioners 6X micronized	<u>0.50wt%</u>	1.66mg

100.0wt% 333.66mg

35 ¹ Eudragit S 100 (poly(methacrylic acid, methylmethacrylate, 1:2 ratio MW (No. Av. 135,000 - USP Type B)

The following describes the process of making the

above described dosage form:

STEP 1, THE TABLET CORE

(a) Granulation

- 5 1. Pass Polyox WSR N80, sodium lauryl sulfate and anhydrous lactose through a 30 mesh stainless steel screen.
2. Charge the screened materials and lovastatin (micronized) into a vertical granulator.
- 10 3. Dissolve butylated hydroxy anisole in ethanol.
4. Mix ethanol, and purified water.
5. Pre-mix the powder mixture for 5 minutes.
6. Blend the powder mixture again, add the butylated hydroxyanisole solution and then the ethanol/water
- 15 mixture.
7. Dry the granules at 45-50°C until the moisture content is lower than 1.8wt%.
8. Pass the granules through a 1575 mesh using a Comil.

20 Tabletting

1. Mix Cab-O-Sil and Polyox WSR N80.
2. Pass the mixture of Cab-O-Sil and Polyox WSR N80 through a 24 mesh stainless steel screen with the
- 25 Polyox WSR Coagulant.
3. Blend the screen materials with lovastatin granules for 15 minutes.
4. Pass Myvaplex through a 30 mesh stainless steel screen and combine with the other screen materials.
- 30 5. Blend for five minutes.
6. Compress the blend into tablets (300mg, round, standard concave, 11/32") which contain 40mg of lovastatin.

35 Seal Coating: Opadry Clear

1. Dissolve sodium chloride in purified water.
2. Disperse Opadry Clear into the sodium chloride

solution.

3. Spray lovastatin tablets with the aqueous coating suspension using a coater.

5 Inner Coating: Hydroxypropyl methylcellulose phthalate 55

1. Dissolve hydroxypropyl methylcellulose phthalate 55 in acetone using a homogenizer.

10 2. Add acetyl tributyl citrate to the acetone solution and mix it with a homogenizer until a homogenized dispersion is obtained.

3. Add talc and sugar to the solution and mix it with a homogenizer until a homogenized dispersion is obtained.

15 4. Replace the homogenizer with a magnetic mixer and stir the coating mixture throughout the coating process.

5. Spray the Opadry Clear coated lovastatin tablets with the coating dispersion in a coater.

20

Outer Coating: cellulose acetate

1. Dissolve cellulose acetate and Eudragit S100 in acetone using a homogenizer.

25 2. Add polyethylene glycol 400, triacetin and sugar to the solution and mix until a homogeneous dispersion is obtained.

3. Spray the coating suspension onto the tablets in a coater.

30 Release in the above described manner will result in the dissolution profile shown in FIG. 1:

It is believed that administration of the above described micronized Lovastatin in these amounts will be particularly effective in inhibiting the biosynthesis of cholesterol in the liver through interruption of HMG coenzyme A reductase. The dosage of
35 lovastatin should be individualized depending on the desired and/or degree of serum cholesterol that is

desired. Generally 10 to 80mg of lovastatin per day should be administered by mouth depending on the response and the degree of reduction in serum cholesterol level that is indicated.

5

EXAMPLE 2

A tablet having the following formula was prepared:

10	lovastatin	12.11wt%	40.0mg
	Polyox WSR Coagulant, NF*	4.54wt%	15.0mg
	Polyox WSR N 80, NF**	17.71wt%	58.5mg
	lactose (anhydrous)	51.13wt%	168.9mg
	sodium lauryl sulfate	3.03t%	10.0mg
15	silicon dioxide Fumed USP/NF	0.45wt%	1.5mg
	butylated hydroxy anisole	0.03wt%	0.10mg
	Myvaplex 600P***	1.82wt%	6.0mg

* polyethylene oxide Mw No av 5,000,000

** polyethylene oxide Mw No av 200,000

20 *** glyceryl monostearate

Seal Coating:

	Opadry Clear****	2.85wt%	9.4mg
	sodium chloride	0.94wt%	3.1mg
25	**** mixture containing hydroxypropyl methyl cellulose and polyethylene glycol		

Inner Coating:

	hydroxypropylmethylcell. phthal.55	2.29wt%	7.58mg
30	talc	0.79wt%	2.6mg
	acetyl tributyl citrate	0.23wt%	0.75mg
	sugar, confectioners 6X micronized	0.08wt%	0.27mg

Outer Coating:

	cellulose acetate	1.00wt%	3.32mg
	Eudragit S 100 ¹	0.34wt%	1.13mg
5	triacetin	0.08wt%	0.27mg
	polyethylene glycol 400	0.08wt%	0.27mg
	sugar, confectioners 6X micronized	<u>0.50wt%</u>	1.66mg
		100.0wt%	330.35mg

10 ¹ Eudragit S 100 (poly(methacrylic acid,
methylmethacrylate, 1:2 ratio MW (No. Av. 135,000 - USP
Type B)

Coated tablets were prepared using the general
procedure of Example 1.

15

EXAMPLE 3

A tablet having the following formula was prepared:

	lovastatin	12.14wt%	20.0mg
	Polyox WSR Coagulant, NF*	4.55wt%	7.5mg
	Polyox WSR N 80, NF**	17.76wt%	29.25mg
20	lactose (anhydrous)	51.30wt%	84.5mg
	sodium lauryl sulfate	3.04wt%	5.0mg
	silicon dioxide Fumed USP/NF	0.46wt%	0.75mg
	butylated hydroxy anisole	0.03wt%	0.05mg
	Myvaplex 600P***	1.82wt%	3.0mg
25	* polyethylene oxide Mw No av 5,000,000		
	** polyethylene oxide Mw No av 200,000		
	*** glyceryl monostearate		

Seal Coating:

30	Opadry Clear****	3.42wt%	5.63mg
	sodium chloride	1.14wt%	1.88mg
	**** mixture containing hydroxypropyl methyl cellulose and polyethylene glycol		

35

Outer Coating:

	cellulose acetate	1.43wt%	2.36mg
	Eudragit S 100 ¹	0.49wt%	0.80mg
	triacetin	0.11wt%	0.19mg

polyethylene glycol 400	0.11wt%	0.19mg
sugar, confectioners 6X micronized	0.72wt%	1.18mg

5 Overcoat:

hydroxypropylmethylcell. phthal.55	0.77wt%	1.27mg
10 talc	0.30wt%	0.49mg
triacetin	0.12wt%	0.20mg
sugar, confectioners 6X micronized	0.30wt%	0.49mg
15	100.0wt%	146.73mg
1 Eudragit S 100 (poly(methacrylic acid, methylmethacrylate, 1:2 ratio MW (No. Av. 135,000 - USP Type B)		

20 The following describes the process of making the above described dosage form:

STEP 1, THE TABLET CORE

(a) Granulation

- 25 1. Pass Polyox WSR N80, sodium lauryl sulfate and anhydrous lactose through a 30 mesh stainless steel screen.
2. Charge the screened materials and lovastatin (micronized) into a vertical granulator.
- 30 3. Dissolve butylated hydroxy anisole in ethanol.
4. Mix ethanol and purified water.
5. Pre-mix the powder mixture for 5 minutes.
6. Blend the powder mixture again, add the butylated hydroxyanisole solution and then the ethanol/water
- 35 mixture.
7. Dry the granules at 45-50°C until the moisture content is lower than 1.8wt%.
8. Pass the granules through a 1575 mesh using a Comil.

40 Tableting

1. Mix Cab-O-Sil and Polyox WSR N80.

2. Pass the mixture of Cab-O-Sil and Polyox WSR N80 through a 24 mesh stainless steel screen with the Polyox WSR Coagulant.
3. Blend the screen materials with lovastatin granules for 15 minutes.
4. Pass Myvaplex through a 30 mesh stainless steel screen and combine with the other screen materials.
5. Blend for five minutes.
6. Compress the blend into tablets (164.72mg, round, standard concave, 17/64" dia.) which contain 20mg of lovastatin.

Seal Coating: Opadry Clear

1. Dissolve sodium chloride in purified water.
2. Disperse Opadry Clear into the sodium chloride solution.
3. Spray lovastatin tablets with the aqueous coating suspension using a coater.

Inner Coating: None

Outer Coating: cellulose acetate

1. Dissolve cellulose acetate and Eudragit S100 in acetone using a homogenizer.
2. Add polyethylene glycol 400, triacetin and sugar to the solution and mix until a homogeneous dispersion is obtained.
3. Spray the coating suspension onto the tablets in a coater.

Overcoating: Hydroxypropyl methylcellulose phthalate 55

1. Dissolve hydroxypropyl methylcellulose phthalate 55 in acetone using a homogenizer.
2. Add acetyl tributyl citrate to the acetone solution and mix it with a homogenizer until a homogenized dispersion is obtained.
3. Add talc and sugar to the solution and mix it with a homogenizer until a homogenized dispersion is obtained.

- 4. Replace the homogenizer with a magnetic mixer and stir the coating mixture throughout the coating process.
- 5. Spray the Opadry Clear coated lovastatin tablets with the coating dispersion in a coater.

EXAMPLE 4

A tablet having the following formula was prepared:

	lovastatin	12.20wt%	20.0mg
10	Polyox WSR Coagulant, NF*	4.57wt%	7.5mg
	Polyox WSR N 80, NF**	17.84wt%	29.25mg
	lactose (anhydrous)	51.53wt%	84.5mg
	sodium lauryl sulfate	3.05wt%	5.0mg
	silicon dioxide Fumed USP/NF	0.46%	0.75mg
15	butylated hydroxy anisole	0.03wt%	0.05mg
	Myvaplex 600P***	1.83wt%	3.0mg
	* polyethylene oxide Mw No av 5,000,000		
	** polyethylene oxide Mw No av 200,000		
	*** glyceryl monostearate		
20	Seal Coating:		
	Opadry Clear****	3.43wt%	5.63mg
	sodium chloride	1.15wt%	1.88mg
	**** mixture containing hydroxypropyl methyl cellulose		
25	and polyethylene glycol		
	Inner Coating: None		
	Outer Coating:		
30	cellulose acetate	1.96wt%	3.21mg
	Eudragit S 100 ¹	0.66wt%	1.09mg
	acetyl tributyl citrate	0.32wt%	0.52mg
	sugar, confectioners 6X micronized	0.98wt%	1.61mg
35		100.00wt%	163.99mg

Coated tablets were prepared using the general procedure of Example 3 except that no inner coating was

applied and an outer enteric coating was applied as an overcoat over the outer layer.

A comparison of Examples 2, 3 and 4 shows that the following was the weight of the coatings that were applied:

5	Example 2	Inner Coating 4wt%
		Outer Coating 2wt%
		Over Coating 0%
10	Example 3	Inner Coating 0%
		Outer Coating 3wt%
		Over Coating 2.5%
15	Example 4	Inner Coating 0wt%
		Outer Coating 4wt%
		Over Coating 0wt%

20

It is believed that administration of the above described micronized Lovastatin in these amounts will be particularly effective in inhibiting the biosynthesis of cholesterol in the liver through interruption of HMG coenzyme A reductase. The dosage of lovastatin should be individualized depending on the desired and/or degree of serum cholesterol that is desired. Generally 10 to 80mg of lovastatin per day should be administered by mouth depending on the response and the degree of reduction in serum cholesterol level that is indicated.

The foregoing description of a preferred embodiment of the invention has been presented for purposes of illustration and description. It is not intended to be exhaustive or to limit the invention precise form disclosed. Obvious modifications or variations are possible in light of the above teachings. All such obvious modifications and variations are intended to be within the scope of the appended claims.



US005225202A

United States Patent [19]

Hodges et al.

[11] Patent Number: 5,225,202

[45] Date of Patent: Jul. 6, 1993

- [54] ENTERIC COATED PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
- [75] Inventors: Garry R. Hodges; David L. McCann, both of Merseyside, England
- [73] Assignee: E. R. Squibb & Sons, Inc., Princeton, N.J.
- [21] Appl. No.: 767,967
- [22] Filed: Sep. 30, 1991
- [51] Int. Cl.⁵ A61K 9/16
- [52] U.S. Cl. 424/480; 424/486; 424/461; 424/462; 424/494; 424/497
- [58] Field of Search 424/459, 490, 480, 486, 424/461, 462, 494, 497; 546/206

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

- 0375156 6/1990 European Pat. Off.
- 1483423 8/1977 United Kingdom
- 2057876A 4/1981 United Kingdom

OTHER PUBLICATIONS

- Stafford, J. W., Drug Dev. Ind. Pharm., 8(4), 513-530 (1982).
- Bloor, J. R., et al., Drug Dev. Ind. Pharm., 15(14-16), 2227-2243 (1989).

Primary Examiner—Thurman K. Page
Assistant Examiner—William E. Benston
Attorney, Agent, or Firm—Burton Rodney

[57] ABSTRACT

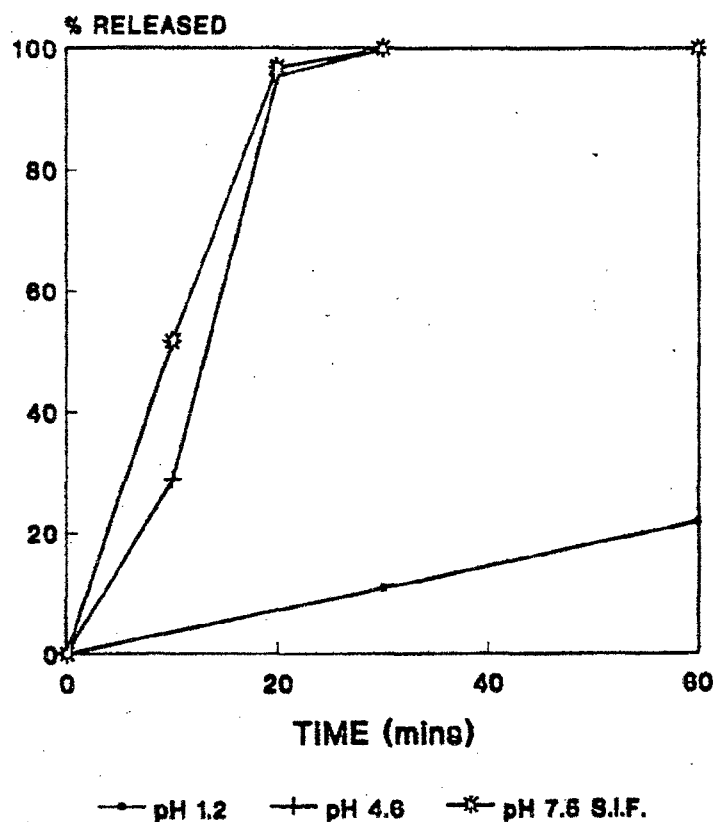
An enteric coated pharmaceutical composition is provided which includes a medicament which is sensitive to a low pH environment of less than 3, such as pravastatin, which composition is preferably in the form of pellets which includes an enteric coating formed of neutralized hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, plasticizer and anti-adherent. The so-coated pellets have good resistance to deterioration at pH less than 3 but have good drug release properties at greater than 3.

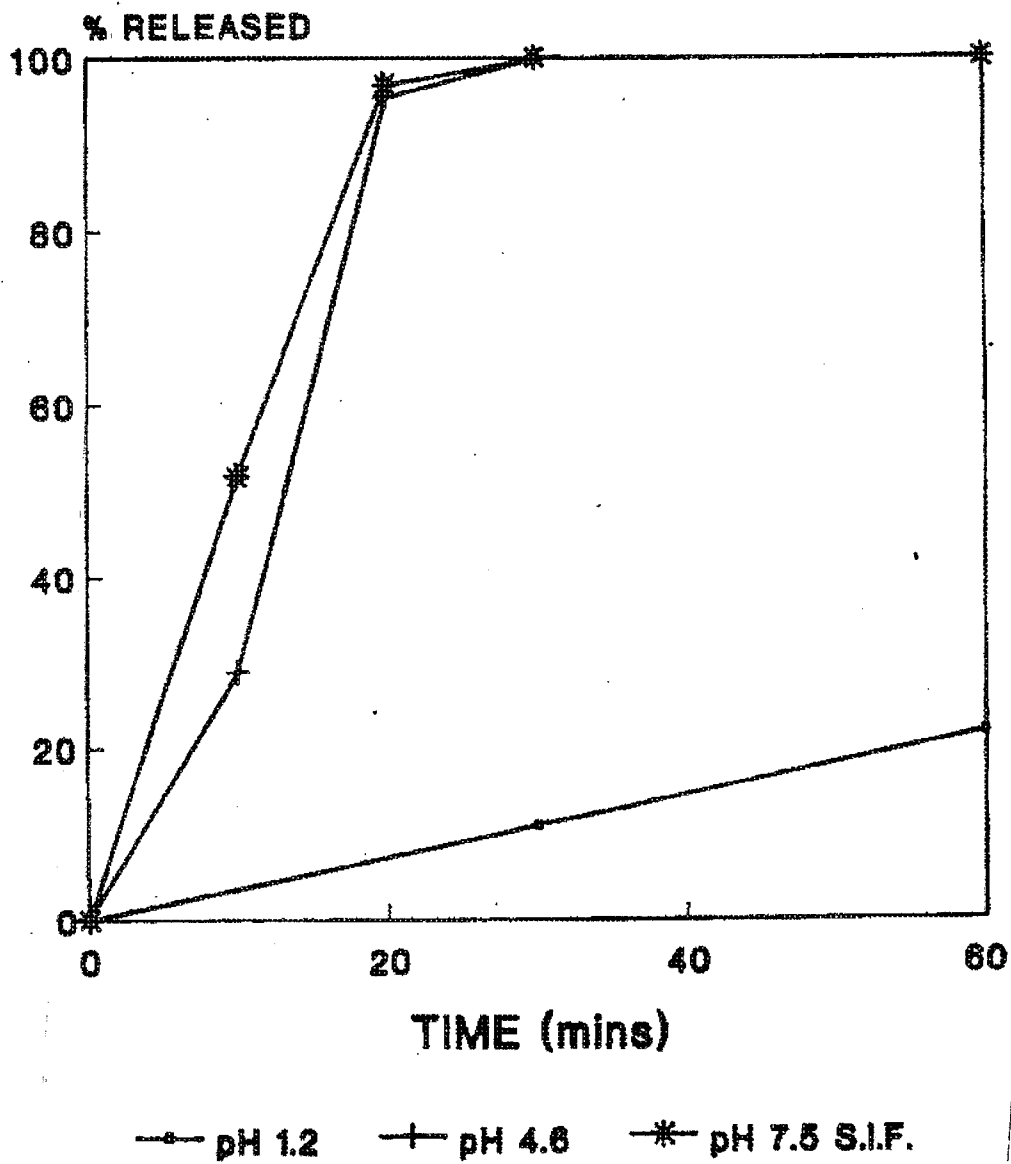
[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

- | | | | |
|-----------|---------|----------|---------|
| 4,017,647 | 4/1977 | Ohno | 424/463 |
| 4,346,227 | 8/1982 | Terahara | 549/292 |
| 4,524,060 | 6/1985 | Mughal | 424/459 |
| 4,728,512 | 3/1988 | Mehta | 424/458 |
| 4,794,001 | 12/1988 | Mehta | 424/458 |
| 4,808,413 | 2/1989 | Joshi | 424/458 |
| 4,857,522 | 8/1989 | DiPietro | 546/206 |
| 4,994,279 | 2/1991 | Aoki | 424/490 |
| 5,026,559 | 6/1991 | Eichel | 424/490 |
| 5,026,560 | 6/1991 | Makino | 424/490 |

33 Claims, 1 Drawing Sheet





5,225,202

1

ENTERIC COATED PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to an enteric coated pharmaceutical composition, preferably in the form of pellets, which includes a medicament which is sensitive to a low pH environment of less than 3, such as pravastatin, yet such composition has good protection (that is low rates of drug release) at such low pH, but has good drug release properties at pH's greater than 3.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Enteric coatings have long been used to inhibit release of drug from tablets and pellets. The enteric coatings are resistant to stomach acid for required periods of time depending on the composition and/or thickness thereof, before they begin to disintegrate and allow for slow release of drug in the stomach and/or upper intestines. Some examples of coatings previously employed are beeswax and glyceryl monostearate; beeswax, shellac and cellulose; and cetyl alcohol, mastic and shellac as well as shellac and stearic acid (U.S. Pat. No. 2,809,918); polyvinylacetate and ethyl cellulose (U.S. Pat. No. 3,835,221); and neutral copolymer of polymethacrylic acid esters (Eudragit L30D). (F. W. Goodhart et al, Pharm. Tech., pp 64-71, April, 1984); copolymers of methacrylic acid and methacrylic acid methyl ester (Eudragits), or a neutral copolymer of polymethacrylic acid esters containing metallic stearates (Mehta et al U.S. Pat. Nos. 4,728,512 and 4,794,001).

Most available enteric coating polymers begin to become soluble at pH 5.5 and above, with maximum solubility rates at pH's greater than 6.5.

Hydroxypropylmethyl cellulose phthalate (HPMCP) is available from Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. who recommend application of this polymer, for use in enteric coatings, in its natural acidic form from organic solvents. This material starts its dissolution process at pH 5.0.

Stafford, J. W., Drug Dev. Ind. Pharm., 8(4), 513-530 (1982) and Bloor, J. R. et al, Drug Dev. Ind. Pharm., 15(14-16), 2227-2243 (1989) describe the use of HPMCP as its totally neutralized form (treated with sodium hydroxide) as an enteric coating applied from aqueous systems. Aqueous systems are preferred due to environmental concerns and flammability/explosion concerns with solvents.

U.S. Pat. No. 4,017,647 and British Patent Specification 1,483,423 discloses HPMCP dissolved in water by neutralizing with a base and applied to tablets or granules by a spray coating technique. However, the coatings are not enteric until they undergo a subsequent acid treatment.

U.K. Patent Application GB 2,057,876A discloses use of HPMCP as its totally neutralized form (treated with sodium hydroxide or ammonium hydroxide) as an enteric coating applied from aqueous systems which coating remains intact for at least 1 hour in contact with HCl of pH 1.2 at 36° to 38° C. and disintegrates within 60 minutes when the pH is raised to 6.8, for example, in a KH₂PO₄ buffered solution.

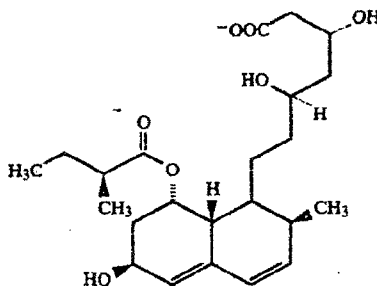
Unfortunately, where it has been attempted to coat pellets using a film coating formulation designed for coating tablets, but including a totally neutralized form of HPMCP, as described in the above references, it has been found that unsatisfactory processing results are

2

obtained due to mass differences between tablets and pellets. The tablet film coating formulation causes significant adherence and clumping of the pellets.

Pharmaceutical compositions which include a medicament which is unstable in an acidic environment such as the stomach will require an enteric protective coating to prevent release of such medicament prior to reaching the intestines.

Pravastatin, an HMG CoA reductase inhibitor disclosed in Terahara et al U.S. Pat. No. 4,346,227 and having the formula



is sensitive to a low pH environment and will degrade in the stomach.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWING

The accompanying figure is A graph of % release of pravastatin (from enteric coated pellets in accordance with the invention) vs. time at pH 1.2, 4.6 and 7.5.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

In accordance with the present invention, an enteric coated pharmaceutical composition is provided which includes a medicament which may degrade in a low pH environment but which is protected by the enteric coating from doing so. The pharmaceutical composition of the invention, which is preferably in the form of a pellet or small tablet, includes a core which includes a medicament which is sensitive to a low pH environment, such as pravastatin, a disintegrant or swelling agent, and a buffering agent, and an enteric coating surrounding the core which coating will include a neutralized form of hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, and plasticizer(s) and anti-adherent (in the case of coating of pellets).

The novel enteric coated pharmaceutical of the invention will provide for protection of the medicament, such as pravastatin, at pH's less than 3 (such as found in the stomach) but will allow for rapid drug release at a pH of 4.5 or higher (such as found in the upper intestines) that is at least one pH unit lower than previously thought possible for coating material containing neutralized HPMCP.

Accordingly, the pharmaceutical composition of the invention will usually include drugs which are chemically unstable in acidic environments but which also have narrow "absorption windows" high up in the GI tract. The pharmaceutical composition of the invention gives good protection in very acidic environments (pH < 3) whilst not delaying the rapid release in regions of good drug absorption (pH > 4), whether this be the upper intestine or the stomach.

The core of the pharmaceutical composition of the invention will include one or more fillers, such as lactose and/or microcrystalline cellulose, one or more

binders, such as polyvinylpyrrolidone, one or more disintegrating agents such as croscarmellose sodium, one or more buffering agents such as sodium acetate or sodium citrate, and optionally one or more lubricants such as magnesium stearate.

The buffering agent will be included to ensure rapid drug release between pH's 4 and 5 and to aid in minimizing drug degradation in the core due to acid ingress in low pH environments.

The invention is particularly adapted to pharmaceutical compositions such as pellets or tablets, preferably pellets, containing pravastatin as the medicament. Pravastatin will be present in an amount within the range of from about 1 to about 60% and preferably from about 3 to about 50% by weight of the composition.

The pharmaceutical present in the core will be an acid labile drug such as pravastatin, erythromycin, ddI (dideoxyinosine), digoxin, pancreatin, ddA, ddC, and the like.

The core of the composition of the invention will include one or more disintegrants or swelling agents in an amount within the range of from about 1 to about 20% and preferably from about 2 to about 15% by weight of the composition such as croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, corn starch, or cross-linked polyvinylpyrrolidone.

When the core is a tablet it may optionally include tableting lubricants in an amount within the range of from about 0.2 to about 8% and preferably from about 0.5 to about 2% by weight of the composition, such as magnesium stearate, stearic acid, palmitic acid, calcium stearate, talc, carnauba wax and the like.

The buffering agent will be present in the core in an amount within the range of from about 1 to about 20% by weight and preferably from about 2 to about 15% by weight of the composition. Examples of buffering agents which may be included herein include but are not limited to sodium acetate, sodium citrate, sodium tartrate, sodium fumarate, sodium malate, sodium succinate, magnesium oxide, aluminum oxide, dihydroxy aluminum sodium carbonate, an alkaline earth metal hydroxide such as calcium hydroxide or magnesium hydroxide, with sodium acetate or sodium citrate being preferred.

The core of the composition of the invention will also preferably include one or more fillers or excipients in an amount within the range of from about 5 to about 90% by weight and preferably from about 10 to about 80% by weight such as lactose, sugar, corn starch, modified corn starch, mannitol, sorbitol, inorganic salts such as calcium carbonate and/or cellulose derivatives such as wood cellulose and microcrystalline cellulose.

One or more binders will preferably be present in the core, in addition to or in lieu of the fillers, in an amount within the range of from 0 to about 20% and preferably from about 2 to about 15% by weight of the composition. Examples of such binders which are suitable for use herein include polyvinylpyrrolidone (molecular weight ranging from about 5000 to about 80,000 and preferably about 40,000), lactose, starches such as corn starch, modified corn starch, sugars, gum acacia and the like as well as a wax binder in finely powdered form (less than 500 microns) such as carnauba wax, paraffin, spermaceti, polyethylenes or microcrystalline wax.

Other conventional ingredients which may optionally be present in the core include preservatives, stabilizers, anti-adherents or silica flow conditioners or glidants,

such as Syloid brand silicon dioxide as well as FD&C colors.

In forming the enteric coated pharmaceutical composition of the invention, an enteric coating solution will be employed which will contain neutralized HPMCP that is hydroxypropylmethyl cellulose phthalate neutralized with sodium hydroxide or other base as disclosed in U.S. Pat. No. 4,017,647 and in the Stafford, supra and Bloor et al, supra, papers discussed hereinbefore.

The term "neutralized HPMCP" or "neutralized hydroxypropylmethyl cellulose phthalate" as employed herein refers to hydroxypropylmethyl cellulose phthalate which has been totally neutralized or preferably partially neutralized, that is from about 80 to about 95% neutralized.

The enteric coating will also preferably contain a plasticizer such as triethyl citrate (Citroflex 2), diethylphthalate, triacetin, tributyl sebacate, or polyethylene glycol, preferably Citroflex 2, preferably an anti-adherent (where the coating is to be applied to a pellet) such as talc, fumed silica or magnesium stearate, with talc being preferred, all of which is carried in aqueous medium. The aqueous medium will be in an amount sufficient to disperse all of the above materials.

The enteric coating solution employed is substantially easier to process than previously reported coating systems, and can be used to coat small diameter, low mass particles (pellets) using a continuous coating run with minimal processing problems (agglomeration), without the need for organic solvents.

The above enteric coating solution will include the HPMCP (preferably of the type HP-50F, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. containing from about 21 to 27% phthalyl content) in an amount within the range of from about 40 to about 75% by weight and preferably from about 45 to about 70% by weight based on solids content of the enteric coating solution, HPMCP neutralizing agent such as sodium hydroxide, potassium hydroxide or ammonia, preferably sodium hydroxide, in an amount within the range of from about 1.5 to about 5% by weight and preferably from about 2 to about 4% by weight, plasticizer in an amount within the range of from about 12 to about 30% by weight and preferably from about 15 to about 25% by weight, where the core to be coated is a pellet, anti-adherent in an amount within the range of from about 15 to about 35% by weight and preferably from about 20 to about 30% by weight, and optionally an antifoam emulsion such as a silicon emulsion, in an amount within the range of from about 0 to about 3% by weight.

All of the above weights are based on total concentration of the solids or non-aqueous components of the enteric coating solution.

The enteric coating solution will thus contain from about 5 to about 20% by weight solids or nonaqueous component, and from about 80 to about 95% by weight water.

Where the core includes a drug which is incompatible with the enteric coating layer, a subcoat layer which acts as a physical barrier between the core and outer enteric coating layer will be employed. Inasmuch as the subcoat layer is non-functional as far as dissolution performance is concerned, any compatible non-functional film former can be employed.

For example, the subcoat layer will include one or more film-formers or binders, such as a non-ionic hydrophilic polymer like hydroxypropylmethyl cellulose

5,225,202

5

and a plasticizer such as polyethylene glycol, triethyl citrate, diethyl phthalate, propylene glycol, glycerin, butyl phthalate, castor oil and the like.

The subcoat layer may be applied by conventional coating techniques, preferably employing aqueous systems.

The enteric coating will be present in a weight ratio to the core of within the range of from about 0.2:1 to about 0.4:1.

Where present, the subcoat layer will be employed in a weight ratio to the enteric coating layer of within the range of from about 0.05:1 to about 0.2:1.

The core employed in the pharmaceutical composition of the invention may be formed of a pellet or beadlet or tablet, preferably having a diameter of from about 0.8 to about 6 mm, preferably from about 1 to about 3 mm. The core will preferably comprise a pellet or beadlet.

A preferred enteric coated pellet formulation is set out below.

Material	Possible Range %	Preferred Range %
CORE		
Drug (Pravastatin Sodium)	1-60	5-40
Microcrystalline Cellulose (Avicel PH101)	10-60	15-50
Lactose	10-70	10-60
Sodium Starch Glycolate	1-20	2-15
Sodium Citrate	1-20	2-10
Polyvinylpyrrolidone	0-20	2-15
SUBCOAT		
Pharmacoat 603 (HPMC)	60-95	75-90
Polyethylene Glycol 400	5-40	10-25
OVERCOAT		
HPMCP HP-50F	40-75	45-70
Citroflex 2	12-30	15-25
Sodium Hydroxide	2-4	2-4
Talc	15-35	20-30
Antifoam Emulsion	0-3	0-3

The enteric coated pharmaceutical composition in the form of pellets or beadlets may be prepared employing an extrusion-spheronization procedure such as described in Joshi et al U.S. Pat. No. 4,808,413. For example, the pharmaceutical (preferably pravastatin) is dissolved in a granulation liquid (water). The fillers, binders, disintegrants and buffering agent (for example, microcrystalline cellulose, lactose, sodium starch glycolate, polyvinylpyrrolidone and sodium citrate) are thoroughly mixed, for example, using a conventional mixer such as a planetary mixer, to form a dry blend. The dry blend is then granulated using the above granulation solution and continued to the endpoint with water. The wet mass is extruded, for example, employing a Nica, Luwa or other type extruder to form an extrudate which is then passed through spheronizing equipment, such as Nica, Luwa or other type, which converts the extrudate into beadlets of appropriate particle size range. The beadlets may then be dried by tray drying oven or fluid bed drying. Where the core is to be a tablet, the tablet may be formed using conventional techniques.

The dried beadlets or pellets, or tablets may then be coated with a subcoat, for example, with a solution of hydroxypropylmethyl cellulose (Pharmacoat 603) and polyethylene glycol 400. These sub-coated beadlets or pellets are then overcoated with an enteric coating composition such as a dispersion of HPMCP neutral-

6

ized with sodium hydroxide, Citroflex 2, talc and silicon emulsion.

The so-formed pellets, beadlets or tablets may be filled into hard shell capsules.

The accompanying Figure is a graph of % release of pravastatin (from enteric coated pellets in accordance with the invention) vs. time at various pHs.

The following Examples represent preferred embodiments of the present invention. All temperatures are expressed in degree Centigrade unless otherwise indicated and all mesh sizes are U.S. Standard STME.

EXAMPLE 1

A pravastatin formulation in the form of enteric coated pellets having the following composition was prepared as described below.

COMPOSITION	WEIGHT % OF COMPONENT	WEIGHT % OF FINAL FORMULATION
A: PELLETT CORE		
Pravastatin Sodium	12.0)	*8.36-8.87
Avicel PH101 (microcrystalline cellulose)	21.0)	14.63-15.53
Lactose BP	50.0)	34.82-36.97
Sodium Starch Glycolate	10.0)	6.97-7.39
Sodium Citrate	5.0)	3.48-3.70
Polyvinylpyrrolidone	2.0)	1.39-1.48
B: SUBCOAT		
Pharmacoat 603 (HPMC)	90.0)	1.88-2.00
Polyethylene glycol 400	10.0)	0.21-0.22
C: OVERCOAT		
HPMCP HP-50 F	51.19-50.82)*	12.21-14.36
Citroflex 2	20.48-20.33)	4.88-5.74
Sodium Hydroxide	2.60-3.31)	0.62-0.94
Talc	25.60-25.41)	6.10-7.18
Antifoam Emulsion M30 (silicon emulsion)	0.13-0.13)	0.03-0.04
D: CAPSULE		
Size 0 clear body and cap		

*range dependent upon phthalyl content of HPMCP HP-50F (21-27%)

Pravastatin sodium was dissolved in water which serves as granulation fluid. Microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, polyvinylpyrrolidone, lactose and sodium citrate were dry blended in a planetary mixer.

The dry blend was then granulated using the pravastatin sodium solution and continued to the endpoint with water. The wet mass was extruded and spheronized and then oven dried to a moisture content of less than 3%.

The dried pellets were then coated with a solution of HPMC and polyethylene glycol 400. The sub-coated pellets were then overcoated with a 90% neutralized HPMCP, Citroflex 2, talc and silicon emulsion.

The enteric coated pravastatin pellets were then filled into capsules (clear body and cap, size 0).

The so formed pravastatin enteric coated product was found to have good protection against gastric acid (at pH of 1.2) but had good release rate of pravastatin at pH's between 4 and 5 and at pH 7.5.

EXAMPLE 2

A preferred pravastatin formulation in the form of enteric coated pellets was prepared as described below.

Pravastatin sodium (840 g) was dissolved in water (1785 g) which serves as the granulation fluid. Microcrystalline cellulose (1470 g), sodium starch glycolate

5,225,202

7

(700 g), polyvinylpyrrolidone (140 g), lactose (3500 g) and sodium citrate (350 g) were dry blended in a planetary mixer

The dry blend was then granulated using the pravastatin sodium solution (2625 g) and continued to the endpoint with water. The wet mass was extruded through a 1.2 mm screen using a Nica extruder and spheronised for 2 minutes at 600 rpm using a Caleva spheroniser. The pellets were oven dried to a moisture content of less than 3%.

The dried pellets (2 kg) were loaded into the column of an Aeromatic MPI fluidised bed apparatus. The pellets were subcoated with 600 g of the solution given below:

Pharmacoat 603 (HPMC)	54 g
Polyethylene glycol 400	6 g
Water	540 g
<u>using the following conditions:</u>	
Spray gun nozzle aperture	0.8 mm
Atomising air pressure	1.8-2.0 bar
Coating solution flow rate (initial)	3.5 gmin ⁻¹ kg ⁻¹
Inlet air temperature	50° C.
Outlet air temperature	32-38° C.

The subcoated pellets were then overcoated with 5000 g of the solution given below:

HPMCP (HP-50F)	400 g
Triethylcitrate	160 g
Sodium hydroxide	21 g
Talc	200 g
Antifoam emulsion	1 g
Water	4218 g
<u>using the following conditions:</u>	
Spray gun nozzle aperture	0.8 mm
Atomizing air pressure	1.8-2.0 Bar
Solution flow rate (initial)	5 gmin ⁻¹ kg ⁻¹
Inlet air temperature	50° C.
Outlet air temperature	30-38° C.

The coated pravastatin pellets were then filled into capsules.

The accompanying Figure shows % pravastatin released from the Example 2 enteric-coated formulation versus time at pH 1.2, pH 4.6 and pH 7.5.

The so-formed pravastatin enteric coated product was found to have good protection against gastric acid (at pH's of 1.2), but had good release rate of pravastatin at pH 4.6 and excellent release profile at pH 7.5.

What is claimed is:

1. An enteric coated pharmaceutical composition comprising a core in the form of a tablet, beadlet, pellet or particle and an enteric coating for said core, said core comprising an acid labile medicament in an amount within the range of from about 1 to about 60% by weight of the composition, a disintegrant in an amount within the range of from about 1 to about 20% by weight of the composition and a buffering agent in an amount within the range of from about 1 to about 20% by weight of the composition, and said enteric coating comprising a hydroxypropylmethyl cellulose phthalate which is totally neutralized or at least about 80% neutralized, and a plasticizer, said enteric coating imparting protection to said core so that said core is afforded protection in a low pH environment of 3 or less while capable of releasing medicament at a pH of 4.5 or higher.

8

2. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 wherein the enteric coating includes an anti-adherent in an amount within the range of from about 15 to about 35% by weight, and the core is in the form of a pellet.

3. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 wherein the hydroxypropylmethyl cellulose phthalate is from about 80 to about 95% neutralized.

4. The pharmaceutical composition as defined in claim 3 wherein the hydroxypropylmethyl cellulose phthalate is neutralized with an alkali metal hydroxide employed in an amount within the range of from about 1.5 to about 5% by weight of the enteric coating.

5. The pharmaceutical composition as defined in claim 4 wherein the alkali metal hydroxide is sodium hydroxide.

6. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 wherein the plasticizer is triethyl citrate, diethyl phthalate, triacetin or polyethylene glycol, and is present in an amount within the range of from about 12 to about 30% by weight of the enteric coating.

7. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 wherein the plasticizer is triethyl citrate.

8. The pharmaceutical composition as defined in claim 2 wherein the anti-adherent is fumed silica, magnesium stearate or talc.

9. The pharmaceutical composition as defined in claim 8 wherein the anti-adherent is talc.

10. The pharmaceutical composition as defined in claim 2 wherein the enteric coating is present in a weight ratio to the core of within the range of from about 0.2:1 to about 0.4:1.

11. The pharmaceutical composition as defined in claim 2 wherein the enteric coating includes the hydroxypropylmethyl cellulose phthalate in an amount within the range of from about 40 to about 75% by weight, the plasticizer is present in an amount within the range of from about 12 to about 30% by weight, and the anti-adherent is present in an amount within the range of from about 15 to about 35% by weight, all of the above % being based on the solids content of the enteric coating.

12. The pharmaceutical composition as defined in claim 11 wherein said enteric coating further includes an antifoam agent.

13. The pharmaceutical composition as defined in claim 11 wherein the enteric coating includes hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, sodium hydroxide, Citrofex 2, talc and silicon emulsion.

14. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 wherein said medicament is present in an amount within the range of from about 3 to about 50% by weight of the composition.

15. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 wherein the medicament is pravastatin.

16. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 wherein the medicament is erythromycin, ddi, digoxin, pancreatin, dda or ddc.

17. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 wherein the core includes disintegrant present in an amount within the range of from about 2 to about 15% by weight.

18. The pharmaceutical composition as defined in claim 17 wherein the disintegrant is croscarmellose sodium, crospovidone, sodium starch glycolate, or corn starch.

19. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 wherein the core includes a buffering agent

5,225,202

9

present in an amount within the range of from about 2 to about 15% by weight of the composition.

20. The pharmaceutical composition as defined in claim 19 wherein the buffering agent is sodium acetate, sodium citrate, sodium tartrate, dihydroxy aluminum sodium carbonate, sodium malate, sodium succinate, magnesium oxide, aluminum oxide or an alkaline earth metal hydroxide.

21. The pharmaceutical composition as defined in claim 20 wherein the buffering agent is sodium acetate or sodium citrate.

22. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 wherein the core includes filler present in an amount within the range of from about 5 to about 90% by weight.

23. The pharmaceutical composition as defined in claim 22 wherein the filler is lactose, sugar, corn starch, modified corn starch, mannitol, sorbitol, wood cellulose, microcrystalline cellulose, calcium carbonate or mixtures thereof.

24. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 wherein the core includes binder present in an amount within the range of from 0 to about 20% by weight.

25. The pharmaceutical composition as defined in claim 21 wherein the binder is microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, lactose, corn starch, modified corn starch, sugars, gum acacia, carnauba wax, paraffin, spermaceti, polyethylenes or microcrystalline wax.

26. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 in the form of a pellet or beadlet, or tablet.

27. The pharmaceutical composition as defined in claim 26 in the form of a pellet or beadlet.

28. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 further including a subcoat between said core and said enteric coating.

10

29. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 wherein the subcoat is formed of hydroxypropylmethyl cellulose and polyethylene glycol.

30. The pharmaceutical composition as defined in claim 28 having the following composition:

Material	%
<u>CORE</u>	
Pravastatin Sodium	5-50
Microcrystalline	10-60
Cellulose (Avicel PH101)	
Lactose	10-70
Sodium Starch Glycollate	1-20
Sodium Citrate	1-20
Polyvinylpyrrolidone	0-15
<u>SUBCOAT</u>	
Pharmacoat 603 (HPMC)	60-95
Polyethylene Glycol 400	5-40
<u>OVERCOAT</u>	
HPMCP HP-50F	40-70
Citroflex 2	12-30
Sodium Hydroxide	2-4
Talc	20-30
Antifoam Emulsion	0-3

31. An enteric coated pravastatin comprising a core in the form of a pellet, beadlet or tablet which includes pravastatin in an amount within the range of from about 1 to about 60% by weight and an enteric coating which includes a neutralized form of hydroxypropylmethyl cellulose phthalate which is totally neutralized or at least about 80% neutralized.

32. Pravastatin as defined in claim 31 in the form of pellets.

33. Pravastatin as defined in claim 32 wherein the enteric coating includes a neutralized form of hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, a plasticizer and an anti-adherent.

* * * * *

40

45

50

55

60

65



(11) Publication number : **0 547 000 A1**

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(21) Application number : **92810962.8**

(51) Int. Cl.⁵ : **A61K 31/19, A61K 9/20**

(22) Date of filing : **08.12.92**

(30) Priority : **12.12.91 US 805667**

(43) Date of publication of application :
16.06.93 Bulletin 93/24

(84) Designated Contracting States :
BE DK ES GR IE NL PT SE

(71) Applicant : **SANDOZ LTD.**
Lichtstrasse 35
CH-4002 Basel (CH)

(72) Inventor : **Kabadi, Mohan B.**
6 Jack Lane
Marlboro, NJ 07746 (US)
Inventor : **Vivilecchia, Richard Victor**
155 Andrea Drive
Rockaway, NJ 07866 (US)

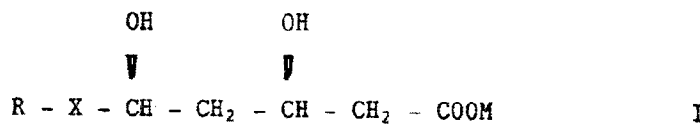
(54) **Stabilized pharmaceutical compositions comprising an HMG-CoA reductase inhibitor compound.**

(57) A pharmaceutical dosage form comprising an HMG-CoA reductase inhibitor compound, e.g., fluvastatin sodium, is disclosed which is stabilized against pH-related degradation by an alkaline stabilizing medium capable of imparting a pH of at least 8 to an aqueous solution or dispersion of the composition.

EP 0 547 000 A1

The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising a pH sensitive medicament, which has enhanced storage stability.

Certain HMG-CoA reductase compounds, i.e. cholesterol biosynthesis inhibitors, are useful in the treatment of hyperlipoproteinemia and atherosclerosis, which are compounds of the formula



wherein

R is an organic radical,

X is -CH=CH-, preferably (E)-CH=CH-, and

M is a physiologically acceptable cation, such as an alkali metal cation or ammonium, preferably sodium or potassium, and especially sodium, are extremely susceptible to degradation at pH below about 8. An example of such a compound comprises the compound having the USAN designation fluvastatin sodium (hereinafter "fluvastatin"), of the chemical designation:

R*,S*-(E)-(±)-7-[3-(4-fluorophenyl)-1-(1-methyl-ethyl)-1H-indol-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid, sodium salt, [see European Patent Application EP-A-114027].

For example, we have found the degradation kinetics of fluvastatin in aqueous solution at various pH are as illustrated below:

% fluvastatin remaining at 37°C		
pH	after 1 hour	after 24 hrs
7.8	98.3	98.0
6.0	99.6	97.1
4.0	86.7	25.2
1.0	10.9	0

The above-indicated instability of fluvastatin and related HMG-CoA reductase compounds we believe is due to the extreme lability of the β, δ-hydroxy groups on the heptenoic acid chain and the presence of the double bond, such that at neutral to acidic pH, the compounds readily undergo elimination or isomerization or oxidation reactions to form conjugated unsaturated aromatic compounds, as well as the threo isomer, the corresponding lactones, and other degradation products.

In order to achieve marketable dosage forms comprising such a compound, it is essential to adequately protect it against pH-related destabilization.

Additionally, the heat and light sensitivity as well as hygroscopicity of the subject compounds impose particular requirements in the manufacture and storage of pharmaceutical dosage forms.

We have surprisingly been able to prepare such compositions having extended periods of storage stability, e.g., whereby at least about 95% of the initial amount of the drug is active after 2 years at +25°C and +30°C and for longer periods.

Compositions of the invention on oral administration can provide rapid and essentially complete intestinal absorption of drug substance.

It is a further advantage that the stabilized compositions of the invention can be readily prepared by aqueous or other solvent-based techniques, e.g. wet granulation.

In one aspect the present invention provides a pharmaceutical composition comprising an HMG-CoA compound of the formula

mixed for 3 minutes, and the resulting mixture is passed through a 40 mesh screen, and mixing is continued for 2 minutes.

(b) Water is added to the resulting mixture, while blending for about 5 minutes to form a wet granulation.

(c) The granulation is dried in a fluid bed dryer with inlet temperature of 50°C until L.O.D. of the granules is 6 to 8%. The granules are passed through a 14 mesh screen and redried until L.O.D. is not greater than 2.5%. The dried granules are passed through a 24 mesh screen, and blended for three minutes.

(d) Magnesium stearate, passed through a 60 mesh bolting cloth, is blended into the mixture for five minutes.

The resulting composition has an L.O.D. of not greater than 2%.

A dispersion of the composition in 10-100 ml of water has a pH of 10.

(e) The resulting light yellow colored composition is tableted using an 8 mm punch, to form a 200 mg tablet core.

(f) A hydroxypropylmethylcellulose film coating formulation, Opadry Yellow[®], YS-1-6347-G, Colorcon Corp. (10% aqueous suspension), is applied to the tablet core in a fluidized bed with an inlet temperature set at 70-75°C, to result in a 5-6 % tablet weight gain.

The resulting tablet meets a dissolution specification of 75% in 30 minutes by the USP paddle method.

The drug is found to be 99% intact after 18 months at 30°C in a light protected, moisture-resistant environment.

Example 5

In the same manner as described in Example 4, 40 mg fluvastatin tablets are prepared wherein the ingredients of the tablet core are present in twice the amounts indicated in Example 4.

Example 6

In the same manner as described in Example 4, 10 mg fluvastatin tablets are prepared wherein the ingredients of the tablet core are present in half the amounts indicated in Example 4.

Example 7

A fluvastatin tablet core or capsule prepared as described in any one of the above Examples is coated in a fluidized bed at a bed temperature of 30-50°C, inlet temperature of 50-80°C, and a relative humidity of less than 50% with an enteric coating formulation comprising Eudragit[®] (Rohm Pharma) or, alternatively, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, to result in a weight percent increase of about 5-12 %.

Example 8

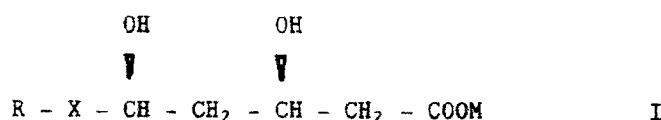
A composition according to the invention is prepared as described in any one of the above Examples which comprises 3R,5S-(E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-(1-methylethyl)-2-dimethylamino-pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid, sodium salt, as the active agent.

Example 9

A composition according to the invention is prepared as described in any one of the above Examples which comprises erythro-(±)-(E)-7-[3-(4-fluorophenyl)-spiro[cyclopentane-1,1'-1E-inden]-2'-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid, sodium salt as the active agent.

Claims

1. A pharmaceutical composition comprising an HMG-CoA compound of the formula



Monograph number: 897.

Title: Atorvastatin.

CAS Registry number: [134523-00-5]

CAS name(s): [*R*-(*R**,*R**)]-2-(4-Fluorophenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1*H*-pyrrole-1-heptanoic acid;

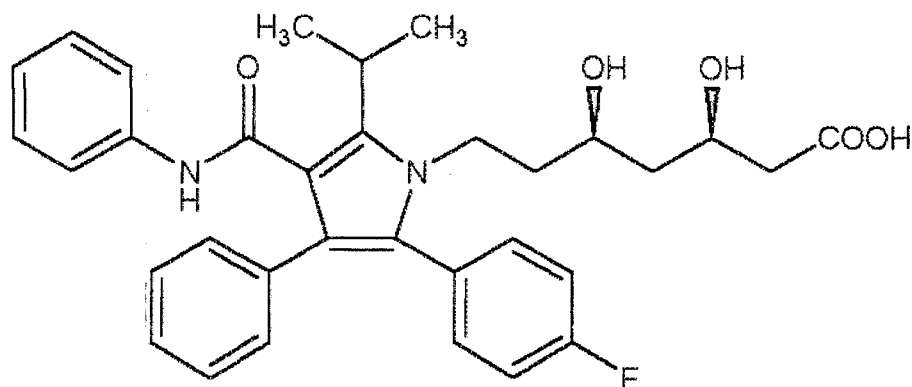
Additional name(s): (β*R*,δ*R*)-2-(*p*-fluoro-phenyl)-β,δ-dihydroxy-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)pyrrole-1-heptanoic acid.

Molecular formula: C₃₃H₃₅FN₂O₅;

Molecular weight: 558.65.

Percent Composition: C 70.95%, H 6.31%, F 3.40%, N 5.01%, O 14.32%.

Literature references: HMG-CoA reductase inhibitor. Prepn: B. D. Roth, *Eur. pat. Appl.* **409, 281**; *idem*, U.S. pat. **5,273,995** (1991, 1993 both to Warner-Lambert); K. L. Baumann *et al.*, *Tetrahedron Letters* **33**, 2283 (1992). Solubility and kinetic studies: A. S. Kearney *et al.*, *Pharm. Res.* **10**, 1461 (1993). Clinical pharmacokinetics: D. D. Cilla, Jr. *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.* **60**, 687 (1996). Review of clinical trials: R. G. Bakker-Arkema *et al.*, *Atherosclerosis* **131**, 17-23 (1997).



Derivative: Calcium salt,

Molecular Formula: C₆₆H₆₈CaF₂N₄O₁₀,

CAS Registry: [134523-03-8]

Drug code(s): *CI-981*,

Trade name(s): *Lipitor (Warner-Lambert)* , *Sortis (Parke-Davis)* , *Torvast (Pfizer)* , *Totalip (Guidotti)* , *Xarator (Parke-Davis)* .

Properties: [α]_D -7.4° (c = 1 in DMSO) .

Rotation: -7.4°

Derivative: Sodium salt,

Molecular Formula: $C_{33}H_{34}FN_2NaO_5$.

CAS Registry: [134523-01-6]

Properties: pKa 4.46. Soly in water (30°): 20.4 µg/ml (pH 2.1); 1.23 mg/ml (pH 6.0).

Derivative: Lactone,

Molecular Formula: $C_{33}H_{33}FN_2O_4$,

CAS Registry: [125995-03-1]

CAS name(s): *(2R-trans)-5-(4-fluorophenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-diphenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide.*

Properties: mp 159.2-160.7° . $[\alpha]_D +26.05^\circ$ (c = 1 in chloroform) .

Melting Point: mp 159.2-160.7°

Rotation: +26.05°

THERAP CAT: Antihyperlipoproteinemic.

Monograph number: 10369.

Title: Cerivastatin.

CAS Registry number: [145599-86-6]

CAS name(s): [*S*-[*R**,*S**-(*E*)]]-7-[4-(4-Fluorophenyl)-5-(methoxymethyl)-2,6-bis(1-methylethyl)-3-pyridinyl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid;

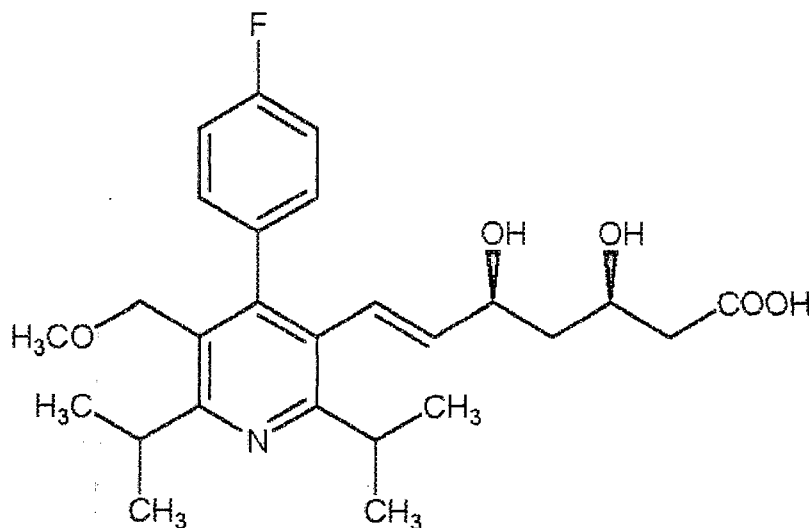
Additional name(s): (3*R*,5*S*,6*E*)-7-[4-(*p*-fluorophenyl)-2,6-diisopropyl-5-(methoxymethyl)-3-pyridyl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid.

Molecular formula: C₂₆H₃₄FNO₅;

Molecular weight: 459.56.

Percent Composition: C 67.95%, H 7.46%, F 4.13%, N 3.05%, O 17.41%.

Literature references: HMG-CoA reductase inhibitor. Prepd and claimed as methyl ester: R. Angerbauer *et al.*, *Eur. pat. Appl.* **325,130**; *idem*, *U.S. pat.* **5,006,530**; as (+)-form sodium salt: *idem*, *U.S. pat.* **5,177,080** (1989, 1991, 1993 all to Bayer). Determinn in plasma by fluorescence linked LC: G. J. Krol *et al.*, *J. Pharmaceut. Biomed. Anal.* **11**, 1269 (1993); by HPLC: *idem*, *Methodol. Surv. Bioanal. Drugs* **23**, 147 (1994). Effects on LDL receptor levels: G. C. Ness *et al.*, *Arch. Biochem. Biophys.* **325**, 242 (1996). Pharmacokinetics in dogs and rats: W. Steinke *et al.*, *Japan. Pharmacol. Ther.* **24** Suppl. 9, S1217 (1996). Clinical trial in hyperlipidemia: N. Nakaya *et al.*, *ibid.* S1381.



Derivative: Sodium salt,

Molecular Formula: C₂₆H₃₃FNNaO₅,

CAS Registry: [143201-11-0]

Additional name(s): rivastatin,

Drug code(s): *BAY w 6228*,

Trade name(s): *Baycol (Bayer) , Lipobay (Bayer) .*

Properties: Solid, $[\alpha]_D^{20} +24.1^\circ$ (c = 1 in ethanol) .

Rotation: $+24.1^\circ$

THERAP CAT: Antihyperlipoproteinemic.

Monograph number: 4250.

Title: Fluvastatin.

CAS Registry number: [93957-54-1]

CAS name(s): [*R**,*S**-(*E*)]-(±)-7-[3-(4-Fluorophenyl)-1-(1-methylethyl)-1*H*-indol-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid;

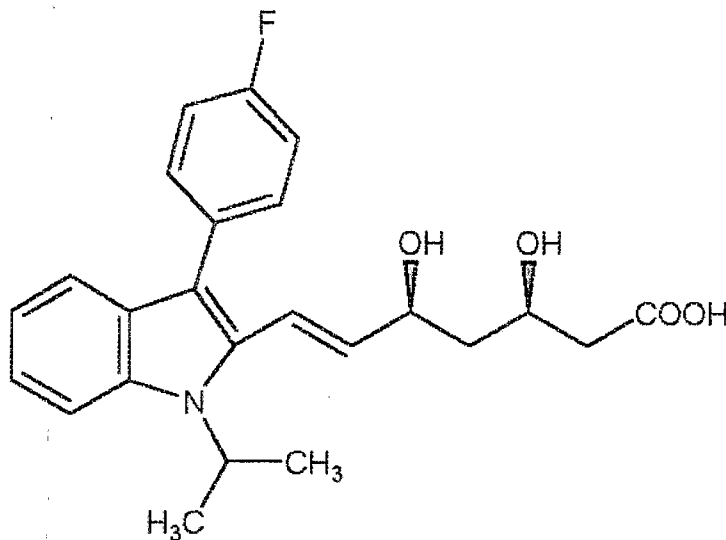
Additional name(s): (±)-(3*R**,5*S**,6*E*)-7-[3-(*p*-fluorophenyl)-1-isopropylindol-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoate;

Molecular formula: C₂₄H₂₆FNO₄;

Molecular weight: 411.47.

Percent Composition: C 70.06%, H 6.37%, F 4.62%, N 3.40%, O 15.55%.

Literature references: Synthetic HMG-CoA reductase inhibitor. Prepn: F. G. Kathawala, *PCT Int. pat. Appl.* **84 02131**; *idem*, U.S. pat. **4,739,073** (1984, 1988 both to Sandoz). Clinical pharmacology: J. Yuan *et al.*, *Atherosclerosis* **87**, 147 (1991). Clinical pharmacokinetics: F. L. S. Tse *et al.*, *J. Clin. Pharmacol.* **32**, 630 (1992). Metabolism in humans: J. G. Dain *et al.*, *Drug Metab. Dispos.* **21**, 567 (1993). HPLC determin in plasma: G. Kalafsky *et al.*, *J. Chromatog. Biomed. Appl.* **614**, 307 (1993). Clinical study: E. Leitersdorf *et al.*, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **45**, 513 (1993). Review of pharmacology and therapeutic use: R. I. Levy *et al.*, *Circulation* **87**, Suppl. III, III-45-III-53 (1993).



Derivative: Sodium salt,

Molecular Formula: C₂₄H₂₅FNNaO₄,

CAS Registry: [93957-55-2]

Additional name(s): *fluindostatin*,

Drug code(s): *XU 62-320*,

Trade name(s): *Lescol (Novartis) , Lipaxan (Italfarmaco) , Primexin (Wander) .*

Properties: mp 194-197° .

Melting Point: mp 194-197°

THERAP CAT: Antihyperlipoproteinemic.

Monograph number: 7894.

Title: Pravastatin Sodium.

CAS Registry number: [81131-70-6]

CAS name(s): [1S-[1 α -(β S*, δ S*),2 α ,6 α ,8 β (R*),8 α]]-1,2,6,7,8,8a-Hexahydro- β , δ ,6-trihydroxy-2-methyl-8-(2-methyl-1-oxobutoxy)-1-naphthaleneheptanoic acid monosodium salt;

Additional name(s): sodium (+)-(3R,5R)-3,5-dihydroxy-7-[(1S,2S,6S,8S,8aR)-6-hydroxy-2-methyl-8-[(S)-2-methylbutyryloxy]-1,2,6,7,8,8a-hexahydro-1-naphthyl]heptanoate; eptastatin sodium; 3 β -hydroxycompactin sodium salt;

Drug code(s): CS-514; SQ-31000;

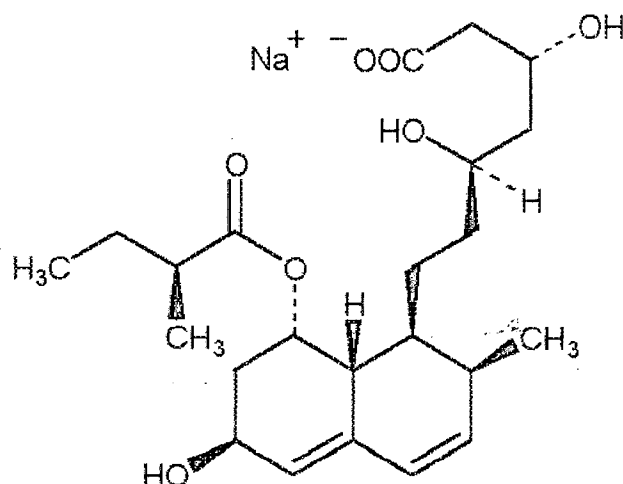
Trade name(s): Elisor (Bristol-Myers Squibb) ; Lipostat (Bristol-Myers Squibb) ; Liprevil (Schwarz) ; Mevalotin (Sankyo) ; Oliprevin (Bristol-Myers Squibb) ; Pravachol (Bristol-Myers Squibb) ; Pravaselect (Menarini) ; Pravasin (Bristol-Myers Squibb) ; Selectin (Bristol-Myers Squibb) ; Selipran (Bristol-Myers Squibb) ; Vasten (Specia) .

Molecular formula: C₂₃H₃₅NaO₇;

Molecular weight: 446.52.

Percent Composition: C 61.87%, H 7.90%, Na 5.15%, O 25.08%.

Literature references: HMG-CoA reductase inhibitor; bioactive metabolite of mevastatin, *q.v.* Prepn by microbial hydroxylation: A. Terahara, M. Tanaka, **Ger. pat. 3,122,499**; *eidem*, **U.S. pat. 4,346,227** (1981, 1982 both to Sankyo); N. Serizawa *et al.*, *J. Antibiot.* **36**, 604 (1983). Structure elucidation: H. Haruyama *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **34**, 1459 (1986). Effect on serum lipid concentration: N. Nakaya *et al.*, *Atherosclerosis* **61**, 125 (1986); on hepatic metabolism of cholesterol: E. Reihner *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **323**, 224 (1990). Preliminary clinical trial in primary hypercholesterolemia: T. Kazumi *et al.*, *Horm. Metabol. Res.* **18**, 654 (1986). Clinical comparison with probucol, *q.v.*: G. Yoshino *et al.*, *Lancet* **2**, 740 (1986).



Properties: Amorphous powder. uv max (methanol): 230 , 237 , 245 nm .

UV Maxima: 230; 237; 245

Derivative: Lactone,

Molecular Formula: $C_{23}H_{34}O_6$

Properties: colorless plate crystals, mp 138-142° . $[\alpha]_D^{22} +194.0^\circ$ (c = 0.51 in methanol) . uv max (methanol): 230 , 237 , 245 nm .

Melting Point: mp 138-142°

UV Maxima: 230; 237; 245

Rotation: +194.0°

THERAP CAT: Antihyperlipoproteinemic.

Monograph number: 5616.

Title: Lovastatin.

CAS Registry number: [75330-75-5]

CAS name(s): [1*S*-[1*α*(*R**),3*α*,7*β*,8*β*(2*S**,4*S**),8*αβ*]]-2-Methylbutanoic acid 1,2,3,7,8,8*a*-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2*H*-pyran-2-yl)ethyl]-1-naphthalenyl ester;

Additional name(s): (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-1,2,3,7,8,8*a*-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-[(2*R*,4*R*)-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-1-naphthalenyl (*S*)-2-methylbutyrate; 1,2,6,7,8,8*a*-hexahydro-*β*,*δ*-dihydroxy-2,6-dimethyl-8-(2-methyl-1-oxobutoxy)-1-naphthaleneheptanoic acid *δ*-lactone; 2*β*,6*α*-dimethyl-8*α*-(2-methyl-1-oxobutoxy)mevinic acid lactone; mevinolin; 6*α*-methylcompactin; monacolin K;

Drug code(s): MK-803;

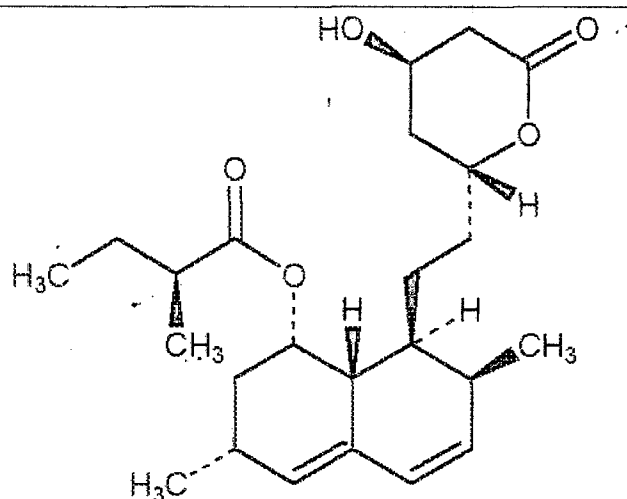
Trade name(s): Lovalip (Riesel) ; Mevacor (Merck & Co.) ; Mevinacor (Merck & Co.) ; Mevlor (Merck & Co.) ; Sivlor (Sidus) .

Molecular formula: C₂₄H₃₆O₅;

Molecular weight: 404.55.

Percent Composition: C 71.26%, H 8.97%, O 19.77%.

Literature references: Fungal metabolite; potent inhibitor of HMG-CoA reductase, the rate controlling enzyme in cholesterol biosynthesis. Isoln from *Monascus ruber*: A. Endo, *J. Antibiot.* **32**, 852 (1979); from *Aspergillus terreus*: R. L. Monaghan *et al.*, U.S. pat. **4,231,938** (1980 to Merck & Co.). Structure and biochemical properties: A. W. Alberts *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **77**, 3957 (1980). Synthesis: M. Hirama, M. Iwashita, *Tetrahedron Letters* **24**, 1811 (1983); D. L. J. Clive *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 6914 (1988). Biosynthesis: M. D. Greenspan, J. B. Yudkovitz, *J. Bacteriol.* **162**, 704 (1985); R. N. Moore *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 3694 (1985). HPLC determ in plasma and bile: R. J. Stubbs *et al.*, *J. Chromatog.* **383**, 438 (1986). Stimulation of receptor-mediated clearance of low density lipoproteins: D. W. Bilheimer *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **80**, 4124 (1983). Effects on lipoprotein metabolism: S. M. Grundy, G. L. Vega, *J. Lipid Res.* **26**, 1464 (1985). Multicenter clinical comparison with gemfibrozil, *q.v.*: M. J. Tikkanen *et al.*, *Am. J. Cardiol.* **62**, 35J (1988). Review of syntheses: T. Rosen, C. H. Heathcock, *Tetrahedron* **42**, 4909-4951 (1986). Review of clinical experience: J. A. Tobert, *Circulation* **76**, 534-538 (1987); *idem*, *Am. J. Cardiol.* **62**, 28J-34J (1988). Comprehensive description: G. S. Brenner *et al.*, *Anal. Profiles Drug Subs. Excip.* **21**, 277-305 (1992).



Properties: White crystals, mp (under N_2): 174.5° . $[\alpha]_D^{25} +323^\circ$ ($c = 0.5$ g in 100 ml acetonitrile).
 uv max: 231, 238, 247 nm ($A^{1\%}$ 532, 621, 418). Soly at room temp (mg/ml): acetone 47,
 acetonitrile 28, *n*-butanol 7, *i*-butanol 14, chloroform 350, *N,N*-dimethylformamide 90, ethanol 16,
 methanol 28, *n*-octanol 2, *n*-propanol 11, *i*-propanol 20, water 0.4×10^{-3} . LD_{50} orally in mice: >
 1000 mg/kg (Endo).

Melting Point: mp (under N_2): 174.5°

UV Maxima: 231; 238; 247

Rotation: $+323^\circ$

THERAP CAT: Antihypercholesterolemic.

Monograph number: 8686.

Title: Simvastatin.

CAS Registry number: [79902-63-9]

CAS name(s): [1S-[1 α ,3 α ,7 β ,8 β (2S*,4S*),8a β]]-2,2-Dimethylbutanoic acid 1,2,3,7,8,8a-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1-naphthalenyl ester;

Additional name(s): 2,2-dimethylbutyric acid 8-ester with (4R,6R)-6-[2-[(1S,2S,6R,8S,8aR)-1,2,6,7,8,8a-hexahydro-8-hydroxy-2,6-dimethyl-1-naphthyl]ethyl]tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-one; synvinolin;

Drug code(s): MK-733;

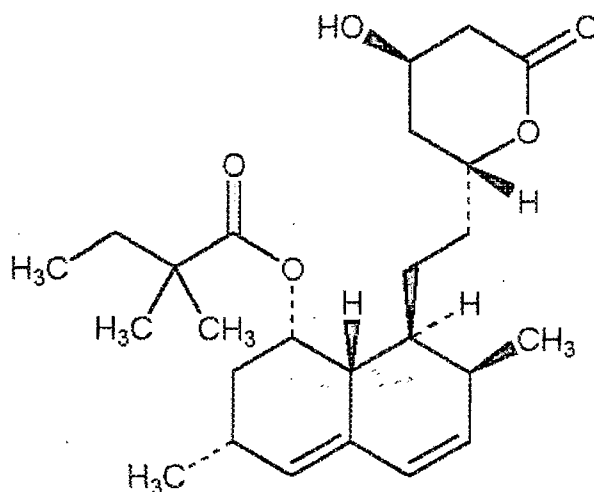
Trade name(s): Denan (Thomae) ; Liponorm (Gentili) ; Lodalès (Sanofi Winthrop) ; Simovil (Riesel) ; Sinvacor (Merck & Co.) ; Sivastin (Sigma-Tau) ; Zocor (Merck & Co.) ; Zocord (Merck & Co.) .

Molecular formula: C₂₅H₃₈O₅;

Molecular weight: 418.57.

Percent Composition: C 71.74%, H 9.15%, O 19.11%.

Literature references: Competitive inhibitor of HMG-CoA reductase; synthetic analog of lovastatin, *q. v.* Prepn: A. K. Willard *et al.*, **Eur. pat. Appl. 33,538**, W. F. Hoffman *et al.*, **U.S. pat. 4,444,784** (1981, 1984 both to Merck & Co.); W. F. Hoffman *et al.*, *J. Med. Chem.* **29**, 849 (1986) . Clinical evaluation in hypercholesterolemia: M. J. Mol *et al.*, *Lancet* **2**, 936 (1986); L. A. Simons *et al.*, *Med. J. Aust.* **147**, 65 (1987). Effect on survival in CHD: Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, *Lancet* **344**, 1383 (1994). Comprehensive description: D. K. Ellison *et al.*, *Anal. Profiles Drug Subs. Excip.* **22**, 359-388 (1993).



Properties: Crystals from *n*-butyl chloride + hexane, mp 135-138°. Soly (mg/ml): chloroform 610; DMSO 540; methanol 200; ethanol 160; *n*-hexane 0.15; 0.1M HCl 0.06; polyethylene glycol-400 70; propylene glycol 30; 0.1M NaOH 70; water 0.03. uv max (acetonitrile): 231 , 238 , 247 nm ($A_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 516, 604, 408) . $[\alpha]_D^{25} +292^\circ$ (c = 0.5% in acetonitrile) .

Melting Point: mp 135-138°

UV Maxima: 231; 238; 247

Rotation: +292°

THERAP CAT: Antihyperlipidemic.

DRUGS OF THE FUTURE

Vol. 24, No. 5, May 1999

MONOGRAPHS

Cilansetron. Treatment of IBS. 5-HT₃ antagonist. *X. Rabasseda, P. Leeson, J. Silvestre, J. Castañer*

CR-2945. CCK-2 receptor antagonist. *L. Revel, F. Makovec, J. Castañer*

Eplerenone. Antihypertensive. Treatment of heart failure. Aldosterone antagonist. *X. Rabasseda, J. Silvestre, J. Castañer*

FMdC. Antineoplastic, ribonucleotide-diphosphate reductase inhibitor. *R.D. Woessner, A.J. Bitonti*

ZD-4522. Hypolipidemic, HMG-CoA reductase inhibitor. *A. Grail, J. Castañer*

REVIEW ARTICLES

Small molecule inhibitors of receptor tyrosine kinases. *D.H. Boschelli*

Combinatorial Chemistry & Drug Discovery

Applications of Raman spectroscopy to combinatorial chemistry. *J. Hochlowski, D. Whittern, J. Pan, R. Swenson*

Information Update 1-23

A-007
Abciximab
Alaptide
Amlexanox
AS-101
Balsalazide Disodium
Deferiprone
Docetaxel
Emedastine Fumarate
Emitefur
Falcacalcitriol
FK-143
FK-317
Fluticasone Propionate
Gossypol
Hypertcin
Irbesartan
Lamperisone Hydrochloride
Lisofylline
MCL-225
Metrifonate
Mitoxantrone Hydrochloride
N-0861
Naratriptan
Octreotide
Pemetrexed Disodium
Posatrelin
Pravastatin Sodium
Ridogrel
SID/-ASM-981
Sparfloxacin
TAS-103
Tibolone
Topotecan Hydrochloride

415

Trovafloxacin Mesilate
Ularitide
Vorozole
Nemilofiban

[Home](#) | [About Prous Science](#) | [Site Map](#) | [Molecule of the Month](#) | [Today's News](#) |
[Products & Services](#) | [Publication & Database Contents](#) | [Support](#)

Copyright ©1995-1999 Prous Science.
All rights reserved. [Legal Information](#).
Send your comments to [Webmaster](#).

Marketed or Late-Stage Pharmaceutical Products

The following tables include selected products from the pipelines of 16 of the largest pharmaceutical companies ranked by percentage share of U.S. sales. The lists include selected approved products with annual worldwide sales greater than \$300 million, as well as some newly launched products that are projected to mature into products with sales of that magnitude, plus selected compounds with significant sales potential that are in Phase III development. The charts accompany a full story on the emergence of biotech products in the late-stage pipelines of pharma companies, which has been published in the April 19, 1999, issue of BioCentury, the Bernstein Report on BioBusiness.

American Home Products Corp.

Through its Wyeth-Ayerst division, American Home Products Corp. has chosen to bring much of its investment in biotechnology in house. The company owns all of Genetics Institute Inc. and majority ownership of Immunex Corp. In fact, the old GI management now holds many of the key management positions at Wyeth-Ayerst.

As the chart illustrates, AHP has only three products with sales greater than \$300 million a year. The company is thus in need of more products and larger products.

Among Wyeth-Ayerst's products from biotech partners is Immunex's Enbrel anti-TNF molecule for rheumatoid arthritis, which was approved last November. Refacto Factor VIII, which was developed by GI for hemophilia, has just been approved in Europe. Apart from GI and Immunex, AHP's other marketed biotech-derived product is Biomatrix Inc.'s Synvisc for osteoarthritis of the knee.

Product	Description	Indication	Partner	Status	1998 Sales \$M
Remarin trimegestone	Hormone replacement therapy	Prevent osteoporosis		MKT	>\$300
Allesse/Loette levonorgestrel/EE	Oral contraceptive family	Contraception		MKT	>\$300
Effexor venlafaxine	Neurotransmitter potentiator	Depression, anxiety		MKT	>\$300
ReFacto	Factor VIII	Hemophilia A	Genetics Institute	MKT in Europe, filed in U.S.	
Rapamune sirolimus	Macrolide antibiotic	Kidney transplant rejection		Filed	
Protonix pantoprazole	Proton pump inhibitor	Ulcers		Filed	
Sohata zaleplon	GABA agonist	Insomnia		Filed	
Pneumococcal conjugate vaccine	Pneumococcal conjugate vaccine	Otitis media, pneumonia, meningitis		Phase III	
Prempro medroxyprogesterone	Hormone replacement therapy	Alzheimer's disease		Phase III	
rhBMP-2	Bone morphogenic protein-2	Bone repair	Genetics Institute	Phase III	

AstraZeneca

It remains to be seen how the newly merged company will think about the relationship between internal development and external partnering. Looking at the past of each company, Astra AB has done relatively few biotech deals and has nothing from biotech in late stage development. Zeneca Group plc uses external product deals to selectively augment its internal pipeline, but none of its major marketed products or key products in late-stage development are from biotech companies.

Product	Description	Indication	Partner	Status	1998 Sales \$M
Losec omeprazole	Proton pump inhibitor	Treat ulcers		MKT	\$3,982
Pulmicort budesonide Turbuhaler	Anti-inflammatory corticosteroid	Asthma		MKT	\$690
Seloken metoprolol	Cardioselective beta blocker	Hypertension, CHF, arrhythmias, angina pectoris		MKT	\$449
Plendil felodipine	Calcium channel blocker	Hypertension		MKT	\$330
Zestril	ACE inhibitor	CHF		MKT	\$1,083
Zoladex goserelin	LHRH analog	In vitro fertilization		MKT	\$603
Dipravan	Propofol	Anesthesia		MKT	\$629
Nolvadex tamoxifen	Selective estrogen receptor modulator	Prevent breast cancer		MKT	\$506
Oxis formoterol				On market in	

Turbuhaler	Long-acting B2 agonist	Asthma		Europe/Phase III U.S.	
Perprazole	Optical isomer of Omeprazole	Acid reflux		Phase III	
Zendra clomethiazole	Neuroprotective agent	Stroke		Phase III	
ZD-4522	Statin lipid lowering agent	Lower cholesterol		Phase II/III	

Bristol-Myers Squibb Co.

Bristol-Myers Squibb is making strong efforts to bring more development in-house, while at the same time increasing the number of product launches per year. For BMS, this means changing the existing ratio of internally developed to in-licensed compounds from 1:1 to 4:1. As the chart shows, a number of compounds in BMS's portfolio are from both biotech companies and other pharmaceutical companies, including a number from Japanese pharma.

Product	Description	Indication	Partner	Status	1998 Sales \$M
Taxol paclitaxel	Microtubule stabilizing agent	Cancer		MKT	NA
Glucophage metformin	Oral hypoglycemic agent	Type II diabetes	Lipha	MKT	NA
Pravachol pravastatin	HMG-CoA reductase inhibitor	Cholesterol lowering	Sankyo	MKT	NA
Zerit stavudine d4T	Nucleoside analog	HIV		MKT	NA
Videx didanosine ddl	Nucleoside analog	HIV		MKT	NA
Buspar buspirone	Anxiolytic	Anxiety		MKT	NA
Monopril fosinopril	ACE inhibitor	Hypertension		MKT	NA
Serzone nefazodone	Antidepressant	Depression		MKT	NA
Plavix clopidogrel	GPIIb/IIIa inhibitor	Adverse events in atherosclerosis	Sanofi	MKT	NA
Orzel UFT (uracil and tegafur)	Combination cytotoxic chemotherapy	Colorectal cancer	Taiho	NDA	
Tequin gatafloxacin	Quinolone antibiotic	Bacterial infections	Kyorin	NDA	
Omapatrilat	Vasopeptidase inhibitor	Hypertension		Phase III	
Lanoteplase (nPA)	tPA analog thrombolytic	Heart attack	Genetics Institute (AHP)	Phase III	
GMK	Vaccine against the GM2 ganglioside	Melanoma	Progenics	Phase III	
Lobucavir	Nucleoside analog	Herpes and hepatitis B		Phase III suspended	

Eli Lilly and Co.

Lilly has only one marketed product from biotech, but it is the most successful compound in its class: Centocor Inc.'s ReoPro GPIIb/IIIa inhibitor. Given the number of biotech deals the company has, more products can be expected in the future.

Product	Description	Indication	Partner	Status	1998 Sales \$M
Prozac fluoxetine	Serotonin reuptake inhibitor	Depression		MKT	\$2,800
Humulin	Human insulin	Diabetes		MKT	\$959
Zyprexa olanzapine	Selective monoaminergic antagonist	Schizophrenia		MKT	\$1,440
Gemzar gemcitabine	Nucleoside analog	Cancer		MKT	\$307
ReoPro abciximab	GPIIb/IIIa inhibitor	Angioplasty	Centocor	MKT	\$365
Prozac fluoxetine	Serotonin reuptake inhibitor	Depression/PMS		Filed	
Actos pioglitazone	Thiazolidinedione PPAR gamma agonist insulin sensitizer	Type II diabetes	Takeda	Filed	
MTA	Multi-targeted antifolate	Solid tumors		Phase III	
Protein kinase C beta	PKC beta inhibitor	Diabetic macular edema		Phase II/III	

Glaxo Wellcome plc

Glaxo has done well with its biotech collaborations. 3TC in formulations for HIV and hepatitis B is marketed worldwide, Relenza for flu is in the process of receiving worldwide approvals, while Agenerase for HIV was just approved.

Product	Description	Indication	Partner	Status	1998 Sales \$M
			BioChem		

Epivir lamivudine 3TC	Reverse transcriptase inhibitor	HIV	Pharma	MKT	\$575
Becotide beclomethasone	Corticosteroid	Asthma		MKT	\$495
Combivir AZT/3TC	Nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors	HIV	BioChem Pharma	MKT	\$428
Flixonase/Flonase fluticasone	Synthetic corticosteroid	Allergic rhinitis		MKT	\$438
Flixotide/Flovent fluticasone	Glucocorticoid	Asthma		MKT	\$798
Fortum ceftazidime	Cephalosporin antibiotic	Bacterial infections		MKT	\$380
Imigran/Imitrex sumatriptan	Serotonin 5HT1 receptor agonist	Migraine		MKT	\$1,119
Serevent salmeterol	Beta-2 adrenergic bronchodilator	Asthma		MKT	\$798
Ventolin albuterol	Beta-2 adrenergic bronchodilator	Bronchospasm (asthma)		MKT	\$609
Wellbutrin bupropion	Aminoketone antidepressant	Depression		MKT	\$492
Zantac ranitidine	Histamine H2 receptor antagonist	Duodenal ulcers		MKT	\$1,213
Zinnat cefuroxime	Cephalosporin antibiotic	Surgical prophylaxis		MKT	\$659
Zofran ondansetron	Serotonin 5HT3 receptor antagonist	Chemotherapy induced nausea/vomiting		MKT	\$624
Virax acyclovir	Nucleoside analog	Herpes		MKT	\$646
Generase amprenavir	Protease inhibitor	Treat HIV	Vertex	MKT	NA
Malarone atovaquone/proguanil	Electron transport system inhibitor	Malaria prophylaxis		Filed	
Lotronex alosetron	5-HT3 antagonist	Irritable bowel syndrome		Phase III	
Gl198745	5-alpha reductase inhibitor	Benign prostatic hyperplasia		Phase III	
Eniluracil (776C85)	Chemotoxic agent enhancer	Advanced pancreatic cancer, colorectal cancer		Phase III	
Panorex edrecolomab	Monoclonal antibody	Colon cancer, rectal cancer	Centocor	Phase III (MKT - Germany)	
GV150526	Glycine antagonist	Stroke		Phase III	

Hoechst Marion Roussel

HMR has only two biotech products in late stage development, but they could be blockbusters if successful: inhaled insulin for diabetes with Inhale Therapeutics and GA-EPO for anemia with Transkaryotic Therapies Inc.

Product	Description	Indication	Partner	Status	1998 Sales \$M
Cardizem diltiazem family	Calcium channel blocker	Hypertension and angina pectoris		MKT	\$791
Allegra fexofenadine	Histamine H1-receptor antagonist	Seasonal allergic rhinitis		MKT	\$471
Delix	Antihypertensive	Hypertension and myocardial infarction		MKT	\$392
M100907	5-HT2A serotonin subreceptor antagonist	Schizophrenia		Phase III	
Pulmonary insulin	Inhaled insulin	Diabetes	Inhale and Pfizer	Phase III	
GA-EPO	Gene activated erythropoietin	Anemia	Transkaryotic	Phase III	
Cariporide	Sodium hydrogen exchange inhibitor	Ischemia		Phase II/III (failed)	
Insulin Glargine	Engineered insulin	Diabetes		Phase III completed	
Trimegestone	Hormone	Post-menopause and prevent bone loss		Phase III	
Ketolide	Anti-bacterial	Respiratory infections		Phase III	
HMR 4006	Inhalable insulin	Diabetes		Phase III	
Flavopiridol	Cyclin dependent kinase inhibitor	Cancer		Phase I/II	

Ambien zolpidem	Non-benzodiazepine	Insomnia		MKT	NA
Daypro oxaprozin	NSAID	Osteo and rheumatoid arthritis		MKT	NA
Arthrotec	Diclofenac/misoprostol	Osteo and rheumatoid arthritis		MKT	NA
Covera-HS verapamil	Calcium channel blocker	Hypertension and angina		MKT	NA
Cytotec misoprostol	Prostaglandin analog	Prevent gastric ulcers		MKT	NA
Celecoxib	Cox-2 inhibitor	Familial adenomatous polyposis	Pfizer	Phase III	
Valecoxib	2d generation Cox-2 inhibitor	Osteo and rheumatoid arthritis, pain	Pfizer	Phase III	
Parecoxib	Parenteral Cox-2 inhibitor	Pain		Phase III	
Eplerenone	Anti-aldosterone agent	Hypertension, CHF		Phase III	
Leridistim (MPO)	Hematopoietic growth factor	Restore and mobilize blood cells		Phase III	
HRT patches	Hormone replacement therapy	Menopausal symptoms and estrogen deficiency		Phase III	

SmithKline Beecham

SmithKline has built biotech capabilities internally while also establishing external alliances. Most of the products being developed with partners are still in early development. Thus the fruits of SB's alliance strategy have yet to appear in its late-stage pipeline. Only Paxil CR for depression, which uses technology from SkyePharma PLC, and Coulter Pharmaceutical Inc.'s Bexxar antibody for non-Hodgkin's lymphoma appear in the chart.

Product	Description	Indication	Partner	Status	1998 Sales \$M
Paxil paroxetine	Selective serotonin reuptake inhibitor	Depression		MKT	\$1,760
Augmentin	Amoxicillin/clavulanate	Bacterial infection		MKT	\$1,600
Paxil CR	Selective serotonin reuptake inhibitor	Depression	SkyePharma	MKT	NA
Avandia rosiglitazone	PPAR gamma agonist	Type II diabetes		Filed	
Idoxifene	SERM	Osteoporosis		Phase III	
Factive	Quinolone antibiotic	Bacterial infections		Phase III	
Bexxar	Anti-CD20 MAb/I-131	Non-Hodgkin's lymphoma	Coulter	Phase III	

Warner-Lambert Co.

Warner-Lambert falls at the far end of the collaborative spectrum, with none of its late-stage or marketed products deriving from biotech companies. Its planned acquisition of Agouron Pharmaceuticals Inc. will change that picture.

Product	Description	Indication	Partner	Status	1998 Sales \$M
Lipitor atorvastatin	HMG-CoA reductase inhibitor	Lipid lowering		MKT	\$2,200
Glucophage XL ER metformin hydrochloride	Thiazolidinedione	Type II diabetes	Sankyo	MKT	\$748
Neurontin gabapentin	Anticonvulsant	Seizures		MKT	\$514
Accupril quinapril	ACE inhibitor	Hypertension, CHF		MKT	\$454
Omnicef cefdinir	Cephalosporin antibiotic	Bacterial infections	Fujisawa	MKT	Introduced 98
Celexa citalopram	Selective serotonin reuptake inhibitor	Depression	Forest Labs	MKT	Introduced 98
Clinafloxacin	Quinolone antibiotic	Bacterial infections		NDA	
FemHRT norethindrone and estradiol	Hormone	Menopause/osteoporosis		NDA	
Pramiracetam	Pyrrolidinone nootropic	Cognitive disorders		Phase III	
Fedotozine	Selective kappa agonist	Irritable bowel syndrome		Phase III	
Suramin	Polymerase inhibitor	Prostate cancer		Phase III	
Zenerestat	Aldose reductase inhibitor	Diabetic neuropathy	Fujisawa	Phase III	

Sistemas de liberación sostenida de drogas

MARK A. LONGER
JOSEPH R. ROBINSON

El objetivo de todo sistema de suministro de drogas es proveer una cantidad terapéutica de droga en el sitio adecuado del cuerpo para conseguir rápidamente y después mantener la concentración de droga que se desea. Este objetivo idealizado señala los dos aspectos más importantes del suministro de drogas, la *ubicación espacial* y la *distribución temporal* de una droga. La ubicación espacial se relaciona con la orientación de una droga hacia un órgano o tejido específico, en tanto que la distribución temporal se relaciona con el control del ritmo con el que se suministra la droga al órgano destinado a recibirla. El sistema de suministro de drogas de liberación sostenida debidamente estructurado, puede contribuir mucho a resolver estos dos problemas. Por ese motivo la ciencia y la tecnología responsables del desarrollo de productos farmacéuticos de liberación sostenida han sido y siguen siendo un foco de mucha atención en los laboratorios industriales y académicos. En la actualidad existen en el merca-

do numerosos productos formulados para administración oral y parenteral que suministran la droga en forma sostenida o controlada. La mayor parte de las investigaciones se encaminaron hacia las formas posológicas orales que satisfacen el aspecto temporal del suministro de la droga, pero muchos de los enfoques más nuevos que se investigan en la actualidad también permitirían una ubicación espacial. En este capítulo hemos de definir y explicar la índole de la terapia con drogas de liberación sostenida, delinearemos brevemente las propiedades fisicoquímicas y biológicas de una droga que inciden sobre la liberación sostenida y reseñaremos algunos tipos más comunes de formas posológicas de liberación sostenida orales y parenterales. Además presentaremos un breve comentario sobre algunos métodos que se emplean en la actualidad para desarrollar sistemas de suministro orientados hacia un "blanco" o receptor.

Drogoterapia convencional

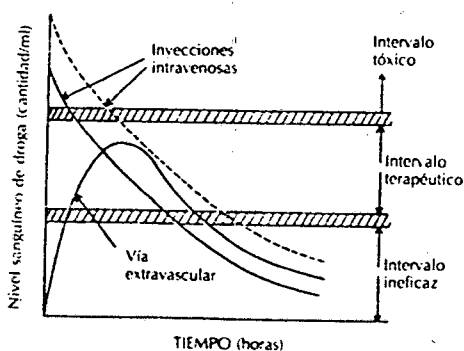


Fig. 92-1. Perfiles típicos del nivel sanguíneo de droga en función del tiempo para inyecciones intravenosas y una vía de administración intravascular.

Para adquirir una noción de la utilidad de la drogoterapia sostenida conviene reseñar algunos aspectos fundamentales del suministro convencional de drogas. Consideraremos la administración de una sola dosis de una droga cuyo destino obedece a un modelo farmacocinético unicompartimental. Según la vía de administración, una forma posológica convencional de la droga—suspensión, solución, cápsula, tableta—podría producir un nivel sanguíneo de droga en función del tiempo, similar al que se ilustra en la figura 92-1. Por "nivel sanguíneo de droga" se entiende la concentración de droga en la sangre o plasma, pero también se podría diagramar en la ordenada la concentración en cualquier tejido. Se verá en esta figura que la administración de la droga por vía extravascular—oral, intramuscular, rectal, etc.—no mantiene los niveles sanguíneos dentro del intervalo terapéutico por periodos prolongados.

La breve duración de formas posológicas con la entrega temporal niveles sanguíneos de terapéuticos más tiempo, indicando la dosis de una línea punteada se niveles tóxicos de indeseable y este enfoque recurso sería administrar intervalos posológicos con dosis múltiple. En la vía oral. En este caso el tiempo requerido para de la dosis y del intervalo dosis múltiples entraña

1. Si el intervalo posológico media biológica de máximos y mínimos, las drogas con frecuentes para mantener.
2. Puede ser que el dentro del intervalo, lo cual es una de los estados de enfer.
3. Si el paciente no múltiple este enfoque

En muchos casos se potenciales relacionados. Cuando sucede

Como mencionamos convencionales compres, cápsulas, tabletas, mas, ungüentos y suposición se puede cológicas liberan sus cor "pool" de absorción en el sencillo esquema

Forma posológica k_r "Pool" de absorción
liberación de la droga

El "pool" de absorción de la droga en el sitio k_a y k_r son constantes para liberación, absorción de droga, respectivamente una forma posológica $>>> k_a$ o, de lo contrario, a través de una membrana intestinal, es el paso de la droga a su área de destino de liberación no inme-

continuarse para el producto comercial todo el tiempo que permanezca en el mercado porque los cambios sutiles en el proceso de elaboración y/o en las materias primas pueden influir sobre la vida de almacenamiento de un producto.

REFERENCIAS

1. Urdang G: *What's New*, 1943, pp 5-14; through *J Amer Pharm Assoc* 34, 135, 1945.
2. White RC: *J Amer Pharm Assoc*, 11, 345, 1922.

3. Kremers E, Urdang G: *History of Pharmacy*, Philadelphia, Lippincott, 1940, p 20, 319.
4. Anon: *J Amer Med Assoc*, 84, 829, 1920.
5. Wiegand TS: *Am J Pharm* 74, 33, 1902.
6. Warner WR Jr: *Am J Pharm* 74, 32, 1902.
7. Wurster DE: (Wisconsin Alumni Research Foundation) US Patent 2,648,609 (1953).
8. Signorino CA: US Patents 3,738,952 and 3,741,795 (June, 1973).
9. Tucker SJ et al: *J Amer Pharm Assoc* 47, 849-850, 1958.
10. Schwartz JB, Alvino TP: *J Pharm Sci* 65, 572, 1976.
11. Prillig EB: *J Pharm Sci*, 50, 1245-1249, 1969.
12. Porter SC: *Pharm Tech*, 4, 67-75, 1980.
13. Delporte JP, Jaminet F: *J Pharm Belg* 31, 38, 1976.
14. Rowe RC: *J Pharm Pharmacol* 33, 423-426, 1981.
15. Fraade DJ, ed: *Automation of Pharmaceutical Operations*, Pharm Tech Publ, Springfield, OR, 1983.

ón de la droga aunque no diferencia del caso de los (ca o controlada). Como ariar con cada tanda sponde, por ejemplo, de procesado o a variacio- pleadas), es fundamen- particular en productos os (véase el cap. 90).

5

estabilidad para produc- con la forma posológi- programas de prueba de os que han revelado las - sometido un producto ndiciones suelen desig- nden intervalos de tem- ipulación.

ecen límites de acepta- ecto, disponibilidad de ontenido de droga. El to conserva las propie- o en condiciones nor- a de almacenamiento. e diseñarse para mejo- Por ejemplo, si el color z, se puede envasar el bar y/o proteger de la n. Cuando la cubierta n material amortigua- el fondo del recipien- la humedad, se puede edad y/o un desecan- acenamiento del pro- e comercial ensayado

también se puede en- s respecto de lo nor- alidad de acelerar las ueda hacer más pron- erniente a la vida de unque son útiles, las muy exageradas pue- las formas posológi- iberación de la droga e mide in vitro, pero dición in vivo para e la droga se mantie- os durante su vida de onfirmación se pue- to primero para la pitiéndola de vez en ntor en condiciones de almacenamiento

de estabilidad de un e lo desarrolla, du- representativos del e estabilidad deben

La breve duración de la acción se debe a que las formas posológicas convencionales no pueden controlar la entrega temporal. Si se intenta mantener los niveles sanguíneos de droga dentro de los límites terapéuticos más tiempo, como, por ejemplo, aumentando la dosis de una inyección intravenosa, como indica la línea punteada de la figura, pueden alcanzarse niveles tóxicos de entrada. Esto es obviamente indeseable y este enfoque no se puede adoptar. Otro recurso sería administrar la droga de manera repetida a intervalos posológicos constantes, como en la terapia con dosis múltiple. En la figura 92-2 vemos esto para la vía oral. En este caso el nivel sanguíneo alcanzado y el tiempo requerido para llegar a este nivel dependen de la dosis y del intervalo posológico. La terapia con dosis múltiples entraña varios problemas en potencia:

1. Si el intervalo posológico no es apropiado para la vida media biológica de la droga, pueden ocurrir grandes máximos y mínimos en el nivel sanguíneo. Por ejemplo, las drogas con vida media corta requieren dosis frecuentes para mantener niveles terapéuticos constantes.
2. Puede ser que el nivel sanguíneo de droga no esté dentro del intervalo terapéutico con suficiente prontitud, lo cual es una consideración importante para ciertos estados de enfermedad.
3. Si el paciente no cumple con el régimen posológico múltiple este enfoque puede fracasar.

En muchos casos se pueden superar los problemas potenciales relacionados con la drogoterapia convencional. Cuando sucede esto, las drogas administradas

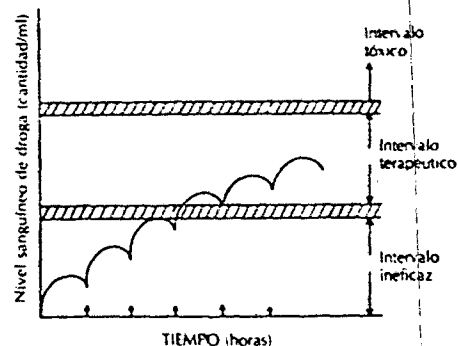
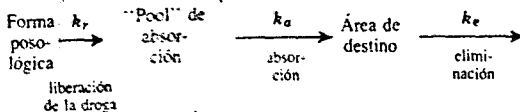


Fig. 92-2. Típico perfil del nivel sanguíneo de droga en función del tiempo luego de la terapia oral con dosis múltiples.

en formas posológicas convencionales con dosis múltiples pueden producir el nivel sanguíneo deseado de droga por largo tiempo, pero muchas veces estos problemas revisten suficiente importancia como para que la drogoterapia con formas posológicas convencionales sea menos deseable que la drogoterapia de liberación sostenida. Esto, sumado a la incapacidad intrínseca de las formas posológicas convencionales para lograr una colocación espacial, es un motivo imperioso para investigar los sistemas de suministro de drogas de liberación sostenida. La drogoterapia de liberación sostenida ofrece muchas ventajas que se habrán de comentar en el apartado siguiente.

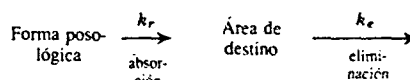
Drogoterapia de liberación sostenida

Como mencionamos arriba, las formas posológicas convencionales comprenden soluciones, suspensiones, cápsulas, tabletas, emulsiones, aerosoles, espumas, ungüentos y supositorios. A los efectos de esta exposición se puede considerar que estas formas posológicas liberan sus componentes activos dentro de un "pool" de absorción inmediatamente. Esto se ilustra en el sencillo esquema cinético siguiente:



El "pool" de absorción representa una solución de la droga en el sitio de su absorción y los términos k_r , k_a y k_e son constantes de velocidad de primer orden para liberación, absorción y eliminación global de la droga, respectivamente. La liberación inmediata de una forma posológica convencional implica que $k_r \gg k_a$ o, de lo contrario, que la absorción de droga a través de una membrana biológica, como el epitelio intestinal, es el paso que limita el suministro de la droga a su área de destino. Para las formas posológicas de liberación no inmediata, $k_r \ll k_a$, o sea que el

paso limitante es la liberación de la droga a partir de la forma posológica. Esto hace que el esquema cinético anterior queda reducido a lo siguiente:



En esencia, la fase absorptiva del esquema cinético se torna insignificante en comparación con la fase de liberación de la droga. En consecuencia, el esfuerzo por desarrollar un sistema de liberación no inmediata debe encaminarse en particular a alterar la velocidad de liberación modificando el valor de k_r . Más adelante comentaremos las diversas maneras en que se ha intentado esto.

A los sistemas de suministro mediante liberación no inmediata se los puede dividir, por razones de conveniencia, en cuatro categorías:

1. Liberación retardada
2. Liberación sostenida
 - a. Liberación controlada
 - b. Liberación prolongada
3. Liberación específica en un sitio
4. Liberación en el receptor

ados para administra-
ministran la droga en
la mayor parte de las
hacia las formas po-
aspecto temporal del
os de los enfoques
actualidad también
cial. En este capítulo
do de la terapia con
delinearemos breve-
micas y biológicas de
liberación sostenida y
comunes de formas
da orales y parentera-
breve comentario so-
plean en la actualidad
ministro orientados ha-

utilidad de la droga-
ar algunos aspectos
o convencional de
ministración de una so-
estino obedece a un
imental. Según la
osológica conven-
solución, cápsula,
sanguíneo de droga
que se ilustra en la
de droga" se en-
en la sangre o plas-
amar en la ordenada
ido. Se verá en ésta
droga por vía extra-
tal, etc. - no mantie-
del intervalo terapéu-

dirigir la droga directamente a la localización biológica específica en un sitio, el órgano o tejido; en la liberación sostenida, el destino es un determinado órgano o sistema y no el aspecto espacial.

ventajas

Se desea mantener un nivel de droga en el tejido de liberación sostenida. Se obtiene una terapia de dosis bajas y no constantes, como en la quimioterapia, en que la dosis requiere en las fases de mantenimiento. El nivel constante de droga controla la enfermedad, como en la mayoría de las formas de liberación sostenida.

La velocidad necesaria para la liberación sostenida es análoga a la que se requiere en la liberación intravenosa continua, como en la velocidad constante de eliminación. Esto significa que el nivel de droga que queda en el organismo es constante en la liberación de la forma sostenida de orden cero.

$$W = k_e C_d V_d \quad (1)$$

La velocidad de orden cero (cantidad/tiempo), k_e , la cantidad de droga para la liberación sostenida (cantidad/volumen), C_d , el nivel de droga en el momento de darla ($t = 0$), se sumará a la provista por la dosis inicial, de modo que acrecentará el nivel inicial de la droga. En este caso se requiere un factor de corrección para tener en cuenta la droga adicional proveniente de la dosis de mantenimiento;²

seable, la liberación de orden no cero puede ser clínicamente equivalente a una liberación constante en muchos casos. Aparte de la extensión de la variación dentro de un individuo y entre distintos individuos está la observación de que, para muchas drogas, los cambios pequeños de los niveles texturales de droga no originan un mejoramiento del desempeño clínico. En consecuencia, el nivel de droga no constante puede ser clínicamente indistinguible de un nivel de droga constante.

Para alcanzar pronto un nivel terapéutico y mantenerlo por un lapso dado, la forma posológica suele consistir en dos partes, una dosis de carga inicial D_i , que libera droga inmediatamente, y una dosis de mantenimiento o sostenida D_m . Por lo tanto, la dosis total W que se requiere para el sistema es,

$$W = D_i + D_m \quad (2)$$

Para un sistema donde la dosis de mantenimiento libera la droga mediante un proceso de orden cero por un período dado, la dosis total es

$$W = D_i + k_e^0 T_d \quad (3)$$

donde k_e^0 es la constante de velocidad de orden cero para la liberación de la droga y T_d el tiempo total que se desea para la liberación sostenida de una dosis. Si la dosis de mantenimiento inicia la liberación de la droga en el momento de darla ($t = 0$), se sumará a la provista por la dosis inicial, de modo que acrecentará el nivel inicial de la droga. En este caso se requiere un factor de corrección para tener en cuenta la droga adicional proveniente de la dosis de mantenimiento;²

$$W = D_i + k_e^0 T_d - k_e^0 T_p \quad (4)$$

El factor de corrección $k_e^0 T_p$ es la cantidad de droga provista en el lapso transcurrido desde $t = 0$ hasta el momento del nivel máximo de la droga T_p . El factor de corrección no hace falta si la forma posológica ha sido preparada de manera que la dosis de mantenimiento no empiece a liberar droga hasta el tiempo T_p .

Ya mencionamos que el objetivo ideal de un sistema de liberación sostenida es el nivel sanguíneo o textural de droga perfectamente invariable. La manera de conseguir esto, en el caso más sencillo, es adoptar una dosis de mantenimiento que libere su droga mediante una cinética de orden cero. Sin embargo, se pueden obtener aproximaciones satisfactorias de un nivel constante de droga haciendo combinaciones apropiadas de la dosis inicial y de una dosis de mantenimiento que libere su droga mediante un proceso de primer orden. La dosis total para cada sistema es:

$$W = D_i + (k_e C_d / k_r) V_d \quad (5)$$

donde k_r es la constante de velocidad de primer orden para la liberación de la droga (tiempo^{-1}) y $k_e C_d$ y V_d son como ya se definió. Si la dosis de mantenimiento empieza a liberar la droga a $t = 0$, se requiere un factor de corrección lo mismo que en el caso de orden cero. En este caso la expresión correcta es,

$$W = D_i + (k_e C_d / k_r) V_d - D_m k_r T_p \quad (6)$$

Para mantener los niveles sanguíneos de droga dentro del intervalo terapéutico durante todo el tratamiento, la mayoría de los sistemas de suministro de droga de liberación sostenida, como las formas posológicas convencionales, se administran como dosis múltiples y no únicas. Para un sistema de liberación sostenida ideal que libera la droga mediante cinética de orden cero, el régimen de dosis múltiples es análogo al que se usa para una infusión intravenosa constante, como se comenta en el capítulo 38. En los sistemas de liberación sostenida en que se utiliza una cinética de liberación que no es de orden cero, el régimen de dosis múltiples es más complejo y su análisis no entra en los alcances de este capítulo. En la referencia 3 se hallará un comentario más detallado sobre la dosificación múltiple de los sistemas de liberación sostenida.

Ventajas potenciales de la drogoterapia sostenida

Todos los productos de liberación sostenida comparten el objetivo común de mejorar la drogoterapia respecto de la que se consigue con sus equivalentes no sostenidos. Esta mejora en la drogoterapia está representada por las varias ventajas potenciales del uso de los sistemas de liberación sostenida, como vemos en el cuadro 92-1.

Se ha reconocido que el cumplimiento del paciente es un componente necesario e importante del buen éxito de toda drogoterapia que el paciente mismo se administra. El reducir a un mínimo o eliminar el incumplimiento del paciente es una ventaja obvia de la

Cuadro 92-1. Ventajas potenciales de la drogoterapia sostenida

- Se evitan problemas por incumplimiento de los pacientes
- Se utiliza menos cantidad total de droga
 - Reducción o eliminación de los efectos colaterales locales
 - Reducción o eliminación de los efectos colaterales sistémicos
 - Se obtiene menos potenciación o reducción en la actividad de la droga durante el uso prolongado
 - Se reduce a un mínimo la acumulación de droga en los tratamientos prolongados
- Se mejora la eficiencia del tratamiento
 - La enfermedad se cura o se controla más pronto
 - Se mejora el control de la enfermedad porque se reduce la fluctuación del nivel de droga
 - Se mejora la biodisponibilidad de algunas drogas
 - Se aprovechan efectos especiales, como aspirina de liberación prolongada para la paliación matinal de la artritis tomando la dosis antes de acostarse
- Economía

terapia de liberación sostenida. Dada la índole de su cinética de liberación, todo sistema de liberación sostenida debería ser capaz de utilizar menos droga total, en el curso cronológico del tratamiento, que un preparado convencional. Las ventajas de esto son la disminución o eliminación de los efectos colaterales locales o sistémicos, menos potenciación o reducción de la actividad de la droga con el uso prolongado y una acumulación mínima de la droga en los tejidos corporales con la dosificación crónica.

Es indudable que el motivo más importante de hacer drogoterapia sostenida es mejorar la eficiencia del tratamiento, es decir, una terapia optimizada. El resultado de conseguir niveles sanguíneos constantes de droga con un sistema de liberación sostenida, es obtener pronto y mantener el efecto deseado. La reducción o eliminación de las fluctuaciones en el nivel sanguíneo de la droga permite manejar mejor el estado de enfermedad. Además, el método por el cual se consigue la liberación sostenida puede mejorar la biodisponibilidad de algunas drogas. Por ejemplo, las drogas

susceptibles a la inactivación enzimática o a la descomposición bacteriana pueden protegerse encapsulándolas en sistemas de polímeros apropiados para liberación sostenida. Para las drogas que tienen una "ventana específica" de absorción, se puede aumentar la biodisponibilidad localizando el sistema de liberación sostenida en determinadas regiones del tracto gastrointestinal. También se puede mejorar la eficiencia del tratamiento con un efecto terapéutico especial que no se podría conseguir con una forma posológica convencional (véase el cuadro 92-1).

La última ventaja potencial que se menciona en el cuadro 92-1, economía, puede examinarse desde dos puntos de vista. Aunque el costo unitario inicial de la mayoría de los sistemas de entrega sostenida de las drogas suele ser mayor que el de las formas posológicas convencionales por la índole especial de estos productos, el costo medio del tratamiento prolongado puede ser menor. También puede obtenerse economía mediante la disminución del tiempo de enfermería e internación, menos tiempo de trabajo, etcétera.

Propiedades de la droga que importan en la formulación de liberación

El planeamiento de sistemas de liberación sostenida está sujeto a diversas variables de considerable importancia, como vía de suministro de la droga, tipo de sistema de suministro, enfermedad que se debe tratar, el paciente, duración del tratamiento y propiedades de la droga. Todas estas variables se hallan interrelacionadas entre ellas y esto impone determinadas restricciones a las opciones para la vía de suministro, el diseño del sistema de suministro y la duración del tratamiento. De particular interés para el científico que proyecta el sistema son las limitaciones impuestas por las propiedades de la droga. Estas propiedades son las que más influyen sobre el comportamiento de la droga en el sistema de suministro y en el cuerpo. A los efectos de esta exposición, conviene describir las propiedades de las drogas como fisicoquímicas y biológicas. Obviamente no existe una distinción nítida entre estas dos categorías porque las propiedades biológicas de una droga dependen de sus propiedades fisicoquímicas. Sin embargo, a los fines de esta exposición hemos de considerar como propiedades fisicoquímicas los atributos que se pueden determinar con experimentos *in vitro*. En las propiedades biológicas incluiremos las derivadas de estudios farmacocinéticos típicos sobre la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de la droga y las obtenidas de los estudios farmacológicos.

Propiedades fisicoquímicas

Solubilidad acuosa y pK_a

Se sabe bien que para que una droga se absorba, primero debe disolverse en la fase acuosa que rodea al

sitio de administración y después debe hacer la partición en la membrana absorbente. Dos de las propiedades fisicoquímicas más importantes de una droga que influyen sobre su comportamiento absorbivo son su solubilidad en agua y, si se trata de un ácido o base débil (como la mayoría de las drogas), su pK_a . Estas propiedades influyen sobre el desempeño de los productos de liberación no sostenida y este papel es más importante todavía en los sistemas de liberación sostenida.

La solubilidad acuosa de una droga influye sobre su velocidad de disolución, que a su vez establece su concentración en la solución y, por ende, la fuerza propulsora para la difusión a través de las membranas. El tiempo de disolución se relaciona con la solubilidad acuosa, como indica la Ecuación de Noyes-Whitney, la cual, en condiciones de reposo es,

$$dC/dt = k_D A C_s \quad (7)$$

donde dC/dt es la velocidad de disolución, k_D la constante de disolución, A la superficie total de las partículas de droga y C_s la solubilidad de saturación acuosa de la droga. La velocidad de disolución sólo es constante si la superficie A se mantiene constante, pero lo importante que se debe señalar es que la velocidad inicial es directamente proporcional a la solubilidad acuosa C_s . Por lo tanto, la solubilidad acuosa de una droga puede usarse como primera aproximación de su velocidad de disolución. La baja solubilidad limita la velocidad de disolución y, por ende, la absorción de muchas drogas.

Se recordará, por el capítulo 16, que la solubilidad

acuosa de los ácidos y pK_a del compuesto y ácido débil,

$$S_i = S_0(1 + K_a/[H^+])$$

donde S_i es la solubilidad no ionizada del ácido en forma no ionizada, K_a el ácido $[H^+]$ la concentración medio. La ecuación 8, S_i de un ácido débil que influida por el pH del una base débil,

$$S_i = S_0(1 + [H^+]/K_a)$$

donde S_i es la solubilidad base libre) de la base de libre y K_a la constante conjugado. Análogamente, la ecuación 9 predice que la solubilidad de un ácido débil cuyo ácido conjugado será influida por el pH, hipótesis de la presencia de las ecuaciones de absorción de las drogas del pH simplemente de una droga se absorberá pasiva, a través de las drogas débilmente ácidas (1-2) principalmente la acción será favorecida por las drogas débilmente ácidas en forma ionizada, parte en forma ionizada, el sitio y su absorción superior del intestino (pH 5-7) y sucedería a bases débiles. La relación para el pH gástrico indica la fuerza propulsora el gradiente del pH, relación de la solubilidad en la sangre y en el

$$R = (1 + 10^{pH - pK_a})$$

donde pH_b es el pH del líquido gástrico, menos 3.4. Sustituyendo 10 tenemos un valor aspirina es una forma estómago. El mismo es 7, da una relación la fuerza propulsora menos favorable. La droga ionizable a pH sostenida sea "protección" en el pH de la gastrointestinal (GI) especie que se absorbe, ende, el nivel plasmático

enzimática o a la des-
en protegerse encapsu-
neros apropiados para
drogas que tienen una
ción. se puede aumen-
ando el sistema de libe-
tas regiones del tracto
de mejorar la eficien-
to terapéutico especial
una forma posológica
92-1).

que se menciona en el
examinarse desde dos
to unitario inicial de la
trega sostenida de las
de las formas posológi-
cole especial de estos
tratamiento prolongado
de obtenerse economía
empo de enfermería e
trabajo, etcétera.

Formulación

és debe hacer la parti-
c. Dos de las propieda-
antes de una droga que
ento absorbivo son su
ta de un ácido o base
drogas), su pK_a . Estas
desempeño de los pro-
da y este papel es más
as de liberación soste-

droga influye sobre su
a su vez establece su
, por ende, la fuerza
és de las membranas.
ona con la solubilidad
n de Noyes-Whitney,
so es,

$$C_s \quad (7)$$

olución, K_D la cons-
ue total de la particu-
e saturación acuosa de
ción sólo es constante
onstante, pero lo im-
que la velocidad inicial
la solubilidad acuosa
acuosa de una droga
ximación de su velo-
bilidad limita la velo-
la absorción de mu-

16. que la solubilidad

acuosa de los ácidos y bases débiles es regida por el pK_a del compuesto y por el pH del medio. Para un ácido débil.

$$S_t = S_0(1 + K_a/[H^+]) = S_0(1 + 10^{pH-pK_a}) \quad (8)$$

donde S_t es la solubilidad total (las formas ionizada y no ionizada) del ácido débil. S_0 la solubilidad de la forma no ionizada. K_a la constante de disociación del ácido $[H^+]$ la concentración de hidrogeniones del medio. La ecuación 8 predice que la solubilidad total S_t de un ácido débil que tiene un pK_a dado, puede ser influida por el pH del medio. Del mismo modo, para una base débil.

$$S_t = S_0(1 + [H^+]/K_a) = S_0(1 + 10^{pK_a-pH}) \quad (9)$$

donde S_t es la solubilidad total (el ácido conjugado y la base libre) de la base débil. S_0 la solubilidad de la base libre y K_a la constante de disociación ácida del ácido conjugado. Análogamente a la ecuación 8, la ecuación 9 predice que la solubilidad total S_t de una base débil cuyo ácido conjugado tiene un pK_a dado, puede ser influida por el pH del medio. Considerando la hipótesis de la partición del pH, es evidente la importancia de las ecuaciones 8 y 9 en relación con la absorción de las drogas. La hipótesis de la partición del pH simplemente dice que la forma no ionizada de una droga se absorberá de modo preferencial, en forma pasiva, a través de las membranas. Como las drogas débilmente ácidas existen en el estómago (pH 1-2) principalmente en forma no ionizada, su absorción será favorecida por este medio ácido. En cambio, las drogas débilmente básicas existirán en su mayor parte en forma ionizada (ácido conjugado) en el mismo sitio y su absorción será mala. En la porción superior del intestino delgado el pH es más alcalino (pH 5-7) y sucedería a la inversa para los ácidos y las bases débiles. La relación de la ecuación 8 o 9 escrita para el pH gástrico o intestinal y el pH de la sangre, indica la fuerza propulsora para la absorción basada en el gradiente del pH. Por ejemplo, consideremos la relación de la solubilidad total del ácido débil aspirina en la sangre y en el líquido gástrico

$$R = (1 + 10^{pH_b-pK_a})/(1 + 10^{pH_g-pK_a}) \quad (10)$$

donde pH_b es el pH de la sangre (pH 7,2), pH_g es el pH del líquido gástrico (pH 2) y el pK_a de la aspirina más o menos 3,4. Sustituyendo estos valores en la ecuación 10 tenemos un valor de R de $10^{3.8}$ que indica que la aspirina es una forma que se absorbe bien en el estómago. El mismo cálculo para el pH intestinal, que es 7, da una relación próxima a 1, lo cual significa que la fuerza propulsora para la absorción en ese sitio es menos favorable. Lo ideal es que la liberación de una droga ionizable a partir de un sistema de liberación sostenida sea "programada" de acuerdo con la variación en el pH de los distintos segmentos del tracto gastrointestinal (GI) de modo que la cantidad de la especie que se absorbe de manera preferencial y, por ende, el nivel plasmático de la droga, se mantenga

más o menos constante durante todo el tiempo de acción de la droga.

En general, los extremos en la solubilidad acuosa de una droga son indeseables para formular un producto de liberación sostenida. Una droga que tiene una baja solubilidad y una baja velocidad de disolución habrá de exhibir una absorción limitada por la disolución y producirá un nivel sanguíneo sostenido de por sí. En la mayoría de los casos la formulación de una droga así en un sistema de liberación sostenida es redundante. Aunque a una droga poco soluble se la considerase candidata para formular en un sistema de liberación sostenida, habría que imponer una restricción en el tipo de sistema de suministro que se podría usar. Por ejemplo, ningún sistema que dependa de la difusión de la droga a través de un polímero como paso limitante de la liberación, se prestaría para una droga poco soluble porque la fuerza propulsora de la difusión es la concentración de droga en el polímero o en la solución, y esta concentración sería baja. Para una droga muy soluble y de disolución rápida, muchas veces es difícil reducir la velocidad de disolución y retardar la absorción. Sin embargo, un posible método para preparar formas posológicas de liberación sostenida sería hacer una forma poco soluble de una droga que normalmente es muy soluble.

Coefficiente de partición

Entre el momento en que se la administra y el momento en que se elimina del organismo, la droga debe difundir a través de una variedad de membranas biológicas que actúan principalmente como barreras de tipo lipídico. Un importante criterio en la evaluación de la capacidad de una droga para penetrar en estas membranas lipídicas es su coeficiente aparente de partición aceite/agua, que se define como:

$$K = C_o/C_w \quad (11)$$

donde C_o es la concentración total de todas las formas de la droga, es decir, ionizada y no ionizada, en alguna fase orgánica en equilibrio, y C_w es la concentración total de todas las formas en una fase acuosa en equilibrio. Un disolvente que se usa a menudo para la fase orgánica es el 1-octanol. Aunque no siempre es válida, se puede obtener una aproximación al valor de K por la relación entre la solubilidad de la droga en 1-octanol y en agua. En general, las drogas con valores extremadamente grandes de K son muy liposolubles y se particionan dentro de las membranas con mucha facilidad. La relación entre la penetración en el tejido y el coeficiente de partición para la droga se suele conocer como *correlación de Hansch*, que se comenta en el capítulo 27. En general, describe una relación parabólica entre el logaritmo de la actividad de una droga o su capacidad para absorberse y el logaritmo de su coeficiente de partición para una serie de drogas, como se ilustra en la figura 92-5. Esta relación se explica porque la actividad de una droga es función de su aptitud para atravesar la membrana e interactuar con el receptor; como primera aproxi-

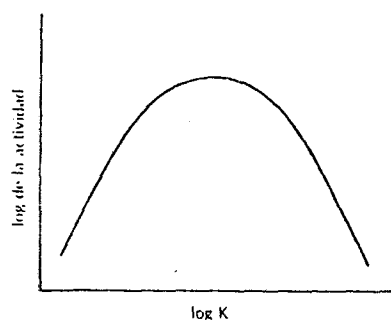


Fig. 92-5. Relación típica entre la actividad de la droga y su coeficiente de partición K , conocida generalmente como correlación de Hansch.

mación, cuanto mejor una droga atraviesa las membranas, mayor es su actividad. También existe un coeficiente de partición óptimo para una droga, en el cual penetra a través de las membranas con mayor eficiencia y despliega así su máxima actividad. Los valores del coeficiente de partición que estén por debajo de este óptimo reducen la liposolubilidad y la droga permanece localizada en la primera fase acuosa con la cual entre en contacto. Los valores que están por encima del óptimo reducen la solubilidad en agua pero aumentan la solubilidad en los lípidos, y la droga no sale de la membrana lipídica una vez que se ha introducido en ella y/o alcanza su solubilidad máxima en la porción lipídica de la membrana. El valor K en el cual se observa la actividad máxima es más o menos 1000/1 en 1-octanol/agua. Las drogas con un coeficiente de partición mucho más alto o más bajo que el óptimo suelen ser malas candidatas para formular en formas posológicas de liberación sostenida.

Estabilidad de las drogas

De importancia para las formas posológicas orales es la pérdida de droga por hidrólisis ácida y/o metabolismo en el tracto GI. Como una droga en estado sólido se degrada con una lentitud mucho mayor que la que se halla en suspensión o en solución, sería posible mejorar significativamente la biodisponibilidad relativa de una droga que es inestable en el tracto GI poniéndola en forma posológica de liberación sostenida donde esté disponible con lentitud. Para las drogas que son inestables en el estómago la unidad más apropiada sería una que sólo liberase su contenido en el intestino. En cambio sucede a la inversa con las drogas inestables en el medio intestinal y en este caso la unidad más apropiada debería liberar su contenido sólo en el estómago. Sin embargo, la mayoría de los sistemas de liberación prolongada que se usan en la actualidad liberan su contenido a todo lo largo del tracto GI. En consecuencia, las drogas que tienen problemas de estabilidad importantes en cualquier región del tracto GI en particular, se prestan menos para formular en sistemas de liberación sostenida que suministran su contenido con uniformidad a todo lo largo del tracto GI. Los sistemas de suministro que se localizan en un

área determinada del tracto GI y actúan como reservorios para la liberación de la droga, son mucho más ventajosos para las drogas que no sólo sufren problemas de estabilidad sino que también tienen otros problemas de biodisponibilidad. El desarrollo de este último tipo de sistema todavía está en sus comienzos.

La presencia de enzimas metabolizantes en el sitio de absorción no es necesariamente un factor negativo en las fórmulas de liberación sostenida. En efecto, el enfoque de la prodroga para el suministro de la droga aprovecha la presencia de estas enzimas para regenerar la molécula original de un derivado inactivo de la droga. Esto se comentará con mayor detalle más adelante.

Fijación proteica

En los capítulos 14 y 39 se describió la fijación proteica a las proteínas plasmáticas (p. ej., albúmina) y la consiguiente retención de la droga en el espacio vascular. La distribución de la droga en el espacio extravascular es regida por el proceso de equilibrio de la disociación de la droga a partir de la proteína. En consecuencia, el complejo droga-proteína puede servir de reservorio en el espacio vascular para obtener la liberación sostenida de la droga hacia los tejidos extravasculares, pero sólo para las drogas que exhiben un alto grado de fijación. Así, las características de fijación proteica de una droga pueden desempeñar un papel primordial en su efecto terapéutico cualquiera que sea el tipo de forma posológica. La fijación extensa a las proteínas plasmáticas se evidencia por una larga vida media de eliminación de la droga y por lo general estas drogas no requieren una forma posológica de liberación sostenida; en cambio, las drogas que exhiben un alto grado de fijación a las proteínas plasmáticas también podrían fijarse a biopolímeros en el tracto GI, lo cual podría influir sobre la liberación sostenida de la droga.

Las fuerzas principales de atracción responsables de la fijación son las fuerzas de van der Waals, las uniones hidrógeno y las fuerzas electrostáticas. En general, los compuestos con carga eléctrica tienen mayor tendencia a fijar una proteína que los compuestos sin carga a causa de los efectos electrostáticos. La presencia de un núcleo hidrófobo en la molécula de la droga también acrecienta el potencial de fijación. Algunas drogas que exhiben una fijación mayor del 95% a niveles terapéuticos son amitriptilina, bishidroximarina, diazepam, dióxido, dicumarol y novobiocina.

Tamaño molecular y difusividad

Como comentamos antes, la droga debe difundir a través de una variedad de membranas biológicas durante su permanencia en el cuerpo. Además de difundir a través de estas membranas biológicas, las drogas de muchos sistemas de liberación sostenida deben pasar a través de una membrana o matriz polimérica que se usa para controlar su cinética de liberación. La capacidad de una droga para difundir a través de las

membranas poliméricas (coeficiente de difusión) depende sobre el valor de difusión, que es el tamaño molecular de la droga y la difusividad. En la mayoría de los casos, la relación empírica entre el tamaño molecular y la difusividad es:

$$\log D = -s_v \log v + \text{constante}$$

donde v es el volumen molar y s_v , s_M , k_v y k_M son constantes que son explicables en gran medida en términos de la libre de difusión, que es la movilidad de la molécula en un polímero. El valor de D depende del tamaño y forma de la molécula y de la forma de las cavidades del coeficiente de difusión molecular intermedio. Para polímeros flexibles, D es del orden de 10^{-6} cm²/seg, mientras que para las drogas a través de las membranas poliméricas, D es del orden de 10^{-11} cm²/seg y para las drogas de polímeros rígidos, D es del orden de 10^{-14} cm²/seg. Para las drogas de polímeros rígidos, los coeficientes de difusión son tan pequeños que, es decir, menores que 10^{-14} cm²/seg, cabe anticipar que la liberación de las drogas poliméricas de liberación muy lenta a través de la difusión a través de las membranas poliméricas.

Propiedades biológicas

La celeridad, extensión y duración de la acción de una droga son factores importantes en su formulación. Como el paso de la droga a partir de un sistema de liberación sostenida a partir de la acción, para que el sistema de liberación que la droga actúe con su liberación sostenida, la terminología crítica en el caso de la liberación sostenida es el tiempo de absorción media de absorción. Esto corresponde a una constante k_a de 0.17 h⁻¹ a 0.35 h⁻¹ a absorba el 80 a 95% de la droga en 24 horas. Para una droga

Dos parámetros que se usan para describir las características de distribución de una droga son su volumen aparente de distribución y la relación entre la concentración de droga en el tejido y en el plasma en estado constante, la llamada relación T/P. El volumen aparente de distribución sólo es una constante de proporcionalidad que relaciona la concentración de droga en la sangre o plasma con la cantidad total de droga en el cuerpo. La magnitud del volumen aparente de distribución se puede usar como guía para realizar estudios adicionales y para predecir un régimen posológico y de ahí la necesidad de emplear el sistema de liberación sostenida.⁵ Para las drogas que obedecen al modelo unicompartimental el volumen aparente de distribución es:

$$V = \text{dosis}/C_0 \quad (13)$$

donde C_0 es la concentración inicial de la droga justo después de dar un bolo intravenoso, pero antes de que se haya eliminado algo de droga. La aplicación de esta ecuación se basa en la premisa de que la distribución de una droga entre el plasma y los tejidos tiene lugar instantáneamente, pero esta premisa raras veces es valedera y por lo general hay que postular modelos multicompartimentales con el fin de tener en cuenta el tiempo finito requerido para que la droga se distribuya por completo en el espacio corporal disponible. En el caso del modelo bicompartimental, se demostró⁷ que la mejor estimación del volumen total de distribución de la droga está dada por el volumen aparente de distribución en el estado constante

$$V_{ss} = (1 + k_{12}/k_{21})V_1 \quad (14)$$

donde V_1 es el volumen del compartimiento central, k_{12} la constante de distribución de la droga desde el compartimiento central hacia el periférico y k_{21} la del compartimiento periférico hacia el central. Como su nombre implica, V_{ss} relaciona a la concentración de droga en la sangre o plasma en estado constante, con la cantidad total de droga en el cuerpo durante la administración respectiva o la infusión a velocidad constante. El uso de la ecuación 14 se limita a los casos en que se ha llegado a una concentración constante de la droga en ambos compartimientos; en cualquier otro momento tiende a sobreestimar o a subestimar la cantidad total de droga en el cuerpo.

Para evitar la ambigüedad inherente al volumen aparente de distribución como estimador de la cantidad de droga que hay en el cuerpo también se puede usar la relación T/P . Si se conoce la cantidad de droga en el compartimiento central (P), se puede calcular la cantidad de droga en el compartimiento periférico (T) y, por ende, la cantidad total de droga en el cuerpo:⁸

$$T/P = k_{12}/(k_{21} - \beta) \quad (15)$$

Aquí β es la constante de eliminación lenta y k_{12} y k_{21} son como se definió antes. Lo importante para señalar es que la relación T/P estima la distribución relativa de droga entre los compartimientos, en tanto que V_{ss} estima el grado de distribución en el cuerpo. Ambos parámetros ofrecen una estimación de las características de distribución de una droga, pero su importancia relativa en este aspecto es discutible.

Metabolismo

La conversión metabólica de una droga en otra forma química por lo general puede considerarse en el proyecto de un sistema de liberación sostenida para esa droga. Mientras se conozca la localización, magnitud y extensión del metabolismo y si las constantes de velocidad para el o los procesos no son demasiado grandes, se pueden desarrollar productos de liberación

sostenida eficaces.⁹ Sin embargo, en el metabolismo de algunas drogas se asocian dos factores que plantean problemas para su uso en sistemas de liberación sostenida. Uno es la capacidad de la droga para inducir o inhibir la síntesis enzimática, lo cual puede introducir un nivel sanguíneo de droga fluctuante durante la administración crónica. El otro es un nivel sanguíneo fluctuante de droga por metabolismo intestinal (o en otro tejido) o por el efecto de la primera pasada por el hígado. Son ejemplos de drogas sujetas a metabolismo intestinal tras la administración oral la hidralacina, salicilamida, nitroglicerina, isoproterenol, cloropromacina y levodopa. Son ejemplos de drogas que experimentan un extenso metabolismo en la primera pasada por el hígado el propoxifeno, nortriptilina, fenacetina, propranolol y lidocaína.

Eliminación y vida media biológica

La velocidad de eliminación de una droga se describe cuantitativamente por su vida media biológica $t_{1/2}$. La vida media de una droga se relaciona con su volumen aparente de distribución V y su depuración sistémica:

$$t_{1/2} = 0,693 V/Cl_s = 0,693 V \text{ AUC} / \text{dosis} \quad (16)$$

La depuración sistémica Cl_s es igual a la relación entre una dosis administrada por vía intravenosa y el área total debajo de la curva del nivel sanguíneo de la droga en función del tiempo AUC. Una droga de vida media breve requiere dosificaciones frecuentes y esto la convierte en buena candidata para una formulación de liberación sostenida. En cambio, una droga de vida media prolongada se administra a intervalos más prolongados y, por ende, el sistema de liberación sostenida es menos necesario. Es difícil definir límites superiores e inferiores exactos para el valor de la vida media de una droga que es más apropiado para formular un producto de liberación sostenida, pero en general una droga cuya vida media es menor de 2 horas no se debería usar porque estos sistemas requieren velocidades de liberación inaceptables y dosis grandes. En el otro extremo, una droga con una vida media mayor de 8 horas quizá tampoco se deba usar porque en la mayoría de los casos la formulación en un sistema de liberación sostenida no hace falta. Algunos ejemplos de droga con vidas medias menores de 2 horas son ampicilina, cefalexina, cloxacilina, furosemida, levodopa, penicilina G y propiltiouracilo. Los ejemplos de las que tienen vidas mayores de 8 horas son dicumarol, diazepam, digitoxina, digoxina, guanetidina, fenitoína y warfarina.¹⁰

Efectos colaterales y consideraciones de inocuidad

Muy pocas son las drogas cuyas concentraciones terapéuticas específicas se conocen. En cambio, se enumera un intervalo de concentraciones, anticipándose crecientes efectos tóxicos por encima de éste y una caída de la respuesta terapéutica deseada por de-

bajo del intervalo. Para de efectos colaterales, relacionaría con su concentración mencionamos en el comentario de la drogote efecto de liberación sostenida los efectos colaterales controlando su concentración menos cantidad total de medicamento.

La medida que más se da de una droga terapéutica, que se comenta en con la siguiente ecuación

$$IT =$$

donde DT50 es la dosis efectiva mediana apenas uno, en que la dosis síntomas tóxicos, hasta gas muy "potentes" en terapéutica es estrecho, cuanto más alto es. Las drogas con varias candidatas para formulación sostenida, en particular para controlar con exactitud

Para los sistemas de administración oral es atención. Esto se define flexibilidad para proyectar oral que por vía parenteral por el paciente es muy administración comparada con la mayoría de las drogas que imponen, la es sitio de administración, nos ocupamos de los emplean para conseguir drogas que se administran

Sistemas difusivos

En los sistemas difusivos de la droga está un polímero insoluble: dispositivos difusivos, en que un centro membrana polimérica que la droga disuelta uniformemente a través. Debemos mencionar dispositivos basados en la cierta medida de la velocidad de liberación.

burgo, en el metabolismo dos factores que plantean temas de liberación sostenida: la droga para inducir o lo cual puede introducir la fluctuante durante la es un nivel sanguíneo metabolismo intestinal (o en la primera pasada por el as sujetas a metabolismo oral la hidralcina, isoproterenol, cloroproplos de drogas que expemo en la primera pasamo, nortriptilina, fenace-

bajo del intervalo. Para algunas drogas la incidencia de efectos colaterales, además de la toxicidad, se relacionaría con su concentración plasmática.* Como mencionamos en el comentario sobre las ventajas potenciales de la drogoterapia sostenida, a veces un efecto de liberación sostenida puede reducir a un mínimo los efectos colaterales de una determinada droga controlando su concentración plasmática y utilizando menos cantidad total de droga en el curso del tratamiento.

La medida que más se usa para el margen de seguridad de una droga terapéutica es su índice terapéutico IT, que se comenta en el capítulo 37 y que se define con la siguiente ecuación:

$$IT = TD_{50}/DE_{50} \quad (17)$$

donde TD_{50} es la dosis tóxica mediana y DE_{50} la dosis efectiva mediana. El valor del IT varía desde apenas uno, en que la dosis efectiva también produce síntomas tóxicos, hasta varios millares. Para las drogas muy "potentes" cuyo intervalo de concentración terapéutica es estrecho, el valor IT es bajo. En general, cuanto más alto es el IT más inocua es la droga. Las drogas con valores IT muy bajos suelen ser malas candidatas para formular en productos de liberación sostenida, en particular por limitaciones tecnológicas para controlar con exactitud las velocidades de libera-

ción. Los ejemplos de drogas con valores IT menores de 10 son aprobarbital, digitoxina, fenobarbital y digoxina. 25

Magnitud de la dosis

Como el sistema de liberación sostenida tiene la finalidad de repetir menos las dosis, es natural que contenga mayor cantidad de droga que la respectiva forma convencional. La dosis administrada típica de una droga en la forma posológica convencional habrá de dar alguna indicación de la cantidad total que se requiere en el preparado de liberación sostenida. Para las drogas que requieren grandes dosis convencionales, el volumen de la dosis sostenida podría ser tan grande que no resultaría ser práctico o aceptable, según la vía de administración. Lo mismo puede suceder con las drogas que requieren una gran velocidad de liberación a partir del sistema de liberación sostenida, como las drogas de vida media corta. Para la vía oral, el volumen del producto es limitado por la aceptación del paciente, mientras que para las vías intramuscular, intravenosa y subcutánea la limitación es la tolerancia de la droga en el sitio de la inyección. También debemos mencionar que para las drogas con bajo índice terapéutico la incorporación de cantidades mayores de la TD_{50} puede ser peligrosa en caso de que el sistema falle.

vida biológica

de una droga se describe la media biológica $t_{1/2}$, la relación con su volumen y su depuración siste-

$$AUC/dosis \quad (16)$$

igual a la relación entre la intravenosa y el área del sanguíneo de la droga una droga de vida media frecuentes y esto la contra una formulación de bio, una droga de vida a intervalos más pro de liberación sostenida definir límites supera el valor de la vida apropiado para formul sostenida, pero en genes menor de 2 horas no temas requieren velocidades y dosis grandes. En el la vida media mayor de a usar porque en la ción en un sistema de alta. Algunos ejemplos enores de 2 horas son furosemda, levo- . Los ejemplos de 8 horas son dicumaxina, guanetidina, fe-

consideraciones

ayudas concentraciones nacen. En cambio, se ntraciones anticipán por encima de éste y utica deseada por de-

Formas posológicas orales

Para los sistemas de liberación sostenida la vía de administración oral es la que ha recibido la máxima atención. Esto se debe en parte a que hay mayor flexibilidad para proyectar la forma posológica por vía oral que por vía parenteral. La aceptación de la vía oral por el paciente es muy grande. Se trata de una vía de administración comparativamente inocua en relación con la mayoría de las vías parenterales, y las limitaciones que imponen, la esterilidad y el daño potencial en el sitio de administración son mínimas. En este apartado nos ocupamos de los métodos más comunes que se emplean para conseguir la liberación sostenida de las drogas que se administran por vía oral.

Sistemas difusionales

En los sistemas difusionales la velocidad de liberación de la droga está dada por su difusión a través de un polímero insoluble en agua. Hay dos tipos de dispositivos difusionales, los *dispositivos de reservorio*, en que un centro de droga está rodeado por una membrana polimérica, y los *dispositivos de matriz*, en que la droga disuelta o dispersa se distribuye con uniformidad a través de una matriz polimérica inerte. Debemos mencionar que en la práctica muchos dispositivos basados en la difusión también dependen en cierta medida de la disolución para determinar la velocidad de liberación. De los sistemas que utilizan la

disolución hemos de ocuparnos más adelante en este apartado.

Dispositivos de reservorio

La liberación de droga a partir de un dispositivo de reservorio es regida por la primera Ley de Difusión de Fick,

$$J = -D \frac{dC_m}{dx} \quad (18)$$

donde J es el flujo de droga a través de una membrana siguiendo la concentración decreciente (cantidad/área-tiempo), D es el coeficiente de difusión de la droga en la membrana (área/tiempo) y dC_m/dx es el cambio de concentración de la droga en la membrana a una distancia x . Si presumimos que la droga a cada lado de la membrana está en equilibrio con la respectiva capa superficial de la membrana, como vemos en la figura 92-6, la concentración que está justo por dentro de la superficie de la membrana se puede relacionar con la concentración en la región adyacente con las siguientes expresiones:

$$K = C_{m(0)} \cdot C_{(0)} \text{ para } x = 0 \quad (19)$$

$$K = C_{m(l)} \cdot C_{(l)} \text{ para } x = l \quad (20)$$

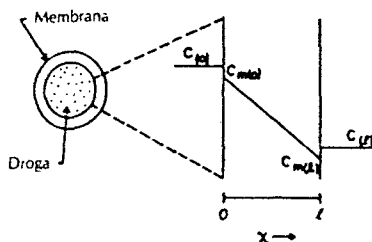


Fig. 92-6. Representación esquemática de un dispositivo de difusión a partir de un reservorio. $C_{m(0)}$ y $C_{m(l)}$ representan concentraciones de la droga en las superficies internas de la membrana y C_0 y C_l representan concentraciones en las regiones adyacentes. (Reproducido con autorización de la Ref. 9.)

donde K es un coeficiente de partición. Si D y K son constantes, se puede integrar la ecuación 18 para tener:

$$J = DK \Delta C / l \quad (21)$$

donde ΔC es la diferencia de concentración a través de la membrana.

Si la actividad de la droga se mantiene constante dentro del reservorio y si el valor K es menor de la unidad, puede obtenerse una liberación de orden cero. Esto sucede cuando la droga existe como un sólido o sea que su actividad es la unidad. Según la forma del dispositivo, la ecuación que describe la liberación de la droga habrá de variar. Sólo presentaremos aquí la geometría más sencilla, que corresponde a una placa rectangular o "sandwich". Para la geometría del "sandwich" la ecuación que describe la liberación es:

$$dM_t/dt = ADK \Delta C / l \quad (22)$$

donde M_t es la masa de droga liberada después del tiempo t , dM_t/dt la velocidad de liberación en estado constante hasta el momento t , A la superficie del dispositivo y D , K y l corresponden a la definición que

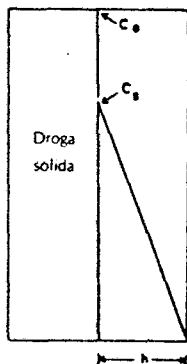


Fig. 92-7. Representación esquemática del modelo físico empleado para un dispositivo de difusión de una matriz planar en placa.

dimos antes. Se pueden escribir ecuaciones similares para dispositivos geométricos cilíndricos o esféricos. Si los términos del lado derecho de la ecuación 22 se mantienen constantes, se obtendrá una liberación de orden cero. A menudo esto no sucede en la práctica, empero, y es frecuente observar una liberación de orden no cero.

Los métodos comunes para desarrollar dispositivos de tipo reservorio comprenden microencapsulación de partículas de droga y cobertura a presión de tabletas enteras o partículas. En la mayoría de los casos las partículas revestidas por microencapsulación forman un sistema en el cual la droga está dentro de la película cobertura y también en el centro de la microcápsula. La liberación de la droga suele cumplirse mediante una combinación de disolución y difusión, pero el proceso que controla la velocidad de liberación es la disolución. Si se elige bien el material encapsulante, la difusión será el proceso controlador. De la microencapsulación volveremos a ocuparnos en relación con los sistemas en que se utiliza la disolución. Algunos materiales que se emplean como túnica de la barrera membranosa, solos o en combinación, son gelatina endurecida, metil y etilcelulosa, polihidroximetacrilato, hidroxipropilcelulosa, polivinilacetato y diversas ceras. En el cuadro 92-2 consignamos ejemplos de algunos productos comerciales en los que se utiliza un reservorio de droga encapsulado. La liberación de droga a partir de estos productos se basaría principalmente en la difusión, pero también puede ocurrir disolución.

Dispositivos de matriz

Higuchi^{10,11} ha descrito la velocidad de liberación de una droga dispersa como sólido en una matriz inerte. En la figura 92-7 se representa el modelo físico de una placa planar. En este modelo se presume que la droga sólida se disuelve desde la capa superficial del dispositivo en primer término y que cuando la droga

Cuadro 92-2. Productos difusionales de reservorio

Producto	Componente(s) activo(s)	Fabricante
Plateau CAPS cápsulas		Marion
Duotrate	Tetranitrato de pentaeritritol	
Nico-400	Acido nicotínico	
Nitro-Bid	Nitroglicerina	
Cerespan cáps.	Clorhidrato de papaverina	USV
Histopan cáps.	Maleato de clorfeniramina, clorhidrato de fenilefrina, nitrato de metilescopolamina	USV
Nitrospan cáps.	Nitroglicerina	USV
Measurin tabletas	Acido acetilsalicílico	Breon
Bronkodyl S-R cáps.	Teofilina	Breon

de esta capa se agota, siguiendo mediante difusión la matriz hacia la solución interfase entre la región y la que contiene la droga interior como un frente tan para deducir el mo

1. Durante la liberación.
2. La cantidad total volumen en la matriz que la solubilidad de volumen en la
3. El medio de liberación.
4. Las partículas de pequeño que la dis
5. El coeficiente de
6. No ocurre interacc

De acuerdo con la cantidad de droga liberada, dM , a medida que cambia, dh , es

$$dM =$$

donde C_0 y C_s son concentraciones, de acuerdo

$$dM =$$

donde D_m es el coeficiente de difusión. Igualando las ecuaciones para h y sustituyendo en la forma integrada de la ecuación para M :

$$M = [C_s - C_0] A h$$

Del mismo modo, una matriz porosa y granu

$$M = [D_s C_0 A h]$$

donde ϵ es la porosidad, C_0 la solubilidad de la droga y D_s el coeficiente de difusión. En este sistema la liberación se produce por difusión. A los efectos de enunciar las ecuaciones 25 y 26.

donde k es una constante que representa la cantidad de droga liberada por unidad de tiempo. La liberación de la droga a partir de la difusión. La velocidad

226

Las ecuaciones similares para cilindros o esféricas. En la ecuación 22 se tendrá una liberación de M que sucede en la práctica. Para una liberación de

se desarrollan dispositivos microencapsulados a presión de M . En la mayoría de los casos la microencapsulación de la droga está dentro de la matriz del centro de la microdroga. Suele cumplirse la disolución y difusión, la velocidad de liberación en el material encapsulado es controlador. De la M a ocuparnos en relación utiliza la disolución. Pueden como técnica de la M en combinación, son la celulosa, polihidroxilosa, polivinilacetato y consignamos ejemplares en los que se encapsulados. La liberación de productos se basaría pero también puede

matriz

La velocidad de liberación de un sólido en una matriz presenta el modelo físico del modelo se presume que la M la capa superficial del M y que cuando la droga

difusionales de re-

Nombre(s)	Fabricante
... pentaerit-	Marion
... ico	
... e papave-	USV
... orfenirami-	USV
... ato de fen-	
... ato de meti-	
... na	USV
... alílico	Breon
	Breon

de esta capa se agota, empieza a agotarse la capa siguiente mediante disolución y difusión a través de la matriz hacia la solución externa. De este modo la interfase entre la región que contiene la droga disuelta y la que contiene la droga dispersa se desplaza hacia el interior como un frente. Las presunciones que se adoptan para deducir el modelo matemático son:

1. Durante la liberación se mantiene un estado pseudoconstante.
2. La cantidad total de droga presente por unidad de volumen en la matriz, C_0 , es sustancialmente mayor que la solubilidad de saturación de la droga por unidad de volumen en la matriz, C_s .
3. El medio de liberación es un sumidero perfecto en todo momento.
4. Las partículas de droga tienen un diámetro mucho más pequeño que la distancia media de difusión.
5. El coeficiente de difusión permanece constante.
6. No ocurre interacción entre la droga y la matriz.

De acuerdo con la figura 92-7, el cambio en la cantidad de droga liberada por unidad de superficie, dM , a medida que cambia el espesor de la zona agotada, dh , es

$$dM = C_0 dh - (C_s/2)dh \quad (23)$$

donde C_0 y C_s son como se ha definido arriba. Sin embargo, de acuerdo con la primera Ley de Fick,

$$dM = (D_m C_s / h) dt \quad (24)$$

donde D_m es el coeficiente de difusión en la matriz. Igualando las ecuaciones 23 y 24, y resolviéndolas para h y sustituyendo ese valor de h de nuevo en la forma integrada de la ecuación 24, obtenemos una ecuación para M :

$$M = [C_s D_m (2C_0 - C_s) t]^{1/2} \quad (25)$$

Del mismo modo, una droga liberada a partir de una matriz porosa y granular se describe por:

$$M = [D_s C_a (\epsilon/T) (2C_0 - \epsilon C_a) t]^{1/2} \quad (26)$$

donde ϵ es la porosidad de la matriz, T la tortuosidad, C_a la solubilidad de la droga en el medio de liberación y D_s el coeficiente de difusión en el medio de liberación. En este sistema la droga se lixivia desde la matriz circulando por conductos.

A los efectos de encarar los datos, conviene reducir las ecuaciones 25 y 26 a

$$M = k t^{1/2} \quad (27)$$

donde k es una constante, de modo que el diagrama de la cantidad de droga liberada en función de la raíz cuadrada del tiempo, debe ser lineal si la liberación de la droga a partir de la matriz es controlada por la difusión. La velocidad de liberación de droga desde

este dispositivo no es de orden cero porque disminuye en función del tiempo, pero, como mencionamos antes, esto puede ser clínicamente equivalente a una liberación constante para muchas drogas.

Los tres tipos principales de materiales que se emplean en la preparación de dispositivos de matriz son plásticos insolubles, polímeros hidrófilos y compuestos grasos. Entre las matrices de plástico que se investigaron figura acrilato de metilo-metacrilato de metilo, cloruro de polivinilo y polietileno. La tableta Gradumet (Abbott) es un ejemplo de la forma posológica en que se utiliza una matriz de plástico. Los polímeros hidrófilos comprenden metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica. Entre los compuestos grasos figuran diversas ceras como la cera carnauba y el triestearato de glicerilo. Un ejemplo de una forma posológica en que se emplea una matriz de cera es la tableta Lontab (Ciba-Geigy).

El método más común de preparación es mezclar la droga con el material de la matriz y después comprimir la mezcla en tabletas. En el caso de las matrices de cera la droga suele dispersarse en cera fundida, que después se congela, se granula y se comprime en núcleos. En todo sistema de liberación sostenida es necesario que una porción de la droga esté disponible inmediatamente como dosis de carga y que el resto se libere en forma sostenida. Esto se consigue en una tableta con matriz colocando la dosis de carga en una capa de la tableta. La capa se puede aplicar mediante cobertura a presión o con una paila convencional o suspensión aérea. En el cuadro 92-3 se enumeran algunos productos difusionales con matriz que existen en el mercado.

Sistemas que utilizan disolución

Como mencionamos antes en este capítulo, la droga que se disuelve con lentitud produce de por sí un nivel sanguíneo sostenido. En principio, entonces, sería posible preparar productos de liberación sostenida re-

Cuadro 92-3. Productos difusionales de matriz

Producto	Componente(s) activo(s)	Fabricante
Gradumet tabl.		Abbott
Desoxyn	Clorhidrato de metanfetamina	
Fero-Gradumet	Sulfato ferroso	
Fero-Grad-500	Sulfato ferroso, ascorbato de sodio	
Tral	Metilsulfato de hexociclum	Ciba-Geigy
Lontab tabl.		
Forhistal	Maletao de dimetindona	
Priscoline	Clorhidrato de tolazolina	
PBZ	Tripeleminamina	
Procan SR tabl.	Clorhidrato de procainamida	Parke-Davis
Cholestyl SA tabl.	Oxtrifilina	Parke-Davis

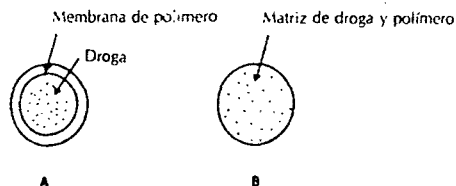


Fig. 92-8. Representación esquemática de sistemas que utilizan disolución. A. formulación encapsulada donde la liberación de la droga está dada por el espesor y por el índice de disolución de la membrana de polímero; B. formulación de matriz donde la liberación de la droga está dada por el índice de disolución del polímero.

duciendo la velocidad de disolución de las drogas que son muy solubles en agua. Esto puede hacerse preparando una sal o derivados apropiados, revistiendo la droga con un material que se disuelve con lentitud o incorporándola en una tableta que tenga un vehículo que tarda en disolverse. Lo ideal es que la superficie disponible para la disolución se mantenga constante para obtener una velocidad de liberación invariable, pero esto es difícil de conseguir en la práctica.

Al proceso de disolución se lo puede considerar controlado por la capa de difusión, donde la velocidad de difusión a partir de la superficie sólida de la solución originaria a través de una película líquida no perturbada es el paso que determina la liberación. En este caso la ecuación de Noyes-Whitney define el proceso de disolución en estado constante:

$$dC/dt = k_D A (C_s - C) = (D/h) A (C_s - C) \quad (28)$$

donde dC/dt es la velocidad de disolución, k_D la constante de disolución, A la superficie total, C_s la solubilidad de saturación del sólido y C la concentración de soluto en la solución a granel. La constante de disolución k_D es igual al coeficiente de difusión D dividido por el espesor de la capa de difusión h . Esta ecuación predice un índice de disolución constante si la superficie, el coeficiente de difusión, el espesor de la capa de difusión y la diferencia de concentración se mantienen constantes. Sin embargo, a medida que se produce la disolución todos estos parámetros pueden cambiar, en particular la superficie. Para partículas esféricas el cambio de superficie se puede relacionar con el peso de la partícula y, presumiendo condiciones de desaparición, la ecuación 28 se convierte en la ecuación de la raíz cúbica de la disolución.

$$w_0^{1/3} - w^{1/3} = k_D' t \quad (29)$$

donde k_D' es la raíz cúbica de la constante de disolución y w_0 y w son el peso inicial y el peso de la cantidad remanente en el tiempo t , respectivamente.

En la figura 92-8 se representan dos formulaciones comunes que dependen de la disolución para determinar la velocidad de liberación de la droga. La mayoría de los productos entra en dos categorías, los sistemas de disolución encapsulados y los sistemas de disolución de matriz.

Los sistemas de disolución encapsulados se pueden preparar revistiendo partículas o gránulos de drogas con espesores diversos de polímeros que se disuelven con lentitud o mediante microencapsulación. El método más común de microencapsulación es la *coacervación* que entraña la adición de una sustancia hidrófila a una dispersión coloidal.

La sustancia hidrófila, que actúa como material cobertor, se puede elegir sobre una amplia variedad de polímeros naturales y sintéticos, entre ellos goma laca, ceras, almidones, ftalato o butirato acetato de celulosa, polivinilpirrolidona y cloruro de polivinilo. Una vez que el material cobertor se disuelve, toda la droga que está dentro de la microcápsula está disponible inmediatamente para su disolución y absorción. Así, la liberación de la droga puede controlarse ajustando el espesor y la velocidad de disolución de la cubierta. El espesor se puede variar desde menos de 1 μ m hasta 200 μ m modificando la cantidad de material cubriente desde el 3 hasta el 30% del peso total. Si sólo se usan pocos espesores distintos, por lo general tres o cuatro, las drogas se liberarán en momentos distintos determinados de antemano para producir un efecto de liberación tardía, es decir, acción repetida. Si se emplea un espectro de espesores distintos se puede obtener un nivel sanguíneo de droga más uniforme. Las partículas revestidas pueden comprimirse directamente en tabletas o ponerse en cápsulas. En el cuadro 92-4 consignamos una lista parcial de algunos productos comerciales de liberación sostenida que dependen de modo principal de la disolución encapsulada.

Los dispositivos de disolución de la matriz se prepa-

Cuadro 92-4. Productos de disolución encapsulados

Producto	Componente(s) activo(s)	Fabricante
Spansule cáps.		Smith Kline & French
Benzedrine	Sulfato de anfetamina	
Combid	Maleato de proclorperacina, yoduro de isopropamida	
Hispril	Clorhidrato de difenilpiralina	
Ornade	Clorhidrato de fenilpropánolamina, maleato de clorfeniramina	
Thorazine	Clorhidrato de cloropromazina	
Contact cáps.	Clorhidrato de fenilpropánolamina, maleato de clorfeniramina, sulfato de atropina, bromhidrato de escopolamina, sulfato de hiosciamina	Menley & James
Sequel cáps.		Lederle
Artane	Clorhidrato de trihexifenidilo	
Diamox	Acetazolamida	
Ferro-sequels	Fumarato ferroso, docusato sódico	

ran comprimiendo la droga de disolución lenta para dos métodos generales: droga y polímero, los dispersión acuosa. En droga se mezcla con un tamiza o se la congel dispersión acuosa la completamente se rocía o se partículas resultantes. Ejemplos de productos comerciales de la disolución

Sistemas osmóticos

La presión osmótica propulsora para generar droga, siempre que se constante y que se rest sistema físico. Considera en un núcleo de droga

Cuadro 92-5. Productos de disolución osmótica

Producto	
Exentab tabl.	
Dimetane	Mal...
Dimetapp	Mal...
Donnatal	Fen...
Quinidex	Sul...
Timespan tabl.	
Mestinon	Bro...
Roniacol	Alc...
Dospan tabl.	
Tenuate	Clor...
Chronotab tabl.	
Disophrol	
Tempule cáps.	
Nicobid	Ac...
Pentritol	Ter...
Repetab tabl.	
Chlor-trimetron	Ma...
Demazin	Ma...
Polaramine	Ma...
Tritafen	Per...

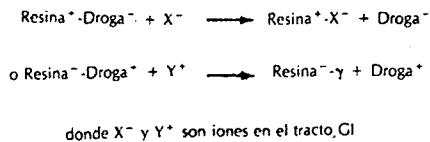


Fig. 92-10.

Resinas de intercambio iónico

Las resinas de intercambio iónico son unos polímeros con enlaces cruzados insolubles en agua que contienen grupos formadores de sales en posiciones repetidas de la cadena del polímero. La droga se fija a la resina mediante exposición repetida de la resina a la droga en una columna cromatográfica o mediante contacto prolongado de la resina con la solución de la droga. La liberación de droga a partir del complejo droga-resina depende del medio iónico, es decir, del pH y de la concentración electrolítica, dentro del tracto GI, así como de las propiedades de la resina.

Las moléculas de droga fijadas a la resina se liberan mediante el intercambio de iones debidamente cargados en el tracto GI, como vemos en la figura 92-10, seguido por difusión de la molécula de droga desde la resina. La velocidad de difusión es controlada por el área de difusión, la distancia difusional y la extensión de los enlaces cruzados en la resina. La velocidad de liberación se puede modificar todavía más revistiendo el complejo droga-resina.

La mayoría de las resinas de intercambio iónico que se emplean en la actualidad en productos de liberación sostenida, contiene grupos de ácido sulfónico que intercambian drogas catiónicas como las que tienen la función amina. Los ejemplos de algunas de estas drogas son anfetamina, fenil *t*-butilamina (fentermina), feniltoloxamina e hidrocodona, como vemos en el cuadro 92-6.

Prodrogas

La prodroga es un compuesto formado mediante la modificación química de un compuesto biológica-

Cuadro 92-6. Productos de intercambio iónico

Productos	Componente(s) activo(s)	Fabricante
Biphetamine cáps.	Anfetamina, dextroanfetamina	Pennwalt
Tussionex cáps., tabletas, suspensión	Hidrocodona, feniltoloxamina	Pennwalt
Ionamin cáps.	Fentermina	Pennwalt

mente activo, que libera al compuesto activo in vivo mediante degradación enzimática o hidrolítica. La finalidad principal del empleo de una prodroga para administración oral es aumentar la absorción intestinal o reducir los efectos colaterales locales, como la irritación GI por la aspirina. En este sentido no se suele clasificar a una prodroga como una forma posológica de liberación sostenida, pero la capacidad para modificar de manera biorreversible las propiedades fisicoquímicas de una droga mejora las propiedades de transporte intestinal y, por ende, influye sobre el perfil del nivel sanguíneo de la droga en función del tiempo. Así, se pueden usar prodrogas para favorecer las estrategias para la liberación sostenida y, en un sentido limitado, la liberación puede ser sostenida por derecho propio.

Como ejemplo del uso de una prodroga como mecanismo sostenido, consideremos una droga hidrosoluble que ha sido modificada para que sea una prodroga insoluble en agua. La prodroga tendrá un índice de disolución más lento en un líquido acuoso que la droga original y esto retardará la aparición de la droga original en el plasma. Esto se observa con la teofilina y su prodroga 7,7'-succinilditeofilina. Al contrario, se puede hacer una prodroga hidrosoluble de una droga original insoluble en agua para que sirva de sustrato para las enzimas de la región del ribete en cepillo de las microvellosidades. La prodroga hidrosoluble forma un complejo con la enzima justo antes de llegar a la superficie de la membrana, se metaboliza y su coeficiente de partición membrana/agua aumenta, de modo que se obtiene un nivel sanguíneo de droga más alto. Véase el capítulo 27.

Formas posológicas parenterales

Los tipos más comunes de formas posológicas que se usan para drogoterapia de liberación sostenida parenteral son las inyecciones intramusculares (IM), implantes para los tejidos subcutáneos y diversas cavidades corporales y dispositivos transdérmicos. A causa de las restricciones fisiológicas y anatómicas, muchas otras vías parenterales de administración, como intravenosa, intraarterial, intratecal e intraperitoneal, no son tan útiles en este sentido. En este apartado hemos de ocuparnos de la aplicación de los tres primeros tipos de formas posológicas en el suministro de liberación sostenida de drogas y dedicaremos el último

apartado a otras formas posológicas parenterales que están en vías de desarrollo para la entrega dirigida de drogas hacia determinados blancos.

Inyecciones intramusculares

Formación de complejos

La formación de un complejo disociable de una droga con una macromolécula es el mismo fenómeno fisicoquímico que tiene lugar cuando una droga se fija a una proteína plasmática. En este sentido el complejo

droga-macromolécula sitio de la inyección sostenida de la droga. Las macromoléculas anticuerpos y proteínas polivinilpirrolidona o de la droga a partir del de asociación, dado

D

donde D , P y DP representan el complejo, respectivamente, la asociación aparente de la droga que

$$f = \frac{(D)}{(DP) + (D)}$$

donde (D) , (P) y (DP) son la velocidad de liberación de la droga, polímero. Si $K_d(P)$ es mucho menor que

Por lo tanto, la velocidad de liberación $d(C)/dt$, se describe

$$d(C)/dt = k_d f(D)$$

donde (D) es la concentración de absorción, k_d es la constante de absorción, f es la fracción de la droga que se libera con el tipo y concentración de la droga, presumiendo que la liberación es proporcional a la absorción.

También pueden liberarse moléculas pequeñas, motivo de la forma de la molécula pequeña es el destino biológico. A causa de las moléculas pequeñas, que son capaces de atravesar la membrana, lo que significa que la droga está libre. Esto causa la alteración de las propiedades de la molécula de la droga con el cual la asociación será mayor. Éste es el enfoque que se usa con las hormonas y adrenalina como el producto de ACTH, Act, un complejo de AC

GOODMAN & GILMAN

LAS BASES
FARMACOLOGICAS
DE LA
TERAPEUTICA

Novena Edición

Traducción:

Dr. José Rafael Blengio Pinto
Dr. Bernardo Rivera Muñoz
Dr. Santiago Sapiña Renard

Vol. I

Consultor:

Dr. med. Alfredo Piñeyro-López
Jefe del Departamento de Farmacología y Toxicología
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León
Monterrey, N.L., México

Coordinador Editorial:

Ing. Alejandro Bravo Valdez

Supervisor de Edición:

Rocío Flores Castelán

McGRAW-HILL INTERAMERICANA

HEALTHCARE GROUP

MEXICO • AUCKLAND • BOGOTA • CARACAS • LISBOA • LONDRES • MADRID
MILAN • MONTREAL • NUEVA DELHI • NUEVA YORK • PARIS • SAN FRANCISCO
SAN JUAN • ST. LOUIS • SINGAPUR • SIDNEY • TOKIO • TORONTO

Lilian P. García

NOTA

La medicina es una ciencia en cambio constante. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplían los conocimientos, se requieren cambios en el tratamiento y la farmacoterapia. Los autores y los editores de esta obra han consultado fuentes confiables para proporcionar información completa y que en general concuerde con los estándares aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, ante la posibilidad de error humano y de cambios en las ciencias médicas, los autores, los editores y demás personas que han participado en la preparación o la publicación de esta obra, no pueden asegurar que la información contenida aquí es exacta o completa en todos los aspectos. Por tanto, se recomienda a los lectores recurrir a otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, convendría revisar la hoja de información acerca del producto que viene en el empaque de cada fármaco que se planea administrar, para verificar que la información contenida en este libro es precisa, y que no se han modificado la dosis recomendada o las contraindicaciones para la administración. Esta recomendación tiene especial importancia en lo que se refiere a fármacos nuevos o que se usan con poca frecuencia. También debe consultarse a los laboratorios para obtener datos en cuanto a valores normales.

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra, por cualquier medio, sin autorización escrita de McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.

DERECHOS RESERVADOS © 1996, respecto a la octava edición en español,
por McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.,
una división de The McGraw-Hill Companies, Inc.
Cedro núm. 512, Col. Atiampa, 06450 México, D.F.

Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial,
Registro núm. 736

Primera edición en español, 1945
Segunda edición en español, 1957
Tercera edición en español, 1974
Cuarta edición en español, 1978
Quinta edición en español, 1981
Sexta edición en español, 1986
Séptima edición en español, 1991
Octava edición en español, 1996

Traducido de la novena edición en inglés de
Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics
by Joel G. Hardman, Lee E. Limbird, and Alfred Goodman Gilman

Copyright © 1996 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved

ISBN 970-10-1133-3 Obra completa (dos tomos)
ISBN 970-10-1134-1 Tomo I
ISBN 0-07-026266-7 (Edición original)

Impreso en México - Printed in Mexico

vinculados con arteriopatía coronaria. Esto se ha demostrado tanto en sujetos con arteriopatía coronaria preexistente como en aquéllos con hipercolesteremia que estuvieron libres de arteriopatía coronaria al principio de la intervención (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994; Lipid Research Clinics Program, 1984a, 1984b). Los beneficios empezaron en el transcurso de un año o dos luego del inicio del tratamiento hipolipemiente y pueden relacionarse no sólo con la lentitud de la progresión de lesiones coronarias, sino también con la mejoría de las propiedades vasomotoras de las arterias coronarias, y con estabilización de placas que por lo demás podrían romperse y favorecer la trombosis (Paterson y col., 1994; Levine y col., 1995). La patogenia de la aterosclerosis necesita considerarse en relación con las diferentes lipoproteínas.

No hay pruebas de que los quilomicrones en sí sean aterógenos, en gran parte debido a que quizá son demasiado grandes como para penetrar en el espacio subendotelial de la arteria. Las lipoproteínas de muy baja densidad pueden no ser aterógenas por la misma razón, pero dan lugar a lipoproteínas de densidad intermedia que pueden penetrarla. Muchos investigadores consideran que las partículas de éstas últimas son proaterógenas. En individuos con homocigosidad apoE₂/E₂ y cifras altas de lipoproteínas de densidad intermedia, es notoria la aterosclerosis aumentada. También sobrevienen incrementos pequeños de dichas lipoproteínas en la hipercolesteremia familiar. No hay dudas acerca de la aterogenicidad de las lipoproteínas de baja densidad. Estas últimas penetran con facilidad en la arteria. Los pacientes con hipercolesteremia familiar, que tienen concentraciones de lipoproteínas de baja densidad predominantemente altas, muestran notorio incremento de la prevalencia de arteriopatía coronaria prematura. Una subespecie de lipoproteínas de baja densidad, conocida como lipoproteínas de baja densidad pequeñas, densas, se cree que es en particular aterógena y se acompaña de concentraciones altas de triglicéridos y bajas de lipoproteínas de alta densidad. Aun cuando no se entienden por completo los mecanismos por los cuales las lipoproteínas de baja densidad son proaterógenas, muchas pruebas sugieren ahora que la modificación oxidativa dentro de la arteria es un paso importante, sino es que obligatorio, en la aterogénesis (Steinberg y col., 1989; Witztum, 1994). El tratamiento con antioxidantes ha reducido la extensión de la aterosclerosis en varios modelos de animales, pero en la actualidad se carece de datos similares en seres humanos. Si la intervención clínica apropiada apoya la extensión de la hipótesis de oxidación a seres humanos, la inhibición de la oxidación ofrecería otra estrategia para retrasar la aterogénesis, que complementaría la estrategia probada de disminuir las cifras de lipoproteínas de baja densidad.

Cabe hacer notar que se han acumulado muchas pruebas de que la Lp(a) es una lipoproteína aterógena (Utermann, 1995). Las Lp(a) constituyen una partícula de lipoproteínas de baja densidad a la cual se ha enlazado una proteína

grande parecida a plasminógeno, denominada apo(a), por medio de un enlace disulfuro. La apo(a) carece del sitio catalítico del plasminógeno, pero se ha especulado que podría inhibir de manera competitiva la unión del plasminógeno a su receptor y, así, disminuir la formación de plasmina y trombólisis. De manera alternativa, la L(a) puede unirse con más avidez a la matriz extracelular, con depósito de su lipoproteína de baja densidad relacionada. Tiene importancia que hasta la fecha no se han encontrado medicamentos terapéuticos que disminuyan con eficacia las concentraciones de Lp(a).

Datos considerables apoyan la hipótesis de que las lipoproteínas de baja densidad son antiaterógenas (Breslow, 1995). El incremento de las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad en ratones propensos a aterosclerosis mediante técnicas transgénicas disminuye la extensión de la formación de lesión. En diversos estudios de intervención en seres humanos, ideados para disminuir las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad, también se observaron pequeños incrementos de las lipoproteínas de alta densidad, y se encontró que constituyen factores predictivos independientes de protección contra aterosclerosis o fenómenos clínicos. La niacina (véase más adelante), el gemfibrozil (cuando hay hipertrigliceridemia), y los estrógenos (cap. 57) son en particular eficaces para aumentar las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad. Si bien varios hipolipemiantes aumentan las cifras de estas últimas, todavía no se dispone de compuestos para lograr esto de manera específica y con eficacia.

En ocasiones aparece aterosclerosis en ausencia de hiperlipoproteinemias o lipoproteínas de alta densidad bajas. En esas circunstancias, algunos médicos recomendarían verificar si hay cifras altas de Lp(a) y homocisteína. Tanto la niacina (véase más adelante) como los estrógenos (cap. 57) tienen la habilidad potencial de disminuir la Lp(a).

METODO PRACTICO EN EL TRATAMIENTO DE HIPERLIPOPROTEINEMIA

Evaluación de hipercolesteremia

Como se notó al principio de esta sección, la comprensión de lo que es una concentración aceptable de colesterol plasmático ha sufrido cambio notorio. En la actualidad se acepta ampliamente que las concentraciones "óptimas" están muy por abajo de las cifras "normales", que en el pasado se definían de manera arbitraria como la percentila 95 de la población general. El segundo informe del panel de expertos del National Cholesterol Education Program (NCEP) ha recomendado concentraciones deseables específicas de colesterol sanguíneo total para la población general, y recomendaciones para vigilancia (Expert Panel, 1993). Esos lineamientos se presentan en el cuadro 36-4.

Cuadro 36-4. Pautas para la clasificación de concentraciones plasmáticas de colesterol y vigilancia de las mismas

<i>Colesterol total, mg/dl</i>	<i>LDL-colesterol, mg/dl</i>	<i>Clasificación</i>	<i>APC o factores de riesgo para la misma</i>	<i>Vigilancia</i>
< 200	< 130	Deseable	No	Se repite la prueba sanguínea en el transcurso de cinco años
	≤ 100		Sí	Más evaluación, dietoterapia
200 a 239	130 a 159	Límitrofe alta	No	Dietoterapia y revisión anual
			Sí	Más evaluación, dietoterapia, posible farmacoterapia
≥ 240	≥ 160	Alta	No	Dietoterapia, farmacoterapia si las LDL ≥ 190
			Sí	Dietoterapia y farmacoterapia

APC, arteriopatía coronaria; LDL, lipoproteínas de baja densidad. Adaptado de las pautas del National Cholesterol Education Program (Expert Panel, 1993).

Las pautas que aparecen en el cuadro 36-4 pueden ser apropiadas para la población en conjunto, pero la valoración de las cifras apropiadas de colesterol para cualquier paciente dado debe tomar en cuenta la presencia de otros factores de riesgo. En el cuadro 36-5, se muestran los factores de riesgo establecidos que contribuyen a arteriopatía coronaria. Está claro que los individuos con cifras plasmáticas altas de colesterol tienen incremento del riesgo de arteriopatía coronaria, pero la mayoría de quienes presentan esta última, muestran cifras de colesterol total y de lipoproteína de baja densidad-colesterol en la categoría límite o, con cierta frecuencia, incluso por debajo de esta cifra. Así, muchos expertos consideran que cualquier cifra de colesterol plasmático total mayor de 160 mg/dl está por arriba de las cantidades ideales. Esto es en especial cierto para individuos que ya tienen arteriopatía coronaria, o para quienes presentan dos factores de riesgo o más, como lipoproteína de alta densidad-colesterol de menos de 35 mg/dl, y antecedentes familiares de arteriopatía coronaria prematura, diabetes u otros factores de riesgo anotados en el cuadro 36-5. En individuos con arteriopatía coronaria y en aquéllos con dos factores de riesgo o más, el objetivo probablemente sería alcanzar las concentraciones ideales de colesterol plasmático total (menos de 160 mg/dl). Datos provenientes de estudios en modelos de aterosclerosis en animales de experimentación así como de estudios clínicos muestran que el beneficio que se logra está en relación directa con la reducción del colesterol plasmático.

Los lineamientos del National Cholesterol Education Program recomiendan que en adultos de más de 20 años de edad se midan el colesterol plasmático total y la lipoproteína de alta densidad-colesterol (en estado no de ayuno) al menos una vez cada cinco años. En personas cuyas con-

centraciones de colesterol son menores de 200 mg/dl y que están libres de arteriopatía coronaria y otros factores de riesgo, la vigilancia en cinco años es aceptable. Cuando las concentraciones de lipoproteína de alta densidad-colesterol son ≤ 35 mg/dl, o hay dos o más factores de riesgo, o ante ambas situaciones, ha de obtenerse un análisis expreso de lipoproteínas en estado de ayuno, con cuantificación de los valores de lipoproteínas de baja densidad. En el cuadro 36-4, se muestra la clasificación de las cifras de lipoproteína de baja densidad-colesterol.

La experiencia clínica a la luz de las pautas del National Cholesterol Education Program sugiere el tratamiento que sigue para adultos con diversas concentraciones de lipoproteína de baja densidad-colesterol. Los pacientes con valores deseables de lipoproteínas de baja densidad deben recibir información acerca de dieta y modificación de los factores de riesgo y ser objeto de vigilancia cada año. En sujetos con cifras limítrofes altas de colesterol, también es

Cuadro 36-5. Factores de riesgo para arteriopatía coronaria

Varones: edad de ≥ 45 años
Mujeres: edad de ≥ 55 años
o menopausia prematura sin tratamiento con estrógenos
HDL colesterol ≤ 35 mg/dl
Antecedente familiar de arteriopatía coronaria prematura
Tabaquismo de cigarrillos
Hipertensión
Diabetes

Adaptado de las pautas del National Cholesterol Education Program (Expert Panel, 1993).

necesario efectuar un análisis de lipoproteína. Si las lipoproteínas de alta densidad son ≥ 35 mg/dl y no hay factores de riesgo, debe prescribirse dietoterapia con vigilancia anual. Las personas con aumentos limítrofes de lipoproteínas de baja densidad y dos factores de riesgo o más han de recibir dietoterapia y posiblemente farmacoterapia, si no hay respuesta de las cifras de dichas lipoproteínas. En sujetos con colesterol total alto, siempre ha de realizarse una evaluación exhaustiva, proporcionar recomendaciones en cuanto a la dieta y administrar farmacoterapia para concentraciones de lipoproteína de baja densidad-colesterol mayores de 190 mg/dl, incluso en ausencia de factores de riesgo. La presencia de múltiples factores de riesgo o de arteriopatía coronaria disminuye la cifra de lipoproteína de baja densidad-colesterol a la cual debe iniciarse farmacoterapia. Para la mayoría de los pacientes de alto riesgo, ha de considerarse dieta y farmacoterapia para cualquier concentración de lipoproteína de baja densidad-colesterol de más de 100 mg/dl. En el cuadro 36-6, se listan los objetivos terapéuticos del tratamiento de hipercolesteremia. En enfermos con hiperlipoproteinemia, antes del inicio de la terapéutica siempre debe emprenderse una valoración exhaustiva para excluir causas secundarias (cuadro 36-2).

Tratamiento de la hipercolesteremia

Una vez que se ha determinado que la hipercolesteremia se debe a incrementos de lipoproteínas de baja densidad, se intenta disminuir las cifras de estas últimas mediante dietoterapia. Si las concentraciones de lipoproteína de baja densidad-colesterol permanecen en ≥ 130 mg/dl después

de tres meses de dietoterapia, se instituye farmacoterapia (Expert Panel, 1993; Denke y Grundy, 1995).

Dado que la actividad de los receptores de lipoproteínas de baja densidad hepáticos por lo general es el principal factor que controla las concentraciones plasmáticas de estas últimas, el objetivo del tratamiento es alcanzar la expresión máxima de actividad de dichos receptores. Tanto el colesterol como las grasas saturadas en la dieta suprimen la actividad de receptores de lipoproteínas de baja densidad hepáticos. El principio de la dietoterapia es reducir el consumo de alimentos que contienen colesterol y grasas. Los pacientes con hipercolesteremia poligénica casi siempre tendrán más capacidad de respuesta, y es posible una disminución de 5 a 20% de las cifras de lipoproteínas de baja densidad. Los sujetos con hipercolesteremia familiar por lo general presentarán respuestas más restringidas. De cualquier modo, todos los individuos han de recibir instrucciones acerca de ese tipo de dietas puesto que algunos tienen capacidad inhabitual de respuesta.

En la mayoría de los pacientes, ha de considerarse farmacoterapia después de un intento de tres meses con dieta (pautas del NCEP, véase Expert Panel, 1993), o quizá luego de seis meses cuando se nota progreso de la disminución de lipoproteína de baja densidad-colesterol, y si no hay otros factores de riesgo. Un adulto joven o de edades medias que ha consumido una dieta con reducción de colesterol durante tres meses, y aún tiene cifras de lipoproteína de baja densidad-colesterol de más de 190 mg/dl, es idóneo para recibir farmacoterapia incluso en ausencia de factores de riesgo. Según los lineamientos del National Cholesterol Education Program, los individuos con arteriopatía coronaria, o aquéllos con otros factores de riesgo y concentraciones de lipoproteína de baja densidad-co-

Cuadro 36-6. Objetivos terapéuticos en el tratamiento de hipercolesteremia

Objetivo terapéutico* LDL-colesterol, mg/dl	Categorías de pacientes
< 130	Riesgo moderado de APC Pacientes sin antecedentes familiares de APC, y sin otros factores de riesgo para la misma Adultos con hipercolesteremia familiar y sin otros factores de riesgo para APC
< 100	Riesgo alto de APC Enfermos con antecedente familiar de APC, o dos o más factores de riesgo para la misma Pacientes con hipercolesteremia familiar del adulto, con antecedente familiar de APC o uno o más factores de riesgo para la misma Individuos con APC Individuos después de injerto de derivación coronaria Individuos con HDL-colesterol bajo y antecedentes familiares de APC

APC, arteriopatía coronaria; LDL, lipoproteínas de baja densidad; HDL, lipoproteínas de alta densidad.

* Estos objetivos terapéuticos reflejan la experiencia clínica a la luz de las recomendaciones del National Cholesterol Education Program (Expert Panel, 1993).

lesterol de más de 160 mg/dl son idóneos para farmacoterapia.

En la actualidad, se dispone de varias opciones para tratar hipercolesteremia. Los fármacos que suelen usarse con objeto de disminuir las cifras de lipoproteínas de baja densidad comprenden secuestradores de ácidos biliares, ácido nicotínico (niacina), e inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Estos últimos inhibidores se han denominado *estatinas* o *vastatinas*, y son los fármacos más eficaces disponibles. El probucol y los derivados del fibrato también se utilizan en ocasiones como tratamiento coadyuvante, por lo general en combinación con otras medicaciones. Para algunos pacientes con hipercolesteremia leve, en particular los de mayor edad, los secuestradores de ácidos biliares pueden ser bastante eficaces para alcanzar disminución de hasta 15 a 30% de las lipoproteínas de baja densidad. De manera alternativa, el ácido nicotínico también es útil en muchos individuos y permite disminuir las cifras de estas últimas lipoproteínas de 10 a 20%. Sin embargo, tanto los secuestradores de ácidos biliares, como el ácido nicotínico, causan efectos adversos en muchas personas, lo cual limita su uso. En contraste, los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa se están empleando cada vez más como terapéutica primaria en adultos de todas las edades; dichos fármacos son muy eficaces y reducen las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad de 25 a 45% con pocos efectos adversos, si es que aparecen.

En muchos enfermos, bastará la dieta más uno de esos hipolipemiantes. Empero, en sujetos con lipoproteína de baja densidad-colesterol inicial mayor de 200 mg/dl, el tratamiento necesita disminuir las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad a 50% o más. Si bien un medicamento único en ocasiones alcanzará este grado de disminución de las lipoproteínas de baja densidad, es mucho más frecuente observar decrementos de sólo 20 a 30%. De este modo, en pacientes con hipercolesteremia familiar heterocigótica con lipoproteína de baja densidad-colesterol de 200 a 400 mg/dl, se requerirá una combinación de dos o, a veces, tres hipolipemiantes para alcanzar cifras menores de 100 mg/dl (Witztum, 1989b; Malloy y col., 1987; Larsen e Illingworth, 1994). Las combinaciones de una resina secuestradora de bilis y ácido nicotínico disminuyen las cifras de lipoproteínas de baja densidad de 45 a 55%; una resina más una estatina, alrededor de 50 a 60%; el ácido nicotínico más una estatina, aproximadamente 50%, y un tratamiento con tres fármacos, empleando una combinación de una resina de unión a ácidos biliares, una estatina y ácido nicotínico, hasta 70% o más.

Beneficios del tratamiento. Muchos estudios muestran que la disminución de las cifras de lipoproteínas de baja densidad dan como resultado mediciones angiográficas mejoradas de arteriopatía coronaria e incluso una reducción más impresionante de los fenómenos cardiovasculares. En tanto casi todos

los estudios se han concentrado en individuos con arteriopatía coronaria o en estado ulterior a revascularización coronaria, varios estudios de prevención primaria en sujetos con lipoproteína de baja densidad-colesterol alto también muestran el mismo beneficio (Lipid Research Clinic Program, 1984a, 1984b). En muchos de esos estudios, la mortalidad por arteriopatía coronaria disminuyó. Ninguna de tales investigaciones se ha llevado a cabo durante suficiente tiempo o con suficientes sujetos como para probar la eficacia de la intervención sobre la mortalidad general.

El recién informado Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) (1994) se diseñó de manera específica para evaluar el efecto de la disminución de las lipoproteínas de baja densidad sobre la mortalidad y morbilidad en pacientes con cardiopatía coronaria. Los enfermos con angina o infarto previo y con cifras séricas de colesterol de 5.5 a 8 mM (212 a 309 mg/dl) y triglicéridos $\leq$ 2.5 mM (unos 220 mg/dl) bajo una dieta con control de colesterol/lípidos quedaron asignados al azar de una manera doble ciego a placebo o al inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa, *simvastatina*. El punto terminal primario del estudio fue la mortalidad total, y el objetivo fue continuar hasta que hubieran ocurrido 440 muertes. Las poblaciones de pacientes (4 444 enfermos) incluyeron varones y mujeres de 35 a 70 años de edad. El tiempo medio de vigilancia fue de 5.4 años; hacia el final del estudio se dispuso de una tasa de verificación de 100% del estado en cuanto a supervivencia. Los pacientes que recibían *simvastatina* presentaron decremento medio de 25% de las cifras de colesterol total, y 35% de las de lipoproteína de baja densidad-colesterol, e incremento de 8% de las de lipoproteína de alta densidad-colesterol. Hubo 256 muertes en el grupo que recibió placebo (12%) y 182 en el que recibió *simvastatina* (8%), lo cual indica un decremento de 30% de la mortalidad general para sujetos tratados con inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa. Hubo decremento de 42% de la mortalidad de origen coronario, y no se observó diferencia en las causas de muerte no de origen cardiovascular. Hubo decremento de 34% del riesgo de presentar uno o más fenómenos coronarios; este riesgo también estuvo muy reducido en subgrupos que constaron de mujeres y de pacientes $\geq$ 60 años de edad. Además, hubo decremento de 37% del riesgo de ser objeto de revascularización coronaria, y ocurrieron muchas menos hospitalizaciones. La *simvastatina* se toleró bien; la incidencia de reacciones adversas no difirió respecto de la observada en el grupo bajo placebo. Dicho estudio proporciona datos definitivos de que la disminución de las cifras de colesterol en individuos de alto riesgo no sólo reducen el riesgo de morbilidad y mortalidad subsecuentes por cardiopatía coronaria, sino también la mortalidad general. También muestra que los beneficios quedan de manifiesto después de sólo 1.5 años de tratamiento; las curvas de supervivencia mostraron divergencia aún más amplia durante los seis años de vigilancia. Esos datos apoyan fuertemente un método enérgico en todos los pacientes de alto riesgo, en especial aquéllos con cardiopatía coronaria.

Tratamiento de la hipertrigliceridemia

Las pautas más recientes del National Cholesterol Education Program (Expert Panel, 1993) definen las concentra-

ciones plasmáticas de triglicéridos menores de 200 mg/dl como *normales*; las de 200 a 400 mg/dl como *límitrofes altas*; las de 400 a 1 000 mg/dl como *altas*, y las mayores de 1 000 mg/dl como *muy altas*. Aún no está clara la relación entre hipertrigliceridemia y cardiopatía coronaria. En casi todos los análisis univariantes de datos de población, los triglicéridos se correlacionan con el riesgo de cardiopatía coronaria. Con todo, este vínculo puede "explicarse" por factores que suelen relacionarse con cifras altas de triglicéridos, como concentraciones bajas de lipoproteínas de alta densidad, obesidad, diabetes y formas aterógenas de lipoproteínas de baja densidad (*p. ej.*, las pequeñas y densas mencionadas). Los pacientes con triglicéridos por arriba de 1000 mg/dl por lo general tienen exceso de quilomicrones y necesitan disminución de esas cifras a 600 mg/dl o menos para prevenir pancreatitis (Brunzell, 1995). Los individuos con formas más leves de hipertrigliceridemia, como las que se encuentran en sujetos con hiperlipemia familiar combinada, disbetalipoproteinemia y otras formas de hipertrigliceridemia leve han de tratarse al principio con reducción de peso, incremento de la actividad física, eliminación de fármacos que generan lesión si es posible, restricción del consumo de alcohol y una dieta con bajo contenido de grasa. Aún así, una dieta de este tipo casi siempre está constituida por alto contenido de carbohidratos que, como se describió, incrementará la producción de lipoproteínas de muy baja densidad en hígado, al menos de manera transitoria. Dado que este efecto parece ser temporal en muchos individuos, la mayoría de los expertos sigue recomendando dietas con bajo contenido de grasa, con vigilancia de los valores de lípidos. Como quiera que sea, este tema es controvertido entre algunos expertos. Los medicamentos de la clase fibrato, como gemfibrozil, se utilizan con frecuencia para disminuir concentraciones moderadamente altas de triglicéridos (lipoproteínas de muy baja densidad). Los pacientes tratados con fibratos a menudo muestran un incremento relacionado de lipoproteínas de baja densidad, lo cual quizá requiera emplear un segundo fármaco para disminuirlas. Dado que esos individuos casi siempre portan cifras bajas de lipoproteína de alta densidad-colesterol, se ha utilizado ácido nicotínico tanto para disminuir las concentraciones de lipoproteínas de muy baja densidad como para aumentar las de las de alta densidad. En una minoría de los enfermos, dicha estrategia de tratamiento es muy eficaz. En la actualidad, muchos expertos utilizan una estatina como el tratamiento primario en sujetos con hiperlipemia familiar combinada. En esas personas, la estatina disminuye de manera moderada las cifras de lipoproteínas de muy baja densidad sin causar un incremento concomitante de las de lipoproteínas de baja densidad. Además, las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad pueden aumentar hasta 10% o más. En algunos pacientes, la combinación de gemfibrozil y estatina ha resultado útil, aunque incrementa el riesgo de miositis.

FÁRMACOS USADOS PARA DISMINUIR LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LIPOPROTEÍNAS

Inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa

La creación de inhibidores competitivos específicos de esta última enzima, que cataliza el paso limitador de la tasa en la biosíntesis de colesterol, marcó un avance sensacional en la habilidad para disminuir con eficacia las cifras de lipoproteína de baja densidad-colesterol. En la actualidad, se dispone de cuatro inhibidores de ese tipo en Estados Unidos. Como clase, estos medicamentos se han convertido en el modo de tratamiento primario en la mayoría de los pacientes con concentraciones altas de lipoproteínas de baja densidad. Como se describió, el estudio Escandinavo 4S recién concluido, mostró de manera concluyente su eficacia para reducir las cifras plasmáticas de lipoproteínas de baja densidad y, así, disminuir la mortalidad tanto coronaria como total. Su uso difundido no sólo depende de su notoria eficacia, sino también de su ausencia evidente de efectos adversos. Por ejemplo en el estudio Escandinavo 4S, en el cual 2 222 personas tomaron sinvastatina (grupo ciego) durante una vigilancia promedio de más de cinco años, sólo 6% de los sujetos suspendió el fármaco, y esto fue igual a la tasa de discontinuación en el grupo con placebo.

Historia. La mevastatina (llamada originalmente compactina) fue el primer inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa descrito. Fue aislado a partir de cultivos de especies de *Penicillium* por Endo y colaboradores (1976), y después se demostró que es un inhibidor competitivo de dicha enzima (Brown y col., 1978). Más tarde fue aislado en cultivos de *Aspergillus* un análogo relacionado desde el punto de vista estructural, que sólo difirió por la presencia de un grupo metilo, la lovastatina (denominada inicialmente mevinolín). Después de estudio intensivo, la Food and Drug Administration aprobó este compuesto para usarlo en Estados Unidos en 1987 (Alberts y col., 1989). Desde entonces, se han ideado y aprobado para utilizarlas en Estados Unidos, dos formas de esos compuestos con modificaciones químicas (sinvastatina y pravastatina) y, en fecha más reciente, una forma sintética (fluvastatina). Otros se encuentran en investigación o ya están en pruebas clínicas.

Propiedades químicas. En la figura 36-4 se muestran las fórmulas estructurales de las cuatro estatinas disponibles, así como el compuesto aislado originalmente, *mevastatina*. La actividad catalítica de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa se muestra en la parte inferior de la figura 36-4 para efectuar la comparación del análogo estructural con el sustrato HMA CoA. Todas las estructuras de inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa derivados de productos microbianos contienen un anillo hexahidronaftaleno. La *lovastatina* difiere de la *mevastatina* por la adición de un grupo metilo en el carbono 3. Hay dos cadenas laterales principales. Una de éstas es un metilburato éster (*lovastatina* y *pravastatina*) o un éster dimetilbutirato (*sinvastatina*).

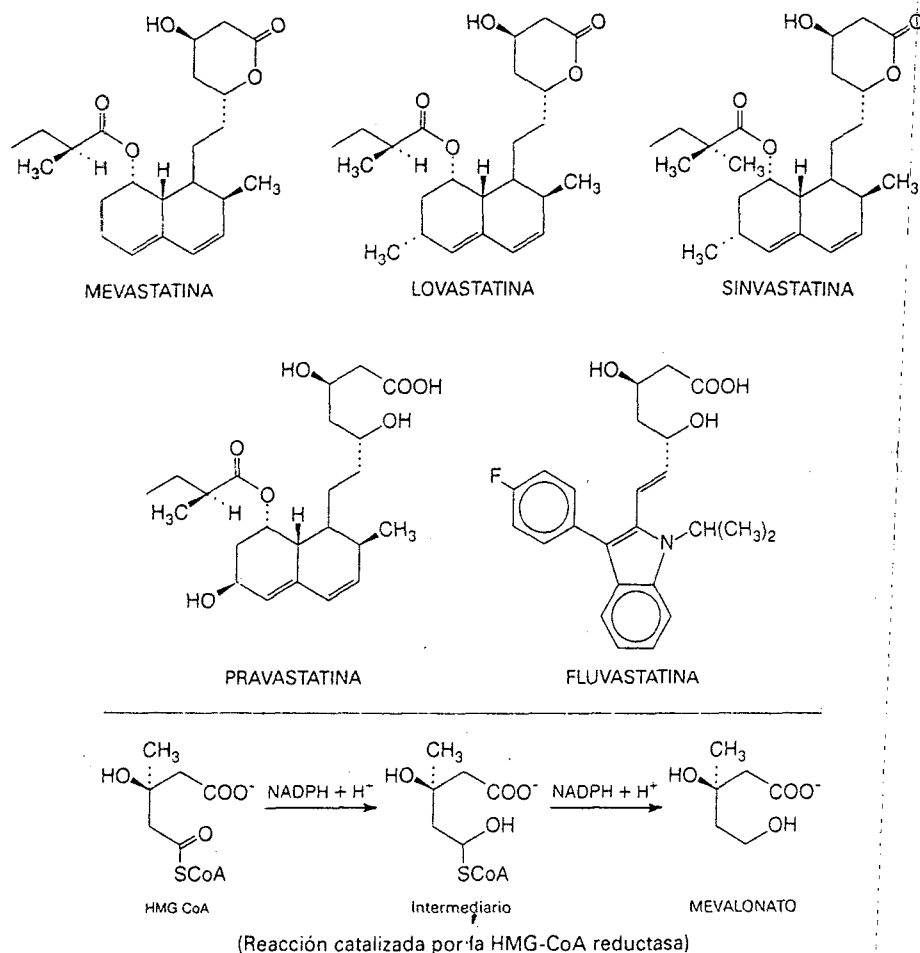


Fig. 36-4. Estructuras químicas de los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa.

La otra cadena lateral importante contiene un ácido hidroxilo que puede formar un análogo de seis miembros del intermediario en la reacción de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa (fig. 36-4).

Como resultado, esos fármacos son inhibidores reversibles y competitivos del sustrato natural de la enzima, 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA. Sus constantes inhibitorias se hallan dentro del límite de 1 nM, que es tres órdenes de magnitud más baja que la constante de disociación de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA. La lovastatina y la sinvastatina se administran en la forma de lactona. Después de la absorción, el anillo lactona se abre en el hígado mediante hidrólisis química o enzimática, y se genera el ácido hidroxilo activo. La pravastatina se proporciona como un ácido, y en consecuencia está en la forma activa. La fluvastatina, que se administra como sal sodio, es una sustancia por completo sintético que contiene un indol con un metil éster y una cadena lateral fluorofenil con un ácido heptenoico que forma un análogo estructural del intermediario 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA.

Mecanismo de acción. Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa bloquean la síntesis de colesterol en hígado al inhibir de manera competitiva la actividad de dicha enzima. La síntesis de colesterol queda bloqueada en los fibroblastos en cultivo tratados con una estatina, pero la cantidad absoluta de 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa aumenta considerablemen-

te. Esto se debe al incremento de la transcripción y de la traducción de mRNA, así como al decremento de la desintegración de proteína (Brown y col., 1978). Como consecuencia, la síntesis de colesterol se restituye a lo normal, incluso en presencia de concentraciones importantes del inhibidor. Sobreviene un incremento similar en hígados de animales tratados con esos medicamentos. El efecto neto sería restituir el equilibrio de colesterol hacia las cifras de inicio. Como quiera que sea, in vivo, los mecanismos compensatorios quizá son incompletos. Varios estudios han indicado una tasa disminuida de biosíntesis de colesterol en seres humanos tratados con una estatina. En estudios expresos de equilibrio de ésterol, se encontraron decrementos de la síntesis corporal total de colesterol de menos de 20% (Grundy y Bilheimer, 1984). Las mediciones de los cambios de los esteroides precursores en plasma (que se correlacionan con las tasas de síntesis de colesterol) indican un grado más amplio de supresión (Reihner y col., 1990a). Incluso si la síntesis hepática de colesterol declina de manera considerable, es posible que los tejidos linfáticos incrementen su tasa de síntesis en compensación (puesto que las concentraciones periféricas de esos medicamentos son muy bajas), lo que conduce en general a decrementos clínicamente modestos de la síntesis corporal total de colesterol. De cualquier modo, ha de ocurrir un decremento de algún ésterol intracelular crítico en el hepatocito, el sitio primario de acción de esos medicamentos, y esto incrementa la expresión de receptores de lipo-

proteínas de baja densidad hepáticos, expectativa satisfecha con claridad en estudios de células en cultivo y en animales (Brown y Goldstein, 1986). Para determinar el efecto de una estatina en seres humanos, se obtuvieron biopsias hepáticas a partir de sujetos en quienes se efectuó colecistectomía y que habían recibido tratamiento previo con pravastatina; la actividad de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa aumentó 12 veces (determinado en una evaluación *in vitro*), y la expresión de receptores de lipoproteínas de baja densidad fue de 180% de la observada en hígados de individuos no expuestos a pravastatina (Reihner y col., 1990b). La región promotora de los genes que codifican para el receptor de lipoproteínas de baja densidad, la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa, y la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA sintasa, tiene elementos de respuesta al esteroide (ERE), de modo que la transcripción de esos genes se inhibe cuando se acumulan esteroides específicos en las células; un decremento del contenido de esteroide elimina esa represión, y quizás explica el incremento tanto de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa como del número de receptores de lipoproteínas de baja densidad después de tratamiento con inhibidores de dicha enzima. El incremento de la síntesis de esta última después de aplicar terapéutica con estatina constituye un efecto secundario indeseable del fármaco en términos de eficacia a largo plazo, tema que se analiza de nuevo con respecto a cada medicamento terapéutico.

Se predeciría que el incremento del número de receptores de lipoproteínas de baja densidad hepáticos aumentará la depuración de partículas circulantes que contienen apoB-100. En algunos enfermos se han observado tasas aumentadas de depuración de dichas lipoproteínas (Bilheimer y col., 1983). Esos estudios de cinética pueden complicarse por el hecho de que, en ellos, se aíslan lipoproteínas de baja densidad autólogas, se marcan con compuestos radiactivos y se vuelven a inyectar en el paciente. Dado que la composición de las lipoproteínas de baja densidad cambia con el tratamiento, de modo que la unión a receptores hepáticos de las mismas está disminuida, la medición de la depuración con lipoproteínas de baja densidad aisladas a partir de los sujetos tratados probablemente subestima la expresión aumentada de receptores hepáticos de estas últimas inducida por las estatinas (véase Berglund y col., 1989). Tal vez la prueba más potente de que la inducción de los receptores de lipoproteínas de baja densidad hepáticos es el origen de la disminución de las cifras de dichas lipoproteínas, es la observación de que las estatinas no disminuyen las concentraciones de estas últimas en sujetos con hipercolesterolemia familiar homocigótica, negativos para receptores de lipoproteínas de baja densidad. No obstante, después de trasplante de un hígado normal en esos individuos, las cifras de lipoproteínas de baja densidad disminuyen de modo notorio, y la administración de una estatina genera más disminución de dichas lipoproteínas (Bilheimer y col., 1984). Los receptores de lipoproteínas de baja densidad hepáticos aumentados también pueden incrementar la eliminación directa de lipoproteínas de densidad intermedia e incluso de escasas lipoproteínas de muy baja densidad, lo cual elimina precursores de lipoproteínas de baja densidad y así reduce más las concentraciones de estas últimas. El tratamiento con estatina cambia la composición de lipoproteínas de muy baja densidad; esto origina un incremento independiente de la eliminación directa de estas últimas del plasma, lo cual contribuye más al decremento de la producción de lipoproteínas de baja densidad (Berglund y col., 1994). En algunos sujetos también hay inhibición de la síntesis

hepática de apoB-100 como resultado del bloqueo de la biosíntesis de colesterol que conduciría a reducción de la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad y decremento subsecuente de la producción de las de baja densidad (Ginsberg y col., 1987). En realidad, las estatinas disminuyen las cifras de lipoproteínas de muy baja densidad en la mayoría de los sujetos, y con frecuencia las aminoran hasta 25%, quizá no sólo debido a decremento de la producción de dichas lipoproteínas, sino también como resultado del incremento de la eliminación hepática.

En resumen, los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa alcanzan eficacia clínica mediante diversos efectos, entre ellos principalmente inhibición de la biosíntesis hepática de colesterol, agotamiento de los fondos comunes intracelulares críticos de esteroides, y aumento de la transcripción de receptores de lipoproteínas de baja densidad que conducen a incremento de la eliminación de esas lipoproteínas y precursores de las mismas en plasma. También puede haber producción disminuida de lipoproteínas de muy baja densidad, con alteración paralela de la composición de estas últimas, de modo que aumenta la eliminación de las mismas del plasma. Después de que se logran los decrementos iniciales de las cifras de lipoproteína de baja densidad-colesterol, las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad disminuidas se conservan en estado estable mediante mecanismos compensadores de incremento (relativo) de la síntesis de colesterol debido a inducción de las cifras de 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa.

Efectos sobre las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas. Todos las estatinas son bastante eficaces para reducir las cifras de lipoproteínas de baja densidad. Como clase, esos medicamentos disminuirán las concentraciones de lipoproteína de baja densidad-colesterol de 25 a 45%, de una manera dependiente de la dosis (revisada en Grundy, 1991; Illingworth y Tobert, 1994). En la terapéutica con lovastatina, se observan decrementos característicos de 20 a 40% con dosificaciones de 10 a 80 mg/día. Hay diferencias de la potencia hipolipemiente entre los compuestos disponibles. La sinvastatina parece ser dos veces más eficaz que la lovastatina y, a dosis de 40 mg/día, la sinvastatina puede ser un poco más eficaz que 80 mg de lovastatina. La pravastatina es igual de eficaz que la lovastatina a dosis más bajas (*p. ej.*, a 10 y 20 mg/día), pero no a las más altas. La fluvastatina es la más nueva de esos fármacos, y se dispone de menos datos comparativos con respecto a la misma. Sin embargo, la fluvastatina parece tener alrededor de 50% de la potencia clínica de la lovastatina. Los datos disponibles pueden resumirse como sigue: para alcanzar disminución de lipoproteína de baja densidad-colesterol de 25% o menos, se requerirían los fármacos y las dosis que siguen: 5 mg de sinvastatina; 10 a 20 mg de lovastatina o pravastatina, y 20 a 40 mg de fluvastatina. Para disminuir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad de 35% o más: 20 a 40 mg de sinvastatina u 80 mg de lovastatina. Las dosis recomendadas máximas de pravastatina y fluvastatina, 40 mg/día, casi nunca alcanzarían este objetivo.

La reducción de lipoproteína de baja densidad-colesterol se debe de manera primaria a decremento del número de partículas de esas lipoproteínas, aunque también hay disminución leve del contenido de colesterol de la partícula de lipoproteínas de baja densidad, y un pequeño decremento de lipoproteína de muy baja densidad-colesterol, quizá debido a secreción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad alteradas. También declinan las concentraciones de triglicéridos (de 10 a 30%), lo cual mani-

fiesta el decremento de las cifras de lipoproteínas de muy baja densidad. Tiene gran importancia que las concentraciones de lipoproteína de alta densidad-colesterol aumentan de manera característica de 8 a 10%. Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa no parecen disminuir las cifras de Lp(a). Al parecer esos fármacos son igual de eficaces para disminuir las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad en una amplia variedad de pacientes, incluso enfermos con hipercolesteremia familiar heterocigótica, hipercolesteremia poligénica, u otras formas de hipercolesteremia, e individuos con cifras bajas de lipoproteínas de alta densidad. También funcionan en personas con diabetes y en aquellas con síndrome nefrótico.

Tratamiento coadyuvante. En sujetos que toman una estatina, la adición de una resina secuestradora de bilis puede producir un decremento adicional de 20 a 25% de las cifras de lipoproteína de baja densidad-colesterol (Illingworth y Bacon, 1989; Witztum, 1989a), en tanto la adición de ácido nicotínico puede generar otro decremento de 15 a 20% (Malloy y col., 1987; Illingworth y col., 1981). Las combinaciones de una estatina más un secuestrador de ácidos biliares, más ácido nicotínico quizá origine decrementos de las cifras de lipoproteínas de baja densidad de hasta 70% (Malloy y col., 1987).

Absorción, destino y eliminación. La absorción y el metabolismo de la lovastatina y la sinvastatina son similares (apéndice II). En animales se absorben aproximadamente 30% de una dosis oral de lovastatina y 85% de una de sinvastatina; es probable que ocurra un grado similar de absorción en seres humanos. Con ambos compuestos, hay extensa extracción de primer paso por el hígado; menos de 5% de una dosis oral alcanza la circulación como fármaco activo o metabolitos. Tanto la lovastatina como la sinvastatina se administran en la forma de lactona, y deben convertirse en el ácido β -hidroxi. Más de 95% de ambos compuestos y sus ácidos β -hidroxi respectivos, están unidos a proteínas plasmáticas. Después de una dosis por vía oral, se observa a concentraciones plasmáticas máximas en dos a cuatro horas con la lovastatina, y en una a dos horas con la sinvastatina. Ambos medicamentos se eliminan principalmente por medio del hígado, y menos de 13% de sus metabolitos se excreta en orina.

La pravastatina se administra en su forma activa como una sal sódica. Se absorbe aproximadamente 34% de una dosis por vía oral, y hay extensa extracción hepática de primer paso. Alrededor de 50% del fármaco circulante está unido a proteínas. El hígado es la principal vía de excreción, pero 20 a 40% de una dosis se elimina por orina. La fluvastatina también se proporciona por vía oral en su forma activa. La absorción es casi completa, y la extracción hepática es extensa. Más de 98% del fármaco circulante está unido a proteína. Después de una dosis por vía oral, las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen alrededor de 0.6 h. El hígado constituye la principal vía de eliminación; menos de 5% del fármaco o sus metabolitos se excreta en orina, y más de 90% en heces.

Efectos adversos e interacciones farmacológicas. Como grupo, las estatinas parecen tener un registro sobresaliente de aceptación por parte de los enfermos, y seguridad. Hasta la fecha, no parece haber diferencias importantes en cuanto a efectos adversos entre las distintas estatinas. Los efectos adversos de mayor importancia comprenden incrementos de las transaminasas he-

páticas en plasma y miopatía. Con todos los compuestos hay incidencia baja de transaminasas altas. Es posible que se encuentre un incremento en relación con ingestión de alcohol en sujetos seleccionados. En un estudio extendido acerca de lovastatina en más de 8 000 pacientes, la incidencia del incremento de transaminasas (tres veces lo normal) fue de 0.1% en personas que recibían 20 mg/día (similar al placebo), y de 1.5% en aquellas que consumían dosis máximas de 80 mg/día (Bradford y col., 1991). Aun cuando la prevalencia de aumentos leves de la actividad de creatinfosfocinasa (CPK) puede ser de 5 a 10%, la miositis es infrecuente. En el estudio EXCEL (Bradford y col., 1991), únicamente apareció miositis manifiesta (dolor muscular más aumentos de PCK mayores de 10 veces lo normal) en 0.1% de los pacientes. En el estudio Escandinavo 4S (1994), de 2 222 sujetos que tomaban sinvastatina, sólo 6% presentó cifras altas de CPK, y sólo apareció miopatía en un individuo. La incidencia de esta última después de tratamiento con sinvastatina, relacionada con rhabdomiólisis e incluso insuficiencia renal, aumenta en sujetos que toman ácido nicotínico o fibratos, y posiblemente en quienes consumen eritromicina. En general, no se recomiendan esas combinaciones. Empero, los médicos experimentados en el empleo de esos compuestos suelen utilizar una estatina en combinación con fibrato o ácido nicotínico en sujetos con cifras muy altas de lipoproteínas de baja densidad, o en aquellos con hiperlipemia familiar combinada. Se vigila a los pacientes con sumo cuidado por medio de mediciones de CPK; se suspenden los fármacos si ocurren síntomas musculares en relación con actividad alta de CPK. Hay un incremento decidido de la miositis e incluso rhabdomiólisis manifiesta en sujetos que toman al mismo tiempo ciclosporina. Con todo, estos fármacos pueden usarse juntos si se reduce la dosis de estatina (10 a 20 mg/día para lovastatina o pravastatina (5 a 10 mg/día para la sinvastatina).

En estudios en perros, las estatinas a dosis altas causaron cataratas. Aun así, el estudio cuidadoso ha probado que esto no ocurre en seres humanos. La lovastatina y la sinvastatina potencian el efecto de los anticoagulantes tipo cumarina, aunque se desconoce el mecanismo de tal efecto. Illingworth y Tobert han revisado la toxicidad potencial del sistema nervioso central (1994). Debido a la mayor hidrofobicidad de la lovastatina y la sinvastatina, se ha sugerido que estos compuestos pueden tener mayor penetración en el sistema nervioso central que la pravastatina, la cual es más hidrófila. De cualquier modo, la medición directa de estos compuestos en líquido cefalorraquídeo no mostró concentraciones inhibitorias de cualesquiera de dichos fármacos; las cifras muy bajas en el sistema nervioso central quizá se deben a las fracciones unidas a proteína altas de lovastatina y sinvastatina, y a la hidrofobicidad de pravastatina. Aun cuando informes iniciales basados en patrones de sueño autoinformados sugirieron incidencia más alta de alteraciones del sueño con el uso de los compuestos más lipófilos, estudios doble ciego, controlados con placebo, no han apoyado tales informes.

Cabe recalcar que esos compuestos quizá causen peligro para el feto si se administran en embarazadas. Sólo se proporcionarán a mujeres con potencial de procreación si tienen pocas probabilidades de quedar embarazadas, y únicamente en situaciones de hipercolesteremia extrema que no desaparece con otros medicamentos.

Aplicaciones terapéuticas. La lovastatina (MEVACOR) está disponible para administración por vía oral. La dosi-

ficación se inicia a 10 o 20 mg/día con los alimentos; se incrementa a intervalos de seis a ocho semanas hasta una dosis máxima de 80 mg/día. La lovastatina es un poco más eficaz cuando se administra en dosis divididas, pero una dosis única con la comida vespertina es casi igual de eficaz, quizá debido a la tasa aumentada de síntesis de colesterol que ocurre por la noche. La lovastatina puede proporcionarse junto con un secuestrador de ácidos biliares, pero quizá deba evitarse suministrar de manera concomitante para aumentar al máximo la absorción de lovastatina.

La *sinvastatina* (ZOCOR) está disponible para consumir por vía oral y se toma una vez al día al acostarse. La dosificación inicial es de 5 a 10 mg/día, con un máximo de 40 mg/día. Se desconoce el efecto de la colestiramina, una resina secuestradora de ácidos biliares (véase más adelante) sobre la absorción de sinvastatina. Sin embargo, dado que las resinas secuestradoras de bilis siempre deben administrarse en el transcurso de media hora después de una comida, es poco probable que interfieran en la absorción de sinvastatina tomada al acostarse.

La *pravastatina* (PRAVACHOL) se surte para tomarse por vía oral; al igual que la sinvastatina, se consume como una dosis única al acostarse. La dosis inicial es de 10 a 20 mg/día, con un máximo de 40 mg/día. La pravastatina no ha de administrarse junto con un secuestrador de ácidos biliares.

La *fluvastatina* (LESCOL) está disponible para consumo oral y se administra también como una dosis única al acostarse. La dosis inicial es de 20 mg/día, y la máxima, de 40 mg/día. Dividir la dosis de 40 mg en dos dosis diarias puede mejorar un poco la disminución de las lipoproteínas de baja densidad. La fluvastatina ha de proporcionarse al menos cuatro horas después de un secuestrador de bilis, puesto que la absorción puede disminuir hasta 50% si esos medicamentos se toman a la vez.

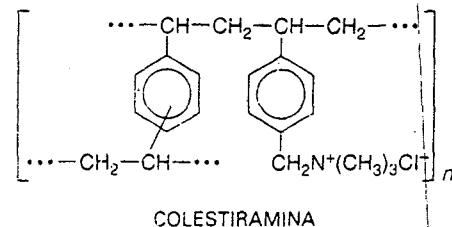
La elección inicial de qué estatina usar depende del grado deseado de disminución del colesterol. Para lograr un decremento de 25% o menos, utilícese cualquiera de los compuestos, y el costo relativo puede dictar la elección. Para obtener disminución mayor de las lipoproteínas de baja densidad, sobre todo en sujetos con hipercolesteremia familiar, por lo general se requieren dosis más altas de lovastatina o sinvastatina. Los fármacos más nuevos que se encuentran en investigación pueden resultar aún más eficaces y serían una consideración en esos individuos. Antes de iniciar el tratamiento, ha de obtenerse una cuantificación basal de la actividad de CPK y un panel de pruebas de función hepática, y los análisis de las transaminasas hepáticas se repetirán a intervalos de dos a tres meses durante los primeros seis meses de tratamiento, y a intervalos de seis meses después de eso. Los análisis de CPK (cuando se obtienen) no se repiten de manera sistemática después de tres meses de terapéutica, a menos que se administren al mismo tiempo fármacos que se sabe incrementan el riesgo de miopatía. Cuando se suministra de modo concurrente gemfibrozil o ácido nicotínico, algunos médicos recomiendan

cuantificar los valores de CPK a intervalos de dos a tres meses durante el periodo inicial cuando se están ajustando las dosificaciones, y a intervalos de tres a cuatro meses después de que se ha establecido el régimen deseado.

Resinas de unión a ácidos biliares

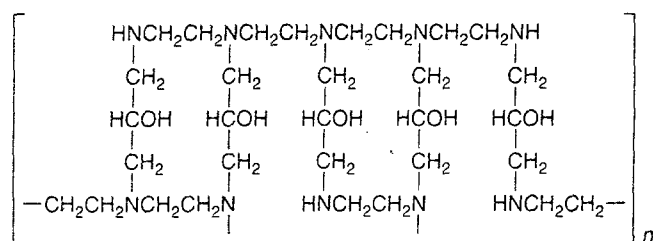
Originalmente se idearon para controlar el prurito en pacientes con hepatopatía obstructiva. En tanto aún se utilizan para este propósito y para tratar personas que han sido objeto de colecistectomía, se emplean principalmente para disminuir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad en sujetos con hipercolesteremia. Dado que no son medicamentos sistémicos, en principio son los compuestos más seguros disponibles. En particular son apropiados para pacientes jóvenes, como adultos jóvenes con hipercolesteremia familiar. También se utilizan con frecuencia como tratamiento coadyuvante con otros medicamentos como estatinas o ácido nicotínico. En tanto la seguridad y ausencia de efectos adversos graves constituyen su principal atractivo, los efectos secundarios gastrointestinales molestos limitan su uso difundido. La disminución de lipoproteína de baja densidad-colesterol con secuestradores de ácidos biliares puede ser bastante eficaz. La colestiramina fue el compuesto que se utilizó en el Lipid Research Clinics Program Primary Prevention Trial (1984a, 1984b). En dicho estudio, 3 806 varones saludables con hipercolesteremia quedaron asignados al azar a placebo o resina colestiramina. Después de un promedio de 7.4 años, hubo decremento de 20% de las concentraciones de lipoproteína de baja densidad-colesterol en los sujetos que recibieron la resina, lo cual significó una reducción 13% mayor en el grupo con tratamiento que en aquel que recibió placebo. El decremento de lipoproteína de baja densidad-colesterol en el grupo con tratamiento se relacionó con disminución de 24% de las muertes por infarto de miocardio, y de 19% de los infartos no letales (Lipid Research Clinics Program, 1984a, 1984b).

Propiedades químicas. Hay dos secuestradores de ácidos biliares disponibles en el comercio, colestiramina y clorhidrato de colestipol. Ambas son resinas de intercambio aniónico. La colestiramina es una resina de intercambio de aniones básicos, cuyos sitios se forman a partir de grupos trimetilbenzilamonio en un copolímero grande de estireno y divinilbenceno. Su estructura es como sigue:



La resina colestiramina es insoluble en agua, pero muy higroscópica.

El colestipol es un copolímero de dietilentriammina y 1-cloro-2,3-epoxipropano. Es una resina hidrosoluble y, también, es en extremo higroscópica. Su estructura es como sigue:



COLESTIPOL

Mecanismo de acción. En situaciones normales, hasta 97% de los ácidos biliares se resorbe hacia la circulación enterohepática, y sólo un porcentaje pequeño se excreta en heces. Las resinas de intercambio de aniones intercambian ion cloro por ácidos biliares con carga negativa. Puesto que las resinas no se absorben, el efecto neto favorece la excreción de ácidos biliares. La inhibición del regreso de estos últimos hacia hígado da como resultado incremento de la conversión de colesterol en ácidos biliares. Probablemente también hay un decremento leve de la resorción de esteroles debido a pérdida de ácidos biliares. La pérdida de estos últimos, así como de esteroides neutros genera un incremento compensatorio del número de receptores de lipoproteínas de baja densidad hepáticos, e inducción de la actividad de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa (Brown y Goldstein, 1986; Reihner y col., 1990a). De este modo, el contenido de colesterol en los hepatocitos se restituye tanto por aumento de la captación de lipoproteínas de baja densidad plasmáticas mediada por el incremento de la expresión de receptores de dichas lipoproteínas (Shepherd y col., 1980; Young y col., 1989) como por aumento de la biosíntesis de colesterol endógeno. Esto origina tanto decremento de las cifras plasmática de lipoproteínas de baja densidad como restitución de la producción de ácidos biliares. Sin embargo, la biosíntesis aumentada de colesterol anula en parte el potencial para disminuir las concentraciones de esas lipoproteínas. En consecuencia, cuando se agrega un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa, hay más reducción de las cifras de colesterol intracelular (o al menos de un fondo común metabólico crítico), un incremento adicional de la expresión de receptores de lipoproteínas de baja densidad, y un decremento aditivo de las concentraciones plasmáticas de lipoproteína de baja densidad-colesterol. La observación de que los sequestradores de ácidos biliares no disminuyen el colesterol en sujetos con hipercolesteremia familiar homocigótica proporciona la prueba más fuerte de que el mecanismo de los efectos terapéuticos de esos compuestos es aumentar la expresión de receptores de lipoproteínas de baja densidad hepáticos.

La inhibición del regreso de ácidos biliares al hígado incrementa tanto la biosíntesis de colesterol como de la síntesis de triglicéridos (Nestel y Grundy, 1976), que a su vez favorece el incremento de la producción de lipoproteínas de muy baja densidad, y un aumento transitorio de las concentraciones de las mismas en sujetos tratados con una resina (Witztum y col., 1976).

Empero, en la mayoría de los sujetos hay un incremento compensatorio de la eliminación de lipoproteínas de muy baja densidad, quizá mediado por aumento de los receptores de lipoproteínas de baja densidad hepáticos, de modo que hay poco cambio neto de las cifras de lipoproteínas de muy baja densidad a pesar del incremento del recambio de estas últimas (Angelin y col., 1990). La eliminación aumentada de lipoproteínas de muy baja densidad conduce a decremento de la producción de lipoproteínas de baja densidad, lo cual contribuye a la reducción de las mismas. Con todo, en algunos enfermos, en particular aquéllos con hipertrigliceridemia o disbetalipoproteinemia preexistente, ocurre hipertrigliceridemia persistente (incremento de las lipoproteínas de muy baja densidad).

Efectos sobre las concentraciones de lipoproteína. Los sequestradores de ácidos biliares disminuyen las cifras de lipoproteína de baja densidad-colesterol hacia 10 a 35%, de una manera dependiente de la dosis. La reducción de las lipoproteínas de baja densidad ocurre en el transcurso de la primera semana de tratamiento; se observa un efecto casi máximo en el transcurso de dos semanas. Las concentraciones plasmáticas de triglicéridos aumentan de manera moderada en todos los pacientes en el transcurso de los primeros días o semanas de tratamiento, y después vuelven a la basal. Aun así, en sujetos con hipertrigliceridemia preexistente, se observa incremento persistente de las cifras de lipoproteínas de muy baja densidad. En la mayoría de las personas, hay aumento moderado de las concentraciones de lipoproteína de alta densidad-colesterol (~5%). En pacientes que están tomando una resina, la adición de una estatina producirá disminución adicional de 20 a 25% de los valores de lipoproteína de baja densidad-colesterol (Kane y col., 1981; Illingworth y col., 1981). La combinación de una resina más ácido nicotínico disminuye la lipoproteína de baja densidad-colesterol hacia 40 a 55%.

Efectos adversos e interacciones farmacológicas. Dado que estos medicamentos no se absorben, no hay efectos adversos sistémicos graves. Pueden sobrevenir incrementos menores de la fosfatasa alcalina hepática plasmática y, menos a menudo, de las transaminasas pero por lo general son transitorios. En infrecuentes circunstancias, se ha informado acidosis hiperclorémica. En ocasiones, quizá aparezca hipertrigliceridemia notoria, como se describió. Hasta hace poco, las resinas sólo han estado disponibles en forma de polvo; dado que en esencia son insolubles, se mezclan en un líquido y se toman como una lechada. Muchos individuos consideran que esto es sensible de objeciones y describen las preparaciones como de calidad arenosa. La disponibilidad reciente de una de esas preparaciones en forma de tableta puede ayudar a eliminar estas molestias.

Los efectos colaterales que limitan su uso más a menudo son los que se relacionan con meteorismo, molestias abdominales y estreñimiento. Los primeros dos síntomas por lo general desaparecen de manera gradual con el uso continuo, pero a veces persiste el estreñimiento. Se ha informado impacción fecal.

Como resinas de intercambio de aniones, esos compuestos pueden unirse a cualesquier compuestos con carga negativa que encuentran. Se ha informado que las resinas disminuyen la absorción de tiroxina, glucósidos digitálicos, anticoagulantes, algunas tiazidas, propranolol, tetraciclina y furosemida, así como



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 49,827
FECHA : JULIO 29 DE 2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 80016000 00000005
Fecha (AMD) : 2002-07-29 15:15:58
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 400 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 93

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSE ALBARRACIN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	1323066	29/07/2002	3,354,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES
			201,000.00
		TOTAL :	\$ 201,000.00

MON: DOSCIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 49,828
FECHA : JULIO 29 DE 2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00016000 00000005
Fecha (AMD): 2002-07-29 15:15:58
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 400 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 93

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSE ALBARRACIN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	1323066	29/07/2002	3,354,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
12	MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	201,000.00
	TOTAL :	\$ 201,000.00

SON: DOSCIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

438

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00016008 00000004 Folios: 53
Fecha (AMD): 2002-07-29 13:14:47
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO 467 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señor:
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA
E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 00-016-008-00000004

-CONES

REF: Expediente 00-016-008

TÍTULO SOLICITADO: "DIHIDROXIÁCIDO ABIERTO DE INHIBIDORES
ESTATINAS DE LA HMG-CoA REDUCTASA Y SALES DEL
MISMO"

SOLICITANTE: Merck & Co., Inc.

APODERADO: José A. Lloreda

TRÁMITE: Presentación de Oposición

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de las sociedades TECNOQUÍMICAS S.A. y LAFRANCOL S.A., en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, muy respetuosamente me permito formular la siguiente

I. PETICIÓN

Negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 00-016-008, por incumplir lo dispuesto por los artículos 14, 16, 18, 20 y 21 de la Decisión 486, con base en los fundamentos que me permito exponer a continuación.

II. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

2.1. Las estatinas en forma de dihidroxiácido abierto y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, son conocidas

La hipercolesterolemia es una enfermedad producida por la elevación de LDL (lipoproteínas de baja densidad). Por medio de una terapia dietaria, se puede lograr la disminución de los niveles de LDL en la sangre. Cuando dichos niveles son iguales o mayores a 130mg/dl, después de tres meses de terapia dietaria, se acude a un tratamiento farmacológico por medio de la utilización de medicamentos como los inhibidores de HMG-CoA reductasa, entre otras opciones que ofrece el

mercado farmacéutico. Cito como referencia la publicación europea EP 0 547 000 A1 del 16 de Junio de 1993, la cual muestra que una composición farmacéutica para inhibir HMG-CoA reductasa, se usa para el tratamiento de la hiperlipoproteínemia y la aterosclerosis.

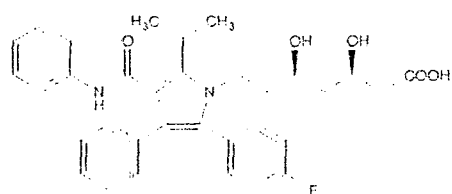
Los inhibidores de HMG-CoA reductasa, se conocen abiertamente como estatinas o vastatinas y son los agentes más efectivos para lograr la reducción de los niveles de LDL de un 25 a un 45 % con pocos o ningún efecto colateral¹

Las estatinas mencionadas en la solicitud colombiana 00-016-008, son las siguientes: Lovastatina, Simvastatina, Atorvastatina, Cerivastatina, Nisvastatina y el compuesto ZD-4522.

Las estructuras de algunas de ellas, se describen a continuación:

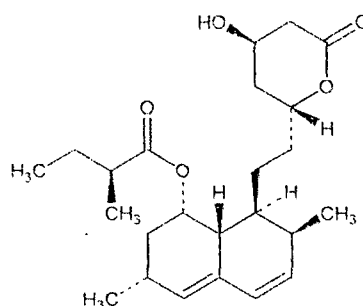
Atorvastatina

Formula Molecular: C₃₃ H₃₅
FN 2 O 5 Peso Molecular: 558.65



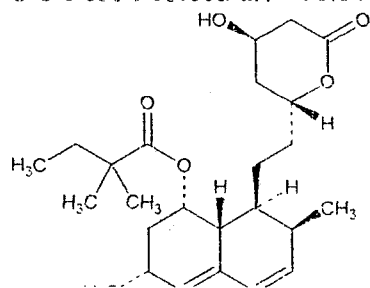
Lovastatina

Formula Molecular: C₂₄ H₃₆ O₅
Peso Molecular: 404.55



Simvastatina

Formula Molecular: C₂₅ H₃₈
O 5 Peso Molecular: 418.57



Cerivastatina

Formula Molecular: C₂₆ H₃₄
FNO 5 Peso Molecular: 459.56

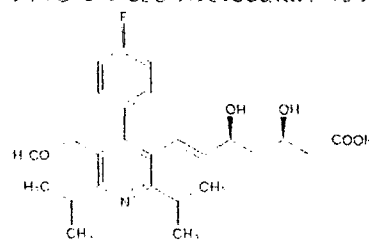


Figura 1.

El grupo de las estatinas puede presentarse en diferentes formas:

- La Atorvastatina, la Cerivastatina, la Fluvastatina y la Pravastatina, se presentan en forma de dihidroxiácidos abiertos;
- La Atorvastatina, la Cerivastatina, la Fluvastatina y la Pravastatina, son proporcionadas en forma de sales sódicas;
- La Atorvastatina, la Lovastatina, la Pravastatina y la Simvastatina, se administran en forma de lactonas;
- La Atorvastatina se presenta en forma de sal cálcica².

¹ GOODMAN and GILMAN, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Volumen I, 9ª Ed. Editorial Mc. Graw- Hill, Interamericana, 1996, p. 943-946.

La Lovastatina, la Pravastatina y la Simvastatina (lactonas) se caracterizan por la presencia de un anillo hexahidronaftaleno y dos cadenas laterales: una de estas corresponde al éster metilbutirato (lovastatina y pravastatina) o un éster dimetilbutirato (simvastatina) y la otra cadena lateral importante contiene un ácido hidroxí que puede formar un análogo de seis miembros del intermediario en la reacción de la 3-hidroximetilglutarilCoA-reductasa (ver figura 2). Como resultado, el principio activo al ser administrado y absorbido en el organismo, genera la apertura del anillo lactónico en el hígado por hidrólisis química o enzimática, generándose en consecuencia, el respectivo dihidroxiácido abierto responsable de la acción farmacológica. Esto significa que es posible lograr que las estatinas en forma de lactona, se transformen en dihidroxiácidos abiertos.

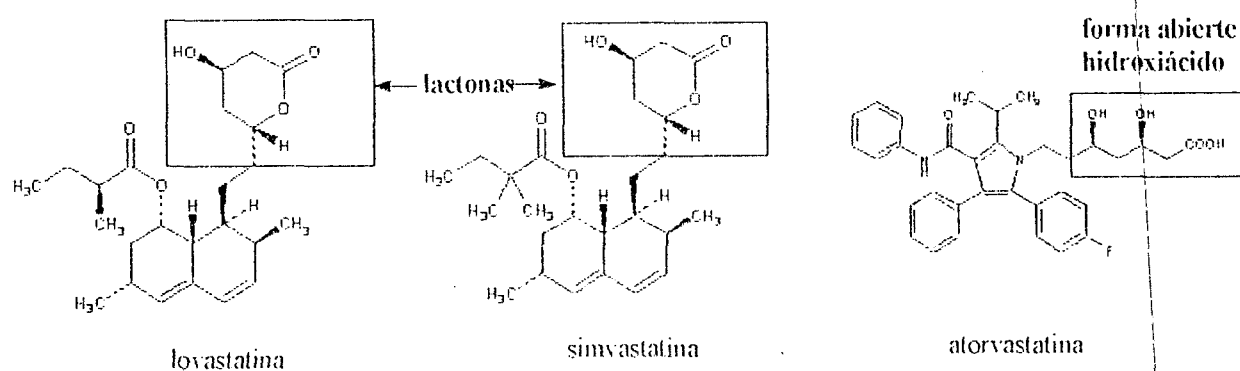


Figura 2.

Tal como se mencionó anteriormente, algunas estatinas se emplean en forma de sales, pues de esta manera pueden mejorarse propiedades como la solubilidad y la biodisponibilidad. Para que los fármacos ejerzan su efecto biológico, estos deben ser transportados por los fluidos biológicos, atravesar membranas, distribuirse, penetrar en una concentración adecuada a los sitios de acción y ejercer su efecto en dicho sitio.

La proporción de disolución de una sal de un fármaco es generalmente bastante diferente a la de la molécula inicial. Las sales de sodio y potasio de ácidos orgánicos débiles y las sales de cloruro de bases orgánicas débiles se disuelven más rápidamente que sus respectivos ácidos o bases libres. El resultado es una saturación más rápida de la capa difusora que rodea la partícula, disolviéndola y consecuentemente difundiéndola más rápidamente en los sitios de absorción³.

Lo anteriormente expuesto supone que la caracterización de sales aceptables del compuesto, carece de nivel inventivo, no sólo por obra del amplio conocimiento literario de las características, propiedades y efectos de tales formas y sus efectos sobre la actividad de las sustancias, sino por el empleo mayoritario de estas formas en formulaciones farmacéuticas comunes.

En conclusión, las estatinas en forma de dihidroxiácidos abiertos, sales o ésteres, pertenecen al estado de la técnica -lo cual es aceptado por el solicitante- y por lo tanto su utilización para el

² Ídem, p. 943-951.

³ Ansel, H.C.; Popovich, N.G.; V. Allen Jr. "PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM AND DRUG DELIVERY SYSTEMS", 6 Ed. 1995, pp 58-63.

tratamiento o la reducción de riesgos que afectan la inhibición de HMG-CoA reductasa, son conocidos y por lo tanto carecen de nivel inventivo.

2.2 Los métodos de liberación retardada revelados pertenecen al estado de la técnica

En la actualidad existen en el mercado numerosos productos que se administran por vía oral que suministran la droga en forma sostenida o controlada. Las formas farmacéuticas convencionales liberan sus componentes activos inmediatamente dentro de un paquete de absorción. En el caso de sistemas de liberación no inmediata, los esfuerzos se encaminan en particular a alterar la liberación del principio activo; existen sistemas de suministro de medicamentos o de formas farmacéuticas de liberación no inmediata, los cuales son ampliamente conocidos y se mencionan a continuación:

1. Liberación retardada
2. Liberación sostenida: a) liberación controlada. b) liberación prolongada
3. Liberación específica en un sitio
4. Liberación en el receptor

En el caso que nos ocupa, de acuerdo con lo expuesto en las reivindicaciones 1, 10 y 11, es conocido que el sistema de *liberación retardada o tardía* utiliza emisiones intermitentes y repetidas del medicamento a partir de una o más unidades de liberación inmediata, incorporadas en una forma posológica. Los sistemas de *liberación sostenida* comprenden suministros de medicamentos que producen su liberación lenta por un periodo prolongado. Si el sistema consigue mantener niveles del medicamento constantes en la sangre o en el tejido de destino, se le considera un sistema de *liberación controlada*; si esto no se logra y prolonga la duración de la acción en comparación con el suministro convencional, se le considera un sistema de *liberación prolongada*⁴.

Ahora bien, si se tiene en cuenta lo expuesto en las reivindicaciones 2 a 4, queda claro para una persona con conocimientos en procesos farmacéuticos que la proporción de liberación que se obtenga de un fármaco dentro del estómago depende del proceso de liberación utilizado y de los ingredientes empleados para producir la preparación farmacéutica. Es sabido que los niveles sanguíneos del fármaco comienzan a aumentarse desde el momento de la administración del medicamento y en el caso de preparaciones de acción retardada, aunque no se mantienen constantes, permanecen dentro de un intervalo terapéutico adecuado. La velocidad de liberación y, por consiguiente los niveles sanguíneos que se consigan, dependerán en gran parte de los ingredientes utilizados durante el proceso.

De acuerdo con las reivindicaciones 5, 6 y sus relacionadas, se conoce que las tabletas y cápsulas de acción repetida y las tabletas con cubierta entérica, permiten una liberación cronometrada en virtud de la presencia de dicha cubierta que sirve de barrera. Las cubiertas entéricas se mantienen intactas en el estómago pero se disuelven y liberan el contenido de la forma farmacéutica una vez que llegan al intestino delgado. Tienen la finalidad de retardar la liberación de principios activos que se inactivan en el estómago, o que pueden producir náuseas o sangrado al irritar la mucosa gástrica. Dependiendo de los ingredientes utilizados en las formulaciones, se pueden obtener

⁴ REMINGTON FARMACIA. Edición XVII. Editorial Médica Panamericana. 1987. Cap 92 p. 2240-2242

resultados diferentes durante la liberación del fármaco. Las principales sustancias químicas que son utilizadas para hacer cubiertas entéricas son los polímeros y algunos de ellos son: ftalato de celulosa, ftalato acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etc.

Es común en la industria farmacéutica la utilización de polímeros como auxiliares de formulación para la preparación de tabletas comprimidas que se recubren con sustancias que resisten la disolución en el estómago. Dentro de los componentes de las tabletas es común utilizar polímeros como desintegrantes que ayudan a liberar el principio activo luego de la capa entérica ha desaparecido. Los revestimientos que se unen al núcleo, que contiene el principio activo, para obtener la composición entéricamente revestida se escogen del grupo de los polímeros que presentan características particulares dependiendo de su estructura química.

Los procesos y los ingredientes utilizados para obtener formas farmacéuticas de este tipo son numerosos y su selección dependen los objetivos que se pretendan⁵

La patente americana US 5,225,202 publicada el 6 de Julio de 1993, revela en el *abstract*, una invención constituida por una composición farmacéutica que contiene un medicamento sensible a un medio de pH bajo menor a 3 como el del estómago, tal como la Pravastatina; la composición es preferida en forma de pellets que incluyen una cubierta entérica formada por el ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, un plastificante y un antiadherente.

Los antecedentes de la invención de la patente mencionada, columna 1, líneas 15 a 21, establecen que las cubiertas entéricas han sido ampliamente usadas para inhibir la liberación del principio activo a partir de pellets y tabletas. Las cubiertas entéricas son resistentes al ácido del estómago para ciertos periodos de tiempo dependiendo de la composición y su espesor, antes de comenzar a desintegrarse y presentar una liberación retardada en el estómago o en la parte superior del intestino.

Todo lo anterior permite concluir, que las cubiertas entéricas no son novedosas y ya existían con anterioridad estatinas presentadas en este tipo de forma farmacéutica que generan efectos de liberación retardada.

2.3 Carece de nivel inventivo la composición farmacéutica oral que comprende una cantidad de una estatina en forma de dihidroxiácido abierto y una sal o éster farmacéuticamente aceptable en forma de liberación retardada

La solicitud en las reivindicaciones 12, 13, 28, 29 y 30 pretenden establecer que la novedad consiste en crear una composición conformada por una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, un polímero que forme partículas microscópicas gelatinosas y un revestimiento polimérico impermeable al agua; adicionalmente la presencia de BHA y/o galato de propilo, que permita la liberación del fármaco en una forma retardada después de su paso a través del estómago. Llamo la atención a la evidente indeterminación y carencia de precisión de las reivindicaciones anteriormente mencionadas, con las cuales se pretende obtener exclusiva sobre la composición, puesto que no se

⁵ Op cit. Cap 91

revelan ni se precisan las proporciones, pesos, excipientes y demás propiedades que deberían caracterizarla.

La solicitud colombiana en cuestión, equivalente a la aplicación europea PCT/US00/02626 publicada el 2 de febrero de 2000 se encuentra afectada en el estado de la técnica en las categorías X y P⁶ por la publicación WO 99-30692 del 24 de Junio de 1999 que revela una formulación mejorada de liberación prolongada de inhibidores de HMG-CoA reductasa. El *abstract* se refiere a una formulación dosificada de liberación controlada que contiene una combinación de: a) una tableta comprimida recubierta que incluye un derivado náftalenílico farmacéuticamente aceptable, sustituido con un alquil éster de un hidroxil; un polímero que se agranda por el efecto del agua y un agente osmótico; b) una capa exterior que cubre completamente la superficie osmótica, una capa protectora del agente sensible al pH y un polímero insoluble al agua.

De lo anterior se deduce que el compuesto mencionado en la publicación, podría tratarse de sustancias como la Lovastatina, la Simvastatina y/o la Pravastatina. Esto se infiere de los ejemplos 1 a 4 de la descripción de la publicación donde se cita específica y detalladamente la Lovastatina, formulaciones de tabletas y capas internas y sellantes de la cubierta de la misma.

De igual manera, la publicación europea 0 547 000 A1 anteriormente citada, establece en sus ejemplos 7 a 9 composiciones farmacéuticas de la sal sódica de Fluvastatina en tabletas o cápsulas con una cubierta entérica.

Por último la patente americana US 5,225,202 de 06/07/93 en la columna 5, líneas 19 a 62 y los ejemplos 1 y 2, menciona formulaciones en forma de pellets con cubierta entérica de Pravastatina.

En este orden de ideas, queda claramente demostrado que en el estado de la técnica se encuentran múltiples ejemplos de posibles formulaciones de cubiertas entéricas cuya finalidad es la liberación retardada y/o prolongada de los principios activos pertenecientes al grupo de las estatinas. Por tanto ratificamos la carencia de nivel inventivo de la composición de estatinas en forma de dihidroxiácidos abiertos y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables con liberación retardada, reivindicada en la solicitud colombiana CO-00-016-008.

2.4 La composición de las reivindicaciones 18 y sus relacionadas en donde la estatina es una sal cálcica de la simvastatina dihidroxiácido abierto, carece de nivel inventivo

Dentro del grupo de las estatinas, se encuentra que la Atorvastatina, la Cerivastatina, la Fluvastatina y la Pravastatina aparte de su forma de dihidroxiácido abierto, se presentan en forma de sal sódica; la Atorvastatina además, se encuentra en forma de sal cálcica. Aunque antes de la presentación de la solicitud en cuestión, no se había presentado la simvastatina en forma sal cálcica, si era posible a la vista de todos los argumentos anteriormente mencionados, lograr la consecución de dicha sal.

Las moléculas orgánicas que son ácidos carboxílicos, como la simvastatina (forma hidroxil ácido abierta de una estatina), tienen la capacidad de formar sales cálcicas y ser obtenidas posteriormente

⁶ El documento fue publicado con anterioridad a la fecha internacional de presentación pero después de la fecha de prioridad reclamada.

como sólidos orgánicos hidratados que incluyen en su estructura cristalina moléculas de agua. Los compuestos sólidos y dependiendo de sus estado cristalino presentan patrones de difracción de rayos X útiles en los procesos de determinación estructural y en estudios de sus propiedades fisicoquímicas.

Por lo tanto, es obvio para una persona versada en la materia y dedicada a la síntesis orgánica, lograr que la simvastatina se presente en forma de sales, puesto que de esta forma se permite mejorar la biodisponibilidad y la solubilidad de la misma.

2.5 La solicitud pretende el patentamiento de un método terapéutico

Las reivindicaciones 43 a 55 revelan expresamente el uso de una estatina de dihidroxiácido abierto o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable de ésta, para el tratamiento, prevención o reducción de la hipercolesterolemia, enfermedad aterosclerótica, cardiopatía coronaria, entre otras.

Además de recordar que en Colombia las patentes se conceden a "los productos y procedimientos" – pero en ningún caso a los usos como tales, según la posición reiterada de esa entidad –, es necesario tener en cuenta que las reivindicaciones mencionadas pretenden, a pesar de mencionar "usos", la obtención de privilegio sobre un método terapéutico, expresamente excluido de la posibilidad de patentamiento según el artículo 20 (d) de la Decisión 486.

Lo expuesto en las reivindicaciones citadas, supone su inaceptabilidad a la luz del ordenamiento subregional andino, por la clara e inequívoca pretensión de obtener exclusiva sobre un método de profilaxis, cuyo patentamiento está expresamente prohibido por la norma citada.

III. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Invoco como fundamentos de derecho de esta oposición el Capítulo I, artículos 14 a 21 (Requisitos de Patentabilidad), el artículo 51 (Reivindicaciones) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

IV. SOLICITUD DE PLAZO EXTRA PARA SUSTENTAR LA OPOSICIÓN

En Desarrollo de lo dispuesto por el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486, solicito comedidamente a su Despacho el plazo adicional de 60 días para sustentar la presente oposición. Para los anteriores efectos, me permito anexar la constancia de pago correspondiente a esta solicitud.

V. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales las siguientes, sin perjuicio de aquellas que puedan presentarse al vencimiento de la prórroga solicitada y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes:

- 5.1. Copia de la página frontal y del examen del estado de la técnica de la patente WO/00-53173 del 14 de septiembre de 2000, equivalente a la solicitud colombiana en curso.
- 5.2. Copia de la página frontal y extractos de la aplicación PCT/US98/25766 publicada el 24 de junio de 1999.
- 5.3. Copia de la página frontal, abstract y reivindicaciones de la patente US 5.225.202 publicada el 6 de julio de 1993.
- 5.4. Copia de la página frontal y ejemplos de la publicación europea EP 0 547 000 A1 publicada el 16 de junio de 1993.
- 5.5. Monografía No. 897 de la Atorvastatina tomada del Index Merck versión digital 1999.
- 5.6. Monografía No. 10369 de la Cerivastatina tomada del Index Merck versión digital 1999.
- 5.7. Monografía No. 4250 de la Fluvastatina tomada del Index Merck versión digital 1999.
- 5.8. Monografía No. 7894 de la Pravastatina tomada del Index Merck versión digital 1999.
- 5.9. Monografía No. 5616 de la Lovastatina tomada del Index Merck, versión digital 1999.
- 5.10. Monografía No. 8686 de la Simvastatina tomada del Index Merck, versión digital 1999.
- 5.11. Copia de la publicación "Drugs of the Future" tomada de internet <http://www.prous.com>.
- 5.12. Copia de la publicación "Marketed or Late-Stage Pharmaceutical Products" tomada de internet <http://www.biocentury.com>.
- 5.13. Copia del capítulo 92 "Sistemas de liberación sostenida de drogas" REMINGTON, Edición XVII, 1987.
- 5.14. Copia de las páginas 943 a 951 del capítulo 36 "Fármacos usados en el tratamiento de hiperlipoproteinemias", GOODMAN & GILMAN, Volumen 1, 1996.

VI. ANEXOS

Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos

1. Certificados de existencia y representación legal de Tecnoquímicas S.A. y Lafranco S.A.
2. Poderes para actuar.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Constancia de pago para sustentar la solicitud de prórroga a que se refiere el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486.
5. Copia para correr traslado al solicitante.
6. Las mencionadas en el acápite de pruebas.

VII. NOTIFICACIONES

El suscrito recibirá notificaciones en la secretaría de su Despacho o en mi oficina localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205. Fax (1) 621.25.42 de esta ciudad. Tecnoquímicas S.A. las recibirá en la secretaría de su Despacho o en su sede localizada en la Calle 23 #.7-39. de la ciudad de Cali; Lafrancol las recibirá en sus oficinas localizadas en la Diagonal 107 No 36-45 de Bogotá.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No. 79.152.473 (Usaquén)

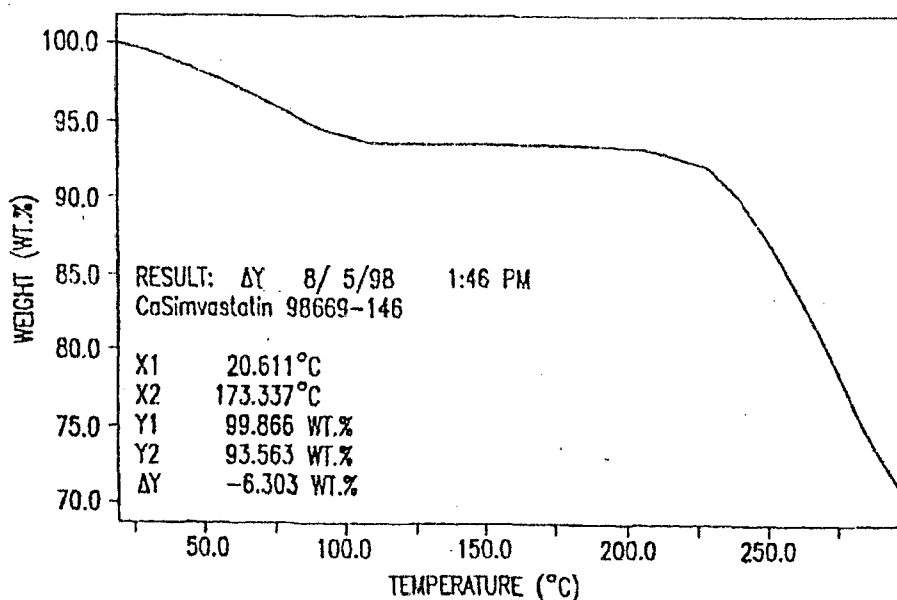
T.P. No. 44655 del C. S. J.



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : A61K 31/22, A61P 3/06, A61K 9/28		A1	(11) International Publication Number: WO 00/53173 (43) International Publication Date: 14 September 2000 (14.09.00)
(21) International Application Number: PCT/US00/02626 (22) International Filing Date: 2 February 2000 (02.02.00) (30) Priority Data: 60/123,227 8 March 1999 (08.03.99) US 09/264,744 9 March 1999 (09.03.99) US (71) Applicant (for all designated States except US): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): TILLYER, Richard, D. [GB/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). REIDER, Paul, J. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). GRABOWSKI, Edward, J., J. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). XU, Feng [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). VEGA, Jose, M. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). (74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report. With amended claims and statement.	

(54) Title: DIHYDROXY OPEN-ACID AND SALTS OF HMG-CO-A REDUCTASE INHIBITORS



(57) Abstract

The instant invention provides methods and pharmaceutical compositions for inhibiting HMG-CoA reductase, as well as for treating and/or reducing the risk for diseases and conditions affected by inhibition of HMG-CoA reductase, comprising orally administering a therapeutically effective amount of a compound selected from a dihydroxy open acid statin and a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof in a delayed-release pharmaceutical dosage form to a patient in need of such treatment wherein substantial release of the compound from the dosage form is delayed until after passage of the dosage form through the stomach.

448

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 00/02626

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/22 A61P3/06 A61K9/28		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 225 202 A (HODGES GARRY R ET AL) 6 July 1993 (1993-07-06) the whole document	1-61
X	EP 0 547 000 A (SANDOZ LTD) 16 June 1993 (1993-06-16) page 2, line 3,4,35-40 page 10; examples 7-9	1-61
X,P	WO 99 30692 A (ANDRX PHARMACEUTICALS INC) 24 June 1999 (1999-06-24) examples 1-4	1-61
A	WO 97 23200 A (KOWA CO ;NISSAN CHEMICAL IND LTD (JP); MURAMATSU TOYOJIRO (JP); MA) 3 July 1997 (1997-07-03) the whole document	1-61
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art... "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 May 2000		Date of mailing of the international search report 09/06/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Trifilieff-Riolo, S



US005225202A

United States Patent [19]

Hodges et al.

[11] Patent Number: 5,225,202

[45] Date of Patent: Jul. 6, 1993

- [54] ENTERIC COATED PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
- [75] Inventors: Garry R. Hodges; David L. McCann, both of Merseyside, England
- [73] Assignee: E. R. Squibb & Sons, Inc., Princeton, N.J.
- [21] Appl. No.: 767,967
- [22] Filed: Sep. 30, 1991
- [51] Int. Cl.⁵ A61K 9/16
- [52] U.S. Cl. 424/480; 424/486; 424/461; 424/462; 424/494; 424/497
- [58] Field of Search 424/459, 490, 480, 486, 424/461, 462, 494, 497; 546/206

[56] References Cited
U.S. PATENT DOCUMENTS

4,017,647	4/1977	Ohno	424/463
4,346,227	8/1982	Terahara	549/292
4,524,060	6/1985	Mughal	424/459
4,728,512	3/1988	Mehta	424/458
4,794,001	12/1988	Mehta	424/458
4,808,413	2/1989	Joshi	424/458
4,857,522	8/1989	DiPietro	546/206
4,994,279	2/1991	Aoki	424/490
5,026,559	6/1991	Eichel	424/490
5,026,560	6/1991	Makino	424/490

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0375156	6/1990	European Pat. Off.
1483423	8/1977	United Kingdom
2057876A	4/1981	United Kingdom

OTHER PUBLICATIONS

Stafford, J. W., Drug Dev. Ind. Pharm., 8(4), 513-530 (1982).

Bloor, J. R., et al., Drug Dev. Ind. Pharms., 15(14-16), 2227-2243 (1989).

Primary Examiner—Thurman K. Page

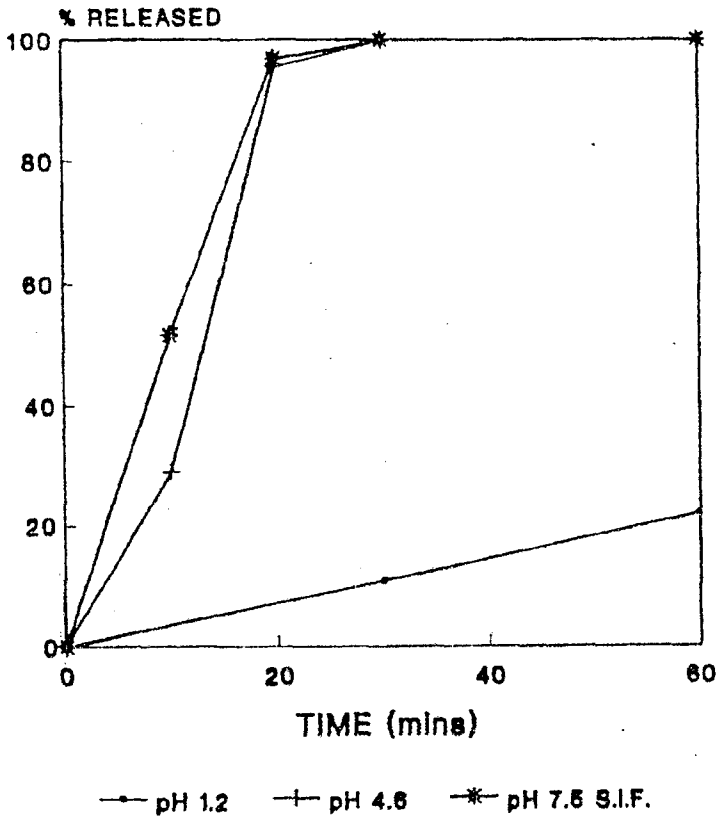
Assistant Examiner—William E. Benston

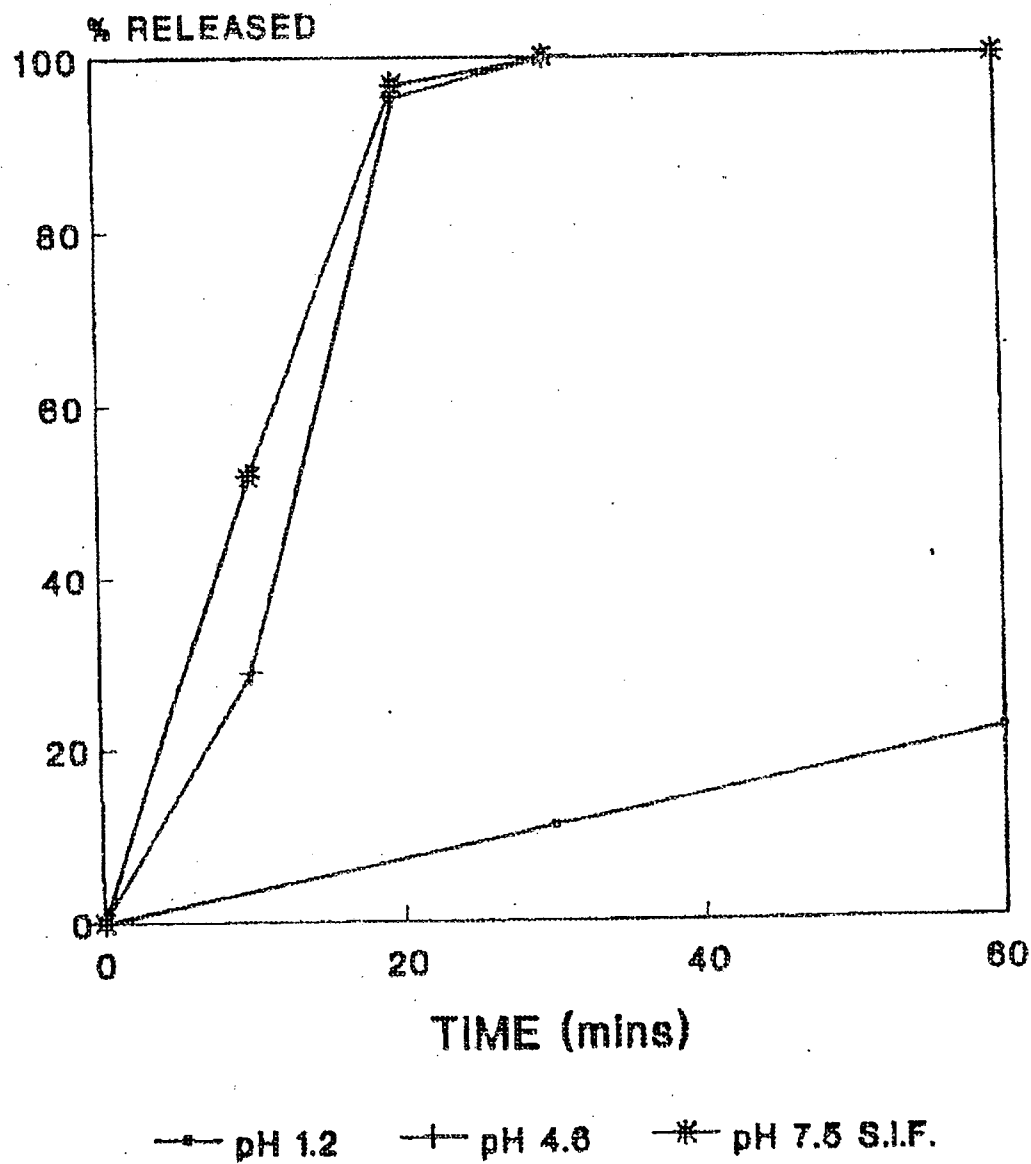
Attorney, Agent, or Firm—Burton Rodney

[57] ABSTRACT

An enteric coated pharmaceutical composition is provided which includes a medicament which is sensitive to a low pH environment of less than 3, such as prava- statin, which composition is preferably in the form of pellets which includes an enteric coating formed of neutralized hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, plasticizer and anti-adherent. The so-coated pellets have good resistance to deterioration at pH less than 3 but have good drug release properties at greater than 3.

33 Claims, 1 Drawing Sheet





ENTERIC COATED PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to an enteric coated pharmaceutical composition, preferably in the form of pellets, which includes a medicament which is sensitive to a low pH environment of less than 3, such as pravastatin, yet such composition has good protection (that is low rates of drug release) at such low pH, but has good drug release properties at pH's greater than 3.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Enteric coatings have long been used to inhibit release of drug from tablets and pellets. The enteric coatings are resistant to stomach acid for required periods of time depending on the composition and/or thickness thereof, before they begin to disintegrate and allow for slow release of drug in the stomach and/or upper intestines. Some examples of coatings previously employed are beeswax and glyceryl monostearate; beeswax, shellac and cellulose; and cetyl alcohol, mastic and shellac as well as shellac and stearic acid (U.S. Pat. No. 2,809,918); polyvinylacetate and ethyl cellulose (U.S. Pat. No. 3,835,221); and neutral copolymer of polymethacrylic acid esters (Eudragit L30D). (F. W. Goodhart et al, Pharm. Tech., pp 64-71, April, 1984); copolymers of methacrylic acid and methacrylic acid methyl ester (Eudragits), or a neutral copolymer of polymethacrylic acid esters containing metallic stearates (Mehta et al U.S. Pat. Nos. 4,728,512 and 4,794,001).

Most available enteric coating polymers begin to become soluble at pH 5.5 and above, with maximum solubility rates at pH's greater than 6.5.

Hydroxypropylmethyl cellulose phthalate (HPMCP) is available from Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. who recommend application of this polymer, for use in enteric coatings, in its natural acidic form from organic solvents. This material starts its dissolution process at pH 5.0.

Stafford, J. W., Drug Dev. Ind. Pharm., 8(4), 513-530 (1982) and Bloor, J. R. et al, Drug Dev. Ind. Pharm., 15(14-16), 2227-2243 (1989) describe the use of HPMCP as its totally neutralized form (treated with sodium hydroxide) as an enteric coating applied from aqueous systems. Aqueous systems are preferred due to environmental concerns and flammability/explosion concerns with solvents.

U.S. Pat. No. 4,017,647 and British Patent Specification 1,483,423 discloses HPMCP dissolved in water by neutralizing with a base and applied to tablets or granules by a spray coating technique. However, the coatings are not enteric until they undergo a subsequent acid treatment.

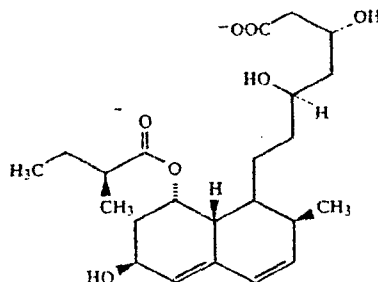
U.K. Patent Application GB 2,057,876A discloses use of HPMCP as its totally neutralized form (treated with sodium hydroxide or ammonium hydroxide) as an enteric coating applied from aqueous systems which coating remains intact for at least 1 hour in contact with HCl of pH 1.2 at 36° to 38° C. and disintegrates within 60 minutes when the pH is raised to 6.8, for example, in a KH₂PO₄ buffered solution.

Unfortunately, where it has been attempted to coat pellets using a film coating formulation designed for coating tablets, but including a totally neutralized form of HPMCP, as described in the above references, it has been found that unsatisfactory processing results are

obtained due to mass differences between tablets and pellets. The tablet film coating formulation causes significant adherence and clumping of the pellets.

Pharmaceutical compositions which include a medicament which is unstable in an acidic environment such as the stomach will require an enteric protective coating to prevent release of such medicament prior to reaching the intestines.

Pravastatin, an HMG CoA reductase inhibitor disclosed in Terahara et al U.S. Pat. No. 4,346,227 and having the formula



is sensitive to a low pH environment and will degrade in the stomach.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWING

The accompanying figure is A graph of % release of pravastatin (from enteric coated pellets in accordance with the invention) vs. time at pH 1.2, 4.6 and 7.5.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

In accordance with the present invention, an enteric coated pharmaceutical composition is provided which includes a medicament which may degrade in a low pH environment but which is protected by the enteric coating from doing so. The pharmaceutical composition of the invention, which is preferably in the form of a pellet or small tablet, includes a core which includes a medicament which is sensitive to a low pH environment, such as pravastatin, a disintegrant or swelling agent, and a buffering agent, and an enteric coating surrounding the core which coating will include a neutralized form of hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, and plasticizer(s) and anti-adherent (in the case of coating of pellets).

The novel enteric coated pharmaceutical of the invention will provide for protection of the medicament, such as pravastatin, at pH's less than 3 (such as found in the stomach) but will allow for rapid drug release at a pH of 4.5 or higher (such as found in the upper intestines) that is at least one pH unit lower than previously thought possible for coating material containing neutralized HPMCP.

Accordingly, the pharmaceutical composition of the invention will usually include drugs which are chemically unstable in acidic environments but which also have narrow "absorption windows" high up in the GI tract. The pharmaceutical composition of the invention gives good protection in very acidic environments (pH < 3) whilst not delaying the rapid release in regions of good drug absorption (pH > 4), whether this be the upper intestine or the stomach.

The core of the pharmaceutical composition of the invention will include one or more fillers, such as lactose and/or microcrystalline cellulose, one or more

binders, such as polyvinylpyrrolidone, one or more disintegrating agents such as croscarmellose sodium, one or more buffering agents such as sodium acetate or sodium citrate, and optionally one or more lubricants such as magnesium stearate.

The buffering agent will be included to ensure rapid drug release between pH's 4 and 5 and to aid in minimizing drug degradation in the core due to acid ingress in low pH environments.

The invention is particularly adapted to pharmaceutical compositions such as pellets or tablets, preferably pellets, containing pravastatin as the medicament. Pravastatin, will be present in an amount within the range of from about 1 to about 60% and preferably from about 3 to about 50% by weight of the composition.

The pharmaceutical present in the core will be an acid labile drug such as pravastatin, erythromycin, ddI (dideoxyinosine), digoxin, pancreatin, ddA, ddC, and the like.

The core of the composition of the invention will include one or more disintegrants or swelling agents in an amount within the range of from about 1 to about 20% and preferably from about 2 to about 15% by weight of the composition such as croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, corn starch, or cross-linked polyvinylpyrrolidone.

When the core is a tablet it may optionally include tableting lubricants in an amount within the range of from about 0.2 to about 8% and preferably from about 0.5 to about 2% by weight of the composition, such as magnesium stearate, stearic acid, palmitic acid, calcium stearate, talc, carnauba wax and the like.

The buffering agent will be present in the core in an amount within the range of from about 1 to about 20% by weight and preferably from about 2 to about 15% by weight of the composition. Examples of buffering agents which may be included herein include but are not limited to sodium acetate, sodium citrate, sodium tartrate, sodium fumarate, sodium malate, sodium succinate, magnesium oxide, aluminum oxide, dihydroxy aluminum sodium carbonate, an alkaline earth metal hydroxide such as calcium hydroxide or magnesium hydroxide, with sodium acetate or sodium citrate being preferred.

The core of the composition of the invention will also preferably include one or more fillers or excipients in an amount within the range of from about 5 to about 90% by weight and preferably from about 10 to about 80% by weight such as lactose, sugar, corn starch, modified corn starch, mannitol, sorbitol, inorganic salts such as calcium carbonate and/or cellulose derivatives such as wood cellulose and microcrystalline cellulose.

One or more binders will preferably be present in the core, in addition to or in lieu of the fillers, in an amount within the range of from 0 to about 20% and preferably from about 2 to about 15% by weight of the composition. Examples of such binders which are suitable for use herein include polyvinylpyrrolidone (molecular weight ranging from about 5000 to about 80,000 and preferably about 40,000), lactose, starches such as corn starch, modified corn starch, sugars, gum acacia and the like as well as a wax binder in finely powdered form (less than 500 microns) such as carnauba wax, paraffin, spermaceti, polyethylenes or microcrystalline wax.

Other conventional ingredients which may optionally be present in the core include preservatives, stabilizers, anti-adherents or silica flow conditioners or glidants,

such as Syloid brand silicon dioxide as well as FD&C colors.

In forming the enteric coated pharmaceutical composition of the invention, an enteric coating solution will be employed which will contain neutralized HPMCP that is hydroxypropylmethyl cellulose phthalate neutralized with sodium hydroxide or other base as disclosed in U.S. Pat. No. 4,017,647 and in the Stafford, supra and Bloor et al, supra, papers discussed hereinbefore.

The term "neutralized HPMCP" or "neutralized hydroxypropylmethyl cellulose phthalate" as employed herein refers to hydroxypropylmethyl cellulose phthalate which has been totally neutralized or preferably partially neutralized, that is from about 80 to about 95% neutralized.

The enteric coating will also preferably contain a plasticizer such as triethyl citrate (Citroflex 2), diethylphthalate, triacetin, tributyl sebacate, or polyethylene glycol, preferably Citroflex 2, preferably an anti-adherent (where the coating is to be applied to a pellet) such as talc, fumed silica or magnesium stearate, with talc being preferred, all of which is carried in aqueous medium. The aqueous medium will be in an amount sufficient to disperse all of the above materials.

The enteric coating solution employed is substantially easier to process than previously reported coating systems, and can be used to coat small diameter, low mass particles (pellets) using a continuous coating run with minimal processing problems (agglomeration), without the need for organic solvents.

The above enteric coating solution will include the HPMCP (preferably of the type HP-50F, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. containing from about 21 to 27% phthalyl content) in an amount within the range of from about 40 to about 75% by weight and preferably from about 45 to about 70% by weight based on solids content of the enteric coating solution, HPMCP neutralizing agent such as sodium hydroxide, potassium hydroxide or ammonia, preferably sodium hydroxide, in an amount within the range of from about 1.5 to about 5% by weight and preferably from about 2 to about 4% by weight, plasticizer in an amount within the range of from about 12 to about 30% by weight and preferably from about 15 to about 25% by weight, where the core to be coated is a pellet, anti-adherent in an amount within the range of from about 15 to about 35% by weight and preferably from about 20 to about 30% by weight, and optionally an antifoam emulsion such as a silicon emulsion, in an amount within the range of from about 0 to about 3% by weight.

All of the above weights are based on total concentration of the solids or non-aqueous components of the enteric coating solution.

The enteric coating solution will thus contain from about 5 to about 20% by weight solids or nonaqueous component, and from about 80 to about 95% by weight water.

Where the core includes a drug which is incompatible with the enteric coating layer, a subcoat layer which acts as a physical barrier between the core and outer enteric coating layer will be employed. Inasmuch as the subcoat layer is non-functional as far as dissolution performance is concerned, any compatible non-functional film former can be employed.

For example, the subcoat layer will include one or more film-formers or binders, such as a non-ionic hydrophilic polymer like hydroxypropylmethyl cellulose

and a plasticizer such as polyethylene glycol, triethyl citrate, diethyl phthalate, propylene glycol, glycerin, butyl phthalate, castor oil and the like.

The subcoat layer may be applied by conventional coating techniques, preferably employing aqueous systems.

The enteric coating will be present in a weight ratio to the core of within the range of from about 0.2:1 to about 0.4:1.

Where present, the subcoat layer will be employed in a weight ratio to the enteric coating layer of within the range of from about 0.05:1 to about 0.2:1.

The core employed in the pharmaceutical composition of the invention may be formed of a pellet or beadlet or tablet, preferably having a diameter of from about 0.8 to about 6 mm, preferably from about 1 to about 3 mm. The core will preferably comprise a pellet or beadlet.

A preferred enteric coated pellet formulation is set out below.

Material	Possible Range %	Preferred Range %
CORE		
Drug (Pravastatin Sodium)	1-60	5-40
Microcrystalline Cellulose (Avicel PH101)	10-60	15-50
Lactose	10-70	10-60
Sodium Starch Glycolate	1-20	2-15
Sodium Citrate	1-20	2-10
Polyvinylpyrrolidone	0-20	2-15
SUBCOAT		
Pharmacoat 603 (HPMC)	60-95	75-90
Polyethylene Glycol 400	5-40	10-25
OVERCOAT		
HPMCP HP-50F	40-75	45-70
Citroflex 2	12-30	15-25
Sodium Hydroxide	2-4	2-4
Talc	15-35	20-30
Antifoam Emulsion	0-3	0-3

The enteric coated pharmaceutical composition in the form of pellets or beadlets may be prepared employing an extrusion-spheronization procedure such as described in Joshi et al U.S. Pat. No. 4,808,413. For example, the pharmaceutical (preferably pravastatin) is dissolved in a granulation liquid (water). The fillers, binders, disintegrants and buffering agent (for example, microcrystalline cellulose, lactose, sodium starch glycolate, polyvinylpyrrolidone and sodium citrate) are thoroughly mixed, for example, using a conventional mixer such as a planetary mixer, to form a dry blend. The dry blend is then granulated using the above granulation solution and continued to the endpoint with water. The wet mass is extruded, for example, employing a Nica, Luwa or other type extruder to form an extrudate which is then passed through spheronizing equipment, such as Nica, Luwa or other type, which converts the extrudate into beadlets of appropriate particle size range. The beadlets may then be dried by tray drying oven or fluid bed drying. Where the core is to be a tablet, the tablet may be formed using conventional techniques.

The dried beadlets or pellets, or tablets may then be coated with a subcoat, for example, with a solution of hydroxypropylmethyl cellulose (Pharmacoat 603) and polyethylene glycol 400. These sub-coated beadlets or pellets are then overcoated with an enteric coating composition such as a dispersion of HPMCP neutral-

ized with sodium hydroxide, Citroflex 2, talc and silicon emulsion.

The so-formed pellets, beadlets or tablets may be filled into hard shell capsules.

The accompanying Figure is a graph of % release of pravastatin (from enteric coated pellets in accordance with the invention) vs. time at various pHs.

The following Examples represent preferred embodiments of the present invention. All temperatures are expressed in degree Centigrade unless otherwise indicated and all mesh sizes are U.S. Standard STME.

EXAMPLE 1

A pravastatin formulation in the form of enteric coated pellets having the following composition was prepared as described below.

COMPOSITION	WEIGHT % OF COMPONENT	WEIGHT % OF FINAL FORMULATION
A: PELLETT CORE		
Pravastatin Sodium	12.0)	*8.36-8.87
Avicel PH101 (microcrystalline cellulose)	21.0)	14.63-15.53
Lactose BP	50.0)	34.82-36.97
Sodium Starch Glycolate	10.0)	6.97-7.39
Sodium Citrate	5.0)	3.48-3.70
Polyvinylpyrrolidone	2.0)	1.39-1.48
B: SUBCOAT		
Pharmacoat 603 (HPMC)	90.0)	1.88-2.00
Polyethylene glycol 400	10.0)	0.21-0.22
C: OVERCOAT		
HPMCP HP-50 F	51.19-50.82)*	12.21-14.36
Citroflex 2	20.48-20.33)	4.86-5.74
Sodium Hydroxide	2.60-3.31)	0.62-0.94
Talc	25.60-25.41)	6.10-7.18
Antifoam Emulsion M30 (silicon emulsion)	0.13-0.13)	0.03-0.04
D: CAPSULE		
Size 0 clear body and cap		

*range dependent upon phthalyl content of HPMCP HP-50F (21-27%)

Pravastatin sodium was dissolved in water which serves as granulation fluid. Microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, polyvinylpyrrolidone, lactose and sodium citrate were dry blended in a planetary mixer.

The dry blend was then granulated using the pravastatin sodium solution and continued to the endpoint with water. The wet mass was extruded and spheronized and then oven dried to a moisture content of less than 3%.

The dried pellets were then coated with a solution of HPMC and polyethylene glycol 400. The sub-coated pellets were then overcoated with a 90% neutralized HPMCP, Citroflex 2, talc and silicon emulsion.

The enteric coated pravastatin pellets were then filled into capsules (clear body and cap, size 0).

The so formed pravastatin enteric coated product was found to have good protection against gastric acid (at pH of 1.2) but had good release rate of pravastatin at pH's between 4 and 5 and at pH 7.5.

EXAMPLE 2

A preferred pravastatin formulation in the form of enteric coated pellets was prepared as described below.

Pravastatin sodium (840 g) was dissolved in water (1785 g) which serves as the granulation fluid. Microcrystalline cellulose (1470 g), sodium starch glycolate

(700 g), polyvinylpyrrolidone (140 g), lactose (3500 g) and sodium citrate (350 g) were dry blended in a planetary mixer

The dry blend was then granulated using the pravastatin sodium solution (2625 g) and continued to the endpoint with water. The wet mass was extruded through a 1.2 mm screen using a Nica extruder and spheronised for 2 minutes at 600 rpm using a Caleva spheroniser. The pellets were oven dried to a moisture content of less than 3%.

The dried pellets (2 kg) were loaded into the column of an Aeromatic MPI fluidised bed apparatus. The pellets were subcoated with 600 g of the solution given below:

Pharmacoat 603 (HPMC)	54 g
Polyethylene glycol 400	6 g
Water	540 g
using the following conditions:	
Spray gun nozzle aperture	0.8 mm
Atomising air pressure	1.6-2.0 bar
Coating solution flow rate (initial)	3.5 gmin ⁻¹ kg ⁻¹
Inlet air temperature	50° C.
Outlet air temperature	32-38° C.

The subcoated pellets were then overcoated with 5000 g of the solution given below:

HPMCP (HP-50F)	400 g
Triethylcitrate	160 g
Sodium hydroxide	21 g
Talc	200 g
Antifoam emulsion	1 g
Water	4218 g
using the following conditions:	
Spray gun nozzle aperture	0.8 mm
Atomising air pressure	1.8-2.0 Bar
Solution flow rate (initial)	5 gmin ⁻¹ kg ⁻¹
Inlet air temperature	50° C.
Outlet air temperature	30-38° C.

The coated pravastatin pellets were then filled into capsules.

The accompanying Figure shows % pravastatin released from the Example 2 enteric-coated formulation versus time at pH 1.2, pH 4.6 and pH 7.5.

The so-formed pravastatin enteric coated product was found to have good protection against gastric acid (at pH's of 1.2), but had good release rate of pravastatin at pH 4.6 and excellent release profile at pH 7.5.

What is claimed is:

1. An enteric coated pharmaceutical composition comprising a core in the form of a tablet, beadlet, pellet or particle and an enteric coating for said core, said core comprising an acid labile medicament in an amount within the range of from about 1 to about 60% by weight of the composition, a disintegrant in an amount within the range of from about 1 to about 20% by weight of the composition and a buffering agent in an amount within the range of from about 1 to about 20% by weight of the composition, and said enteric coating comprising a hydroxypropylmethyl cellulose phthalate which is totally neutralized or at least about 80% neutralized, and a plasticizer, said enteric coating imparting protection to said core so that said core is afforded protection in a low pH environment of 3 or less while capable of releasing medicament at a pH of 4.5 or higher.

2. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 wherein the enteric coating includes an anti-adherent in an amount within the range of from about 15 to about 35% by weight, and the core is in the form of a pellet.

3. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 wherein the hydroxypropylmethyl cellulose phthalate is from about 80 to about 95% neutralized.

4. The pharmaceutical composition as defined in claim 3 wherein the hydroxypropylmethyl cellulose phthalate is neutralized with an alkali metal hydroxide employed in an amount within the range of from about 1.5 to about 5% by weight of the enteric coating.

5. The pharmaceutical composition as defined in claim 4 wherein the alkali metal hydroxide is sodium hydroxide.

6. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 wherein the plasticizer is triethyl citrate, diethyl phthalate, triacetin or polyethylene glycol, and is present in an amount within the range of from about 12 to about 30% by weight of the enteric coating.

7. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 wherein the plasticizer is triethyl citrate.

8. The pharmaceutical composition as defined in claim 2 wherein the anti-adherent is fumed silica, magnesium stearate or talc.

9. The pharmaceutical composition as defined in claim 8 wherein the anti-adherent is talc.

10. The pharmaceutical composition as defined in claim 2 wherein the enteric coating is present in a weight ratio to the core of within the range of from about 0.2:1 to about 0.4:1.

11. The pharmaceutical composition as defined in claim 2 wherein the enteric coating includes the hydroxypropylmethyl cellulose phthalate in an amount within the range of from about 40 to about 75% by weight, the plasticizer is present in an amount within the range of from about 12 to about 30% by weight, and the anti-adherent is present in an amount within the range of from about 15 to about 35% by weight, all of the above % being based on the solids content of the enteric coating.

12. The pharmaceutical composition as defined in claim 11 wherein said enteric coating further includes an antifoam agent.

13. The pharmaceutical composition as defined in claim 11 wherein the enteric coating includes hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, sodium hydroxide, Citroflex 2, talc and silicon emulsion.

14. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 wherein said medicament is present in an amount within the range of from about 3 to about 50% by weight of the composition.

15. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 wherein the medicament is pravastatin.

16. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 wherein the medicament is erythromycin, ddI, digoxin, pancreatin, ddA or ddC.

17. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 wherein the core includes disintegrant present in an amount within the range of from about 2 to about 15% by weight.

18. The pharmaceutical composition as defined in claim 17 wherein the disintegrant is croscarmellose sodium, crospovidone, sodium starch glycolate, or corn starch.

19. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 wherein the core includes a buffering agent

455

present in an amount within the range of from about 2 to about 15% by weight of the composition.

20. The pharmaceutical composition as defined in claim 19 wherein the buffering agent is sodium acetate, sodium citrate, sodium tartrate, dihydroxy aluminum sodium carbonate, sodium malate, sodium succinate, magnesium oxide, aluminum oxide or an alkaline earth metal hydroxide.

21. The pharmaceutical composition as defined in claim 20 wherein the buffering agent is sodium acetate or sodium citrate.

22. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 wherein the core includes filler present in an amount within the range of from about 5 to about 90% by weight.

23. The pharmaceutical composition as defined in claim 22 wherein the filler is lactose, sugar, corn starch, modified corn starch, mannitol, sorbitol, wood cellulose, microcrystalline cellulose, calcium carbonate or mixtures thereof.

24. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 wherein the core includes binder present in an amount within the range of from 0 to about 20% by weight.

25. The pharmaceutical composition as defined in claim 21 wherein the binder is microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, lactose, corn starch, modified corn starch, sugars, gum acacia, carnauba wax, paraffin, spermaceti, polyethylenes or microcrystalline wax.

26. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 in the form of a pellet or beadlet, or tablet.

27. The pharmaceutical composition as defined in claim 26 in the form of a pellet or beadlet.

28. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 further including a subcoat between said core and said enteric coating.

29. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 wherein the subcoat is formed of hydroxypropylmethyl cellulose and polyethylene glycol.

30. The pharmaceutical composition as defined in claim 28 having the following composition:

Material	%
<u>CORE</u>	
Pravastatin Sodium	5-50
Microcrystalline	10-60
Cellulose (Avicel PH101)	
Lactose	10-70
Sodium Starch Glycollate	1-20
Sodium Citrate	1-20
Polyvinylpyrrolidone	0-15
<u>SUBCOAT</u>	
Pharmacoat 603 (HPMC)	60-95
Polyethylene Glycol 400	5-40
<u>OVERCOAT</u>	
HPMCP HP-50F	40-70
Citroflex 2	12-30
Sodium Hydroxide	2-4
Talc	20-30
Antifoam Emulsion	0-3

31. An enteric coated pravastatin comprising a core in the form of a pellet, beadlet or tablet which includes pravastatin in an amount within the range of from about 1 to about 60% by weight and an enteric coating which includes a neutralized form of hydroxypropylmethyl cellulose phthalate which is totally neutralized or at least about 80% neutralized.

32. Pravastatin as defined in claim 31 in the form of pellets.

33. Pravastatin as defined in claim 32 wherein the enteric coating includes a neutralized form of hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, a plasticizer and an anti-adherent.

* * * * *

19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



11 Publication number: 0 547 000 A1

12

EUROPEAN PATENT APPLICATION

21 Application number: 92810962.8

51 Int. Cl.⁵: A61K 31/19, A61K 9/20

22 Date of filing: 08.12.92

30 Priority: 12.12.91 US 805667

43 Date of publication of application:
16.06.93 Bulletin 93/24

84 Designated Contracting States:
BE DK ES GR IE NL PT SE

71 Applicant: SANDOZ LTD.
Lichtstrasse 35
CH-4002 Basel (CH)

72 Inventor: Kabadi, Mohan B.
6 Jack Lane
Marlboro, NJ 07746 (US)
Inventor: Vivilecchia, Richard Victor
155 Andrea Drive
Rockaway, NJ 07866 (US)

54 Stabilized pharmaceutical compositions comprising an HMG-CoA reductase inhibitor compound.

57 A pharmaceutical dosage form comprising an HMG-CoA reductase inhibitor compound, e.g., fluvastatin sodium, is disclosed which is stabilized against pH-related degradation by an alkaline stabilizing medium capable of imparting a pH of at least 8 to an aqueous solution or dispersion of the composition.

EP 0 547 000 A1

Jouve, 18, rue Saint-Denis, 75001 PARIS

457

The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising a pH sensitive medicament which has enhanced storage stability.

Certain HMG-CoA reductase compounds, i.e. cholesterol biosynthesis inhibitors, are useful in the treatment of hyperlipoproteinemia and atherosclerosis, which are compounds of the formula

5

10

15

20

25

30

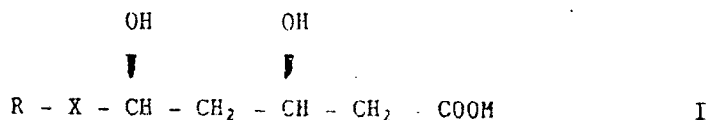
35

40

45

50

55



wherein

R is an organic radical,

X is -CH=CH-, preferably (E)-CH=CH-, and

M is a physiologically acceptable cation, such as an alkali metal cation or ammonium, preferably sodium or potassium, and especially sodium, are extremely susceptible to degradation at pH below about 8. An example of such a compound comprises the compound having the USAN designation fluvastatin sodium (hereinafter "fluvastatin"), of the chemical designation:

R*,S*-(E)-(±)-7-[3-(4-fluorophenyl)-1-(1-methyl-ethyl)-1H-indol-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid, sodium salt, [see European Patent Application EP-A-114027].

For example, we have found the degradation kinetics of fluvastatin in aqueous solution at various pH are as illustrated below:

% fluvastatin remaining at 37°C		
pH	after 1 hour	after 24 hrs
7.8	98.3	98.0
6.0	99.6	97.1
4.0	86.7	25.2
1.0	10.9	0

The above-indicated instability of fluvastatin and related HMG-CoA reductase compounds we believe is due to the extreme lability of the β, δ-hydroxy groups on the heptenoic acid chain and the presence of the double bond, such that at neutral to acidic pH, the compounds readily undergo elimination or isomerization or oxidation reactions to form conjugated unsaturated aromatic compounds, as well as the threo isomer, the corresponding lactones, and other degradation products.

In order to achieve marketable dosage forms comprising such a compound, it is essential to adequately protect it against pH-related destabilization.

Additionally, the heat and light sensitivity as well as hygroscopicity of the subject compounds impose particular requirements in the manufacture and storage of pharmaceutical dosage forms.

We have surprisingly been able to prepare such compositions having extended periods of storage stability, e.g., whereby at least about 95% of the initial amount of the drug is active after 2 years at +25°C and +30°C and for longer periods.

Compositions of the invention on oral administration can provide rapid and essentially complete intestinal absorption of drug substance.

It is a further advantage that the stabilized compositions of the invention can be readily prepared by aqueous or other solvent-based techniques, e.g. wet granulation.

In one aspect the present invention provides a pharmaceutical composition comprising an HMG-CoA compound of the formula

mixed for 3 minutes, and the resulting mixture is passed through a 40 mesh screen, and mixing is continued for 2 minutes.

(b) Water is added to the resulting mixture, while blending for about 5 minutes to form a wet granulation.

(c) The granulation is dried in a fluid bed dryer with inlet temperature of 50°C until L.O.D. of the granules is 6 to 8%. The granules are passed through a 14 mesh screen and redried until L.O.D. is not greater than 2.5%. The dried granules are passed through a 24 mesh screen, and blended for three minutes.

(d) Magnesium stearate, passed through a 60 mesh bolting cloth, is blended into the mixture for five minutes.

The resulting composition has an L.O.D. of not greater than 2%.

A dispersion of the composition in 10-100 ml of water has a pH of 10.

(e) The resulting light yellow colored composition is tableted using an 8 mm punch, to form a 200 mg tablet core.

(f) A hydroxypropylmethylcellulose film coating formulation, Opadry YellowTM, YS-1-6347-G, Colorcon Corp. (10% aqueous suspension), is applied to the tablet core in a fluidized bed with an inlet temperature set at 70-75°C, to result in a 5-6 % tablet weight gain.

The resulting tablet meets a dissolution specification of 75% in 30 minutes by the USP paddle method.

The drug is found to be 99% intact after 18 months at 30°C in a light protected, moisture-resistant environment.

Example 5

In the same manner as described in Example 4, 40 mg fluvastatin tablets are prepared wherein the ingredients of the tablet core are present in twice the amounts indicated in Example 4.

Example 6

In the same manner as described in Example 4, 10 mg fluvastatin tablets are prepared wherein the ingredients of the tablet core are present in half the amounts indicated in Example 4.

Example 7

A fluvastatin tablet core or capsule prepared as described in any one of the above Examples is coated in a fluidized bed at a bed temperature of 30-50°C, inlet temperature of 50-80°C, and a relative humidity of less than 50% with an enteric coating formulation comprising Eudragit[®] (Rohm Pharma) or, alternatively, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, to result in a weight percent increase of about 5-12 %.

Example 8

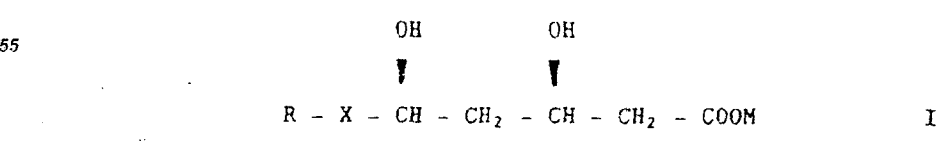
A composition according to the invention is prepared as described in any one of the above Examples which comprises 3R,5S-(E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-(1-methylethyl)-2-dimethylamino-pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid, sodium salt, as the active agent.

Example 9

A composition according to the invention is prepared as described in any one of the above Examples which comprises erythro-(±)-(E)-7-[3-(4-fluorophenyl)-spiro[cyclopentane-1,1'-1E-inden]-2'-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid, sodium salt as the active agent.

Claims

1. A pharmaceutical composition comprising an HMG-CoA compound of the formula



PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification⁶ : A61K 9/36	A1	(11) International Publication Number: WO 99/30692 (43) International Publication Date: 24 June 1999 (24.06.99)
(21) International Application Number: PCT/US98/25766 (22) International Filing Date: 4 December 1998 (04.12.98) (30) Priority Data: 08/989,253 12 December 1997 (12.12.97) US (71) Applicant: ANDR~~X~~ PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; Suite 201, 4001 S.W. 47th Avenue, Fort Lauderdale, FL 33314 (US). (72) Inventors: CHEN, Chih-Ming; 10680 S.W. 40th Manor, Davic, FL 33328 (US). CHOU, Joseph; 5755 N.W. 54th Place, Coral Springs, FL 33067 (US). WONG, David; Apartment 214, 555 South Luna Court, Hollywood, FL 33081 (US). (74) Agent: COSTIGAN, James, V.; Hedman, Gibson & Costigan, P.C., 1185 Avenue of the Americas, New York, NY 10036 (US).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report.
(54) Title: IMPROVED HMG CoA REDUCTASE INHIBITOR EXTENDED RELEASE FORMULATION (57) Abstract A controlled release dosage formulation is described which is based on a combination of: (a) a compressed tablet core which contains an alkyl ester of a hydroxy substituted naphthalene derivative, a pharmaceutically acceptable, water swellable polymer and an osmotic agent; and (b) an outer coating layer which completely covers the osmotic core and comprises a pH sensitive coating agent and a water insoluble polymer.		

459

460

DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

EXAMPLE 1

A tablet having the following formula was prepared:

	lovastatin	11.99wt%	40.0mg
5	Polyox WSR Coagulant, NF*	4.50wt%	15.0mg
	Polyox WSR N 80, NF**	17.98wt%	60.0mg
	lactose (anhydrous)	50.65wt%	169.0mg
	sodium lauryl sulfate	3.00wt%	10.0mg
	silicon dioxide Fumed USP/NF	0.45wt%	1.5mg
10	Myvaplex 600P***	1.80wt%	6.0mg

* polyethylene oxide Mw No av 5,000,000

** polyethylene oxide Mw No av 200,000

*** glyceryl monostearate

15	Seal Coating:		
	Opadry Clear****	2.81wt%	9.4mg
	sodium chloride	0.93wt%	3.1mg

20	**** mixture containing hydroxypropyl methyl cellulose and polyethylene glycol		
----	--	--	--

	Inner Coating:		
	hydroxypropylmethylcell. phthal.55	2.27wt%	7.58mg
	talc	0.78wt%	2.6mg
25	acetyl tributyl citrate	0.22wt%	0.75mg
	sugar, confectioners 6X micronized	0.62wt%	2.08mg
	Outer Coating:		
	cellulose acetate	1.00wt%	3.32mg
	Eudragit S 100 ¹	0.34wt%	1.13mg
30	triacetin	0.08wt%	0.27mg
	polyethylene glycol 400	0.08wt%	0.27mg
	sugar, confectioners 6X micronized	0.50wt%	1.66mg

		100.0wt%	333.66mg
35	¹ Eudragit S 100 (poly(methacrylic acid, methylmethacrylate, 1:2 ratio MW (No. Av. 135,000 - USP Type B)		

The following describes the process of making the

461

above described dosage form:

STEP 1, THE TABLET CORE

(a) Granulation

- 5 1. Pass Polyox WSR N80, sodium lauryl sulfate and anhydrous lactose through a 30 mesh stainless steel screen.
2. Charge the screened materials and lovastatin (micronized) into a vertical granulator.
- 10 3. Dissolve butylated hydroxy anisole in ethanol.
4. Mix ethanol, and purified water.
5. Pre-mix the powder mixture for 5 minutes.
6. Blend the powder mixture again, add the butylated hydroxyanisole solution and then the ethanol/water
- 15 mixture.
7. Dry the granules at 45-50°C until the moisture content is lower than 1.8wt%.
8. Pass the granules through a 1575 mesh using a Comil.

20 Tabletting

1. Mix Cab-O-Sil and Polyox WSR N80.
2. Pass the mixture of Cab-O-Sil and Polyox WSR N80 through a 24 mesh stainless steel screen with the
- 25 Polyox WSR Coagulant.
3. Blend the screen materials with lovastatin granules for 15 minutes.
4. Pass Myvaplex through a 30 mesh stainless steel screen and combine with the other screen materials.
- 30 5. Blend for five minutes.
6. Compress the blend into tablets (300mg, round, standard concave, 11/32") which contain 40mg of lovastatin.

35 Seal Coating: Opadry Clear

1. Dissolve sodium chloride in purified water.
2. Disperse Opadry Clear into the sodium chloride

462

solution.

3. Spray lovastatin tablets with the aqueous coating suspension using a coater.

5 Inner Coating: Hydroxypropyl methylcellulose phthalate 55

1. Dissolve hydroxypropyl methylcellulose phthalate 55 in acetone using a homogenizer.

2. Add acetyl tributyl citrate to the acetone solution and mix it with a homogenizer until a homogenized dispersion is obtained.

3. Add talc and sugar to the solution and mix it with a homogenizer until a homogenized dispersion is obtained.

4. Replace the homogenizer with a magnetic mixer and stir the coating mixture throughout the coating process.

5. Spray the Opadry Clear coated lovastatin tablets with the coating dispersion in a coater.

20

Outer Coating: cellulose acetate

1. Dissolve cellulose acetate and Eudragit S100 in acetone using a homogenizer.

2. Add polyethylene glycol 400, triacetin and sugar to the solution and mix until a homogeneous dispersion is obtained.

3. Spray the coating suspension onto the tablets in a coater.

30 Release in the above described manner will result in the dissolution profile shown in FIG. 1:

It is believed that administration of the above described micronized Lovastatin in these amounts will be particularly effective in inhibiting the biosynthesis of cholesterol in the liver through interruption of HMG coenzyme A reductase. The dosage of lovastatin should be individualized depending on the desired and/or degree of serum cholesterol that is

35

desired. Generally 10 to 80mg of lovastatin per day should be administered by mouth depending on the response and the degree of reduction in serum cholesterol level that is indicated.

5

EXAMPLE 2

A tablet having the following formula was prepared:

10	lovastatin	12.11wt%	40.0mg
	Polyox WSR Coagulant, NF*	4.54wt%	15.0mg
	Polyox WSR N 80, NF**	17.71wt%	58.5mg
	lactose (anhydrous)	51.13wt%	168.9mg
	sodium lauryl sulfate	3.03t%	10.0mg
15	silicon dioxide Fumed USP/NF	0.45wt%	1.5mg
	butylated hydroxy anisole	0.03wt%	0.10mg
	Myvaplex 600P***	1.82wt%	6.0mg
	* polyethylene oxide Mw No av 5,000,000		
	** polyethylene oxide Mw No av 200,000		
20	*** glyceryl monostearate		
	Seal Coating:		
	Opadry Clear****	2.85wt%	9.4mg
	sodium chloride	0.94wt%	3.1mg
25	**** mixture containing hydroxypropyl methyl cellulose and polyethylene glycol		
	Inner Coating:		
	hydroxypropylmethylcell. phthal.55	2.29wt%	7.58mg
30	talc	0.79wt%	2.6mg
	acetyl tributyl citrate	0.23wt%	0.75mg
	sugar, confectioners 6X micronized	0.08wt%	0.27mg

464

	Outer Coating:		
	cellulose acetate	1.00wt%	3.32mg
	Eudragit S 100 ¹	0.34wt%	1.13mg
5	triacetin	0.08wt%	0.27mg
	polyethylene glycol 400	0.08wt%	0.27mg
	sugar, confectioners 6X micronized	<u>0.50wt%</u>	1.66mg
		100.0wt%	330.35mg
10	1 Eudragit S 100 (poly(methacrylic acid, methylmethacrylate, 1:2 ratio MW (No. Av. 135,000 - USP Type B)		
	Coated tablets were prepared using the general procedure of Example 1.		
15	EXAMPLE 3		
	A tablet having the following formula was prepared:		
	lovastatin	12.14wt%	20.0mg
	Polyox WSR Coagulant, NF*	4.55wt%	7.5mg
	Polyox WSR N 80, NF**	17.76wt%	29.25mg
20	lactose (anhydrous)	51.30wt%	84.5mg
	sodium lauryl sulfate	3.04wt%	5.0mg
	silicon dioxide Fumed USP/NF	0.46wt%	0.75mg
	butylated hydroxy anisole	0.03wt%	0.05mg
	Myvaplex 600P***	1.82wt%	3.0mg
25	* polyethylene oxide Mw No av 5,000,000		
	** polyethylene oxide Mw No av 200,000		
	*** glyceryl monostearate		
	Seal Coating:		
30	Opadry Clear****	3.42wt%	5.63mg
	sodium chloride	1.14wt%	1.88mg
	**** mixture containing hydroxypropyl methyl cellulose and polyethylene glycol		
35	Outer Coating:		
	cellulose acetate	1.43wt%	2.36mg
	Eudragit S 100 ¹	0.49wt%	0.80mg
	triacetin	0.11wt%	0.19mg

465

	polyethylene glycol 400	0.11wt%	0.19mg
	sugar, confectioners 6X micronized	0.72wt%	1.18mg
5	Overcoat:		
	hydroxypropylmethylcell. phthal.55	0.77wt%	1.27mg
10	talc	0.30wt%	0.49mg
	triacetin	0.12wt%	0.20mg
	sugar, confectioners 6X micronized	0.30wt%	0.49mg
15		100.0wt%	146.73mg
	1 Eudragit S 100 (poly(methacrylic acid, methylmethacrylate, 1:2 ratio MW (No. Av. 135,000 - USP Type B)		

20 The following describes the process of making the above described dosage form:

STEP 1, THE TABLET CORE

(a) Granulation

- 25 1. Pass Polyox WSR N80, sodium lauryl sulfate and anhydrous lactose through a 30 mesh stainless steel screen.
2. Charge the screened materials and lovastatin (micronized) into a vertical granulator.
- 30 3. Dissolve butylated hydroxy anisole in ethanol.
4. Mix ethanol and purified water.
5. Pre-mix the powder mixture for 5 minutes.
6. Blend the powder mixture again, add the butylated hydroxyanisole solution and then the ethanol/water
- 35 mixture.
7. Dry the granules at 45-50°C until the moisture content is lower than 1.8wt%.
8. Pass the granules through a 1575 mesh using a Comil.

40 Tableting

1. Mix Cab-O-Sil and Polyox WSR N80.

466

2. Pass the mixture of Cab-O-Sil and Polyox WSR N80 through a 24 mesh stainless steel screen with the Polyox WSR Coagulant.
3. Blend the screen materials with lovastatin granules for 15 minutes.
4. Pass Myvaplex through a 30 mesh stainless steel screen and combine with the other screen materials.
5. Blend for five minutes.
6. Compress the blend into tablets (164.72mg, round, standard concave, 17/64" dia.) which contain 20mg of lovastatin.

Seal Coating: Opadry Clear

1. Dissolve sodium chloride in purified water.
2. Disperse Opadry Clear into the sodium chloride solution.
3. Spray lovastatin tablets with the aqueous coating suspension using a coater.

Inner Coating: None

Outer Coating: cellulose acetate

1. Dissolve cellulose acetate and Eudragit S100 in acetone using a homogenizer.
2. Add polyethylene glycol 400, triacetin and sugar to the solution and mix until a homogeneous dispersion is obtained.
3. Spray the coating suspension onto the tablets in a coater.

Overcoating: Hydroxypropyl methylcellulose phthalate 55

1. Dissolve hydroxypropyl methylcellulose phthalate 55 in acetone using a homogenizer.
2. Add acetyl tributyl citrate to the acetone solution and mix it with a homogenizer until a homogenized dispersion is obtained.
3. Add talc and sugar to the solution and mix it with a homogenizer until a homogenized dispersion is obtained.

467

4. Replace the homogenizer with a magnetic mixer and stir the coating mixture throughout the coating process.
5. Spray the Opadry Clear coated lovastatin tablets with the coating dispersion in a coater.

EXAMPLE 4

A tablet having the following formula was prepared:

	lovastatin	12.20wt%	20.0mg
10	Polyox WSR Coagulant, NF*	4.57wt%	7.5mg
	Polyox WSR N 80, NF**	17.84wt%	29.25mg
	lactose (anhydrous)	51.53wt%	84.5mg
	sodium lauryl sulfate	3.05wt%	5.0mg
	silicon dioxide Fumed USP/NF	0.46%	0.75mg
15	butylated hydroxy anisole	0.03wt%	0.05mg
	Myvaplex 600P***	1.83wt%	3.0mg
	* polyethylene oxide Mw No av 5,000,000		
	** polyethylene oxide Mw No av 200,000		
	*** glyceryl monostearate		
20	Seal Coating:		
	Opadry Clear****	3.43wt%	5.63mg
	sodium chloride	1.15wt%	1.88mg
	**** mixture containing hydroxypropyl methyl cellulose		
25	and polyethylene glycol		
	Inner Coating: None		
	Outer Coating:		
30	cellulose acetate	1.96wt%	3.21mg
	Eudragit S 100 ¹	0.66wt%	1.09mg
	acetyl tributyl citrate	0.32wt%	0.52mg
	sugar, confectioners 6X micronized	0.98wt%	1.61mg
35		100.00wt%	163.99mg

Coated tablets were prepared using the general procedure of Example 3 except that no inner coating was

468

applied and an outer enteric coating was applied as an overcoat over the outer layer.

A comparison of Examples 2, 3 and 4 shows that the following was the weight of the coatings that were applied:

Example 2 Inner Coating 4wt%
 Outer Coating 2wt%
 Over Coating 0%

Example 3 Inner Coating 0%
 Outer Coating 3wt%
 Over Coating 2.5%

Example 4 Inner Coating 0wt%
 Outer Coating 4wt%
 Over Coating 0wt%

It is believed that administration of the above described micronized Lovastatin in these amounts will be particularly effective in inhibiting the biosynthesis of cholesterol in the liver through interruption of HMG coenzyme A reductase. The dosage of lovastatin should be individualized depending on the desired and/or degree of serum cholesterol that is desired. Generally 10 to 80mg of lovastatin per day should be administered by mouth depending on the response and the degree of reduction in serum cholesterol level that is indicated.

The foregoing description of a preferred embodiment of the invention has been presented for purposes of illustration and description. It is not intended to be exhaustive or to limit the invention precise form disclosed. Obvious modifications or variations are possible in light of the above teachings. All such obvious modifications and variations are intended to be within the scope of the appended claims.

Monograph number: 897.

Title: Atorvastatin.

CAS Registry number: [134523-00-5]

CAS name(s): [*R*-(*R**,*R**)]-2-(4-Fluorophenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1*H*-pyrrole-1-heptanoic acid;

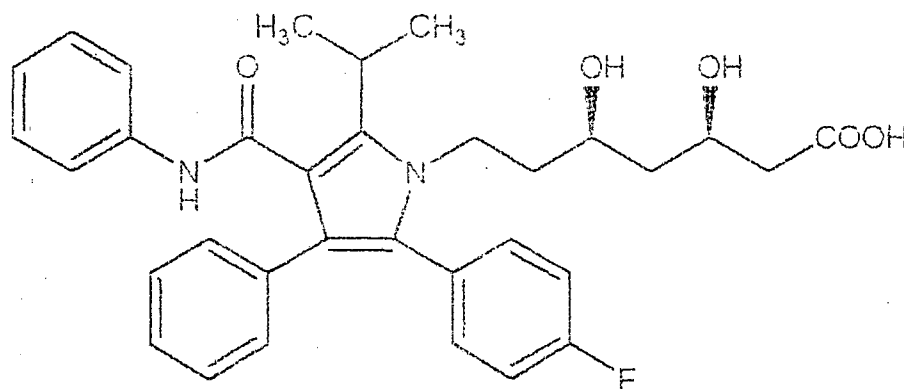
Additional name(s): (β *R*, δ *R*)-2-(*p*-fluoro-phenyl)- β , δ -dihydroxy-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)pyrrole-1-heptanoic acid.

Molecular formula: C₃₃H₃₅FN₂O₅;

Molecular weight: 558.65.

Percent Composition: C 70.95%, H 6.31%, F 3.40%, N 5.01%, O 14.32%.

Literature references: HMG-CoA reductase inhibitor. Prepn: B. D. Roth, *Eur. pat. Appl.* **409, 281**; *idem*, U.S. pat. **5,273,995** (1991, 1993 both to Warner-Lambert); K. L. Baumann *et al.*, *Tetrahedron Letters* **33**, 2283 (1992). Solubility and kinetic studies: A. S. Kearney *et al.*, *Pharm. Res.* **10**, 1461 (1993). Clinical pharmacokinetics: D. D. Cilla, Jr. *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.* **60**, 687 (1996). Review of clinical trials: R. G. Bakker-Arkema *et al.*, *Atherosclerosis* **131**, 17-23 (1997).



Derivative: Calcium salt,

Molecular Formula: C₆₀H₅₈CaF₂N₄O₁₀,

CAS Registry: [134523-03-8]

Drug code(s): CI-981,

Trade name(s): Lipitor (Warner-Lambert) , Sortis (Parke-Davis) , Torvast (Pfizer) , Totalip (Guidotti) , Xarator (Parke-Davis) .

Properties: [α]_D -7.4° (c = 1 in DMSO) .

Rotation: -7.4°

Derivative: Sodium salt,

Molecular Formula: $C_{33}H_{34}FN_2NaO_5$.

CAS Registry: [134523-01-6]

Properties: pKa 4.46. Soly in water (30°): 20.4 µg/ml (pH 2.1); 1.23 mg/ml (pH 6.0).

Derivative: Lactone,

Molecular Formula: $C_{33}H_{33}FN_2O_4$,

CAS Registry: [125995-03-1]

CAS name(s): (2*R*-trans)-5-(4-fluorophenyl)-2-(1-methylethyl)-*N*,4-diphenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2*H*-pyran-2-yl)ethyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide.

Properties: mp 159.2-160.7° . $[\alpha]_D^{25} +26.05^\circ$ (c = 1 in chloroform) .

Melting Point: mp 159.2-160.7°

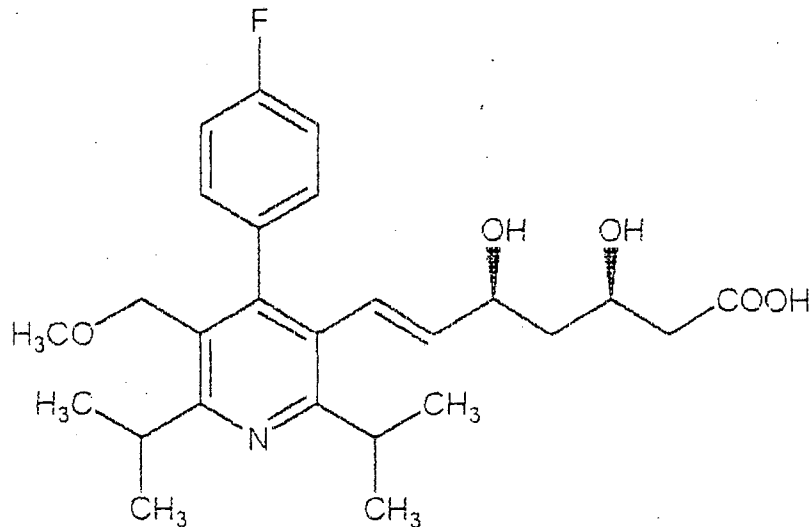
Rotation: +26.05°

THERAP CAT: Antihyperlipoproteinemic.

471

Monograph number: 10369.**Title:** Cerivastatin.**CAS Registry number:** [145599-86-6]**CAS name(s):** [*S*-(*R**,*S**-(*E*))] -7-[4-(4-Fluorophenyl)-5-(methoxymethyl)-2,6-bis(1-methylethyl)-3-pyridinyl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid;**Additional name(s):** (3*R*,5*S*,6*E*)-7-[4-(*p*-fluorophenyl)-2,6-diisopropyl-5-(methoxymethyl)-3-pyridyl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid.**Molecular formula:** C₂₆H₃₄FNO₅;**Molecular weight:** 459.56.**Percent Composition:** C 67.95%, H 7.46%, F 4.13%, N 3.05%, O 17.41%.

Literature references: HMG-CoA reductase inhibitor. Prep'd and claimed as methyl ester: R. Angerbauer *et al.*, *Eur. pat. Appl.* **325,130**; *idem*, *U.S. pat.* **5,006,530**; as (+)-form sodium salt: *idem*, *U.S. pat.* **5,177,080** (1989, 1991, 1993 all to Bayer). Determined in plasma by fluorescence linked LC: G. J. Krol *et al.*, *J. Pharmaceut. Biomed. Anal.* **11**, 1269 (1993); by HPLC: *idem*, *Methodol. Surv. Bioanal. Drugs* **23**, 147 (1994). Effects on LDL receptor levels: G. C. Ness *et al.*, *Arch. Biochem. Biophys.* **325**, 242 (1996). Pharmacokinetics in dogs and rats: W. Steinke *et al.*, *Japan. Pharmacol. Ther.* **24** Suppl. 9, S1217 (1996). Clinical trial in hyperlipidemia: N. Nakaya *et al.*, *ibid.* S1381.

**Derivative:** Sodium salt,**Molecular Formula:** C₂₆H₃₃FNNaO₅,**CAS Registry:** [143201-11-0]**Additional name(s):** rivastatin,

472

Record 1 of 1

2/7/19 at 12:20

Drug code(s): *BAY w 6228*,

Trade name(s): *Baycol (Bayer)* , *Lipobay (Bayer)* .

Properties: Solid, $[\alpha]_D^{25} +24.1^\circ$ (c = 1 in ethanol) .

Rotation: $+24.1^\circ$

THERAP CAT: Antihyperlipoproteinemic.

Monograph number: 4250.

Title: Fluvastatin.

CAS Registry number: [93957-54-1]

CAS name(s): [*R**,*S**-(*E*)]-(±)-7-[3-(4-Fluorophenyl)-1-(1-methylethyl)-1*H*-indol-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid;

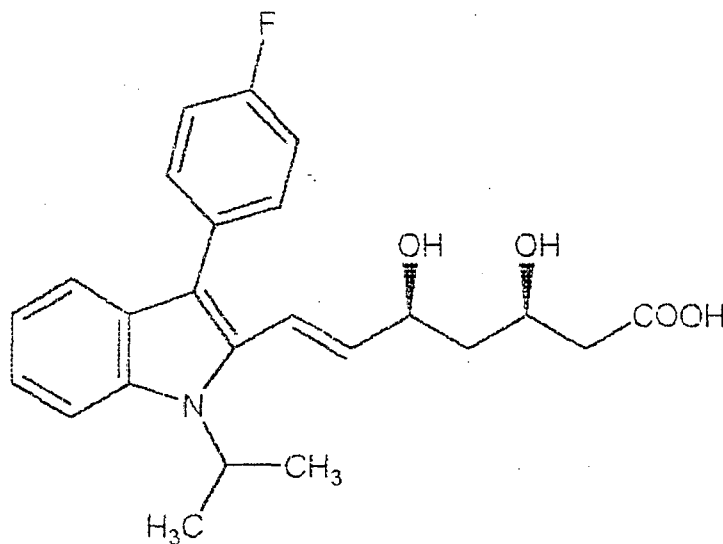
Additional name(s): (±)-(3*R**,5*S**,6*E*)-7-[3-(*p*-fluorophenyl)-1-isopropylindol-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoate;

Molecular formula: C₂₄H₂₆FO₄;

Molecular weight: 411.47;

Percent Composition: C 70.06%, H 6.37%, F 4.62%, N 3.40%, O 15.55%.

Literature references: Synthetic HMG-CoA reductase inhibitor. Prepn: F. G. Kathawala, *PCT Int. pat. Appl.* **84 02131**; *idem*, U.S. pat. **4,739,073** (1984, 1988 both to Sandoz). Clinical pharmacology: J. Yuan *et al.*, *Atherosclerosis* **87**, 147 (1991). Clinical pharmacokinetics: F. L. S. Tse *et al.*, *J. Clin. Pharmacol.* **32**, 630 (1992). Metabolism in humans: J. G. Dain *et al.*, *Drug Metab. Dispos.* **21**, 567 (1993). HPLC determin in plasma: G. Kalafsky *et al.*, *J. Chromatog. Biomed. Appl.* **614**, 307 (1993). Clinical study: E. Leitersdorf *et al.*, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **45**, 513 (1993). Review of pharmacology and therapeutic use: R. I. Levy *et al.*, *Circulation* **87**, Suppl. III, III-45-III-53 (1993).



Derivative: Sodium salt,

Molecular Formula: C₂₄H₂₅FNNaO₄;

CAS Registry: [93957-55-2]

474

Additional name(s): *fluindostatin*,

Drug code(s): *XU 62-320*,

Trade name(s): *Lescol (Novartis)* , *Lipaxan (Italfarmaco)* , *Primexin (Wander)* .

Properties: mp 194-197° .

Melting Point: mp 194-197°

THERAP CAT: Antihyperlipoproteinemic.

Monograph number: 7894.

Title: Pravastatin Sodium.

CAS Registry number: [81131-70-6]

CAS name(s): [1*S*-[1*α*(*βS**, *δS**), 2*α*, 6*α*, 8*β*(*R**), 8*αα*]]-1,2,6,7,8,8*a*-Hexahydro-*β*,*δ*,6-trihydroxy-2-methyl-8-(2-methyl-1-oxobutoxy)-1-naphthaleneheptanoic acid monosodium salt;

Additional name(s): sodium (+)-(3*R*,5*R*)-3,5-dihydroxy-7-[(1*S*,2*S*,6*S*,8*S*,8*aR*)-6-hydroxy-2-methyl-8-[(*S*)-2-methylbutyryloxy]-1,2,6,7,8,8*a*-hexahydro-1-naphthyl]heptanoate; eptastatin sodium; 3*β*-hydroxycompactin sodium salt;

Drug code(s): CS-514; SQ-31000;

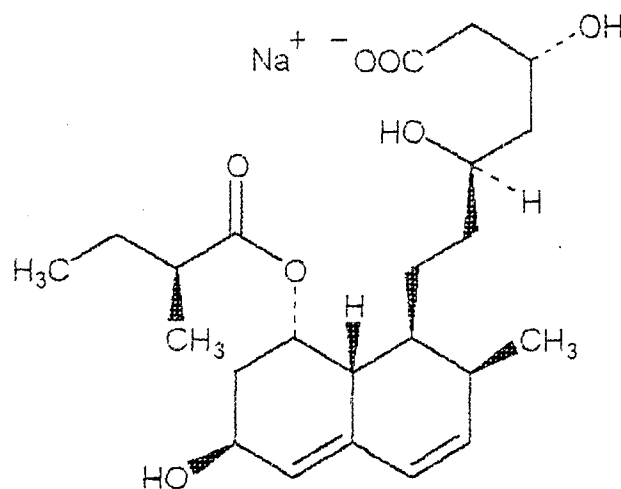
Trade name(s): Elisor (Bristol-Myers Squibb) ; Lipostat (Bristol-Myers Squibb) ; Liprevil (Schwarz) ; Mevalotin (Sankyo) ; Oliprevin (Bristol-Myers Squibb) ; Pravachol (Bristol-Myers Squibb) ; Pravaselect (Menarini) ; Pravasin (Bristol-Myers Squibb) ; Selectin (Bristol-Myers Squibb) ; Selipran (Bristol-Myers Squibb) ; Vasten (Specia) .

Molecular formula: C₂₃H₃₅NaO₇;

Molecular weight: 446.52.

Percent Composition: C 61.87%, H 7.90%, Na 5.15%, O 25.08%.

Literature references: HMG-CoA reductase inhibitor; bioactive metabolite of mevastatin, *q. v.* Prepn by microbial hydroxylation: A. Terahara, M. Tanaka, **Ger. pat. 3,122,499**; *eidem.*, **U.S. pat. 4,346,227** (1981, 1982 both to Sankyo); N. Serizawa *et al.*, *J. Antibiot.* **36**, 604 (1983). Structure elucidation: H. Haruyama *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **34**, 1459 (1986). Effect on serum lipid concentration: N. Nakaya *et al.*, *Atherosclerosis* **61**, 125 (1986); on hepatic metabolism of cholesterol: E. Reihner *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **323**, 224 (1990). Preliminary clinical trial in primary hypercholesterolemia: T. Kazumi *et al.*, *Horm. Metabol. Res.* **18**, 654 (1986). Clinical comparison with probucol, *q. v.*: G. Yoshino *et al.*, *Lancet* **2**, 740 (1986).



476

Properties: Amorphous powder. uv max (methanol): 230 , 237 , 245 nm .

UV Maxima: 230; 237; 245

Derivative: Lactone,

Molecular Formula: $C_{23}H_{34}O_6$

Properties: colorless plate crystals, mp 138-142°. $[\alpha]_D^{22} +194.0^\circ$ (c = 0.51 in methanol) . uv max (methanol): 230 , 237 , 245 nm .

Melting Point: mp 138-142°

UV Maxima: 230; 237; 245

Rotation: +194.0°

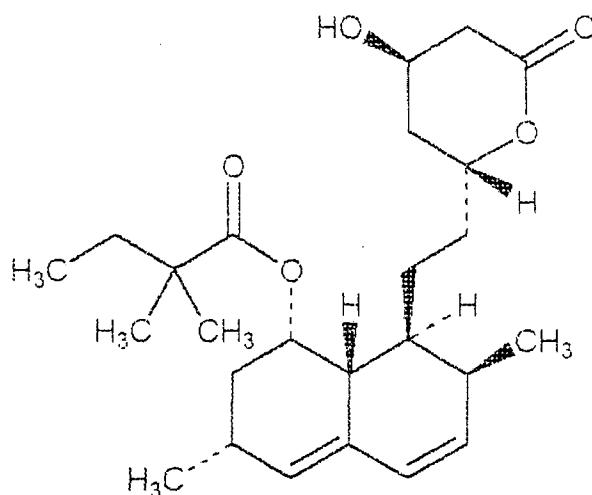
Therap Cat: Antihyperlipoproteinemic.

477

Monograph number: 5616.**Title:** Lovastatin.**CAS Registry number:** [75330-75-5]**CAS name(s):** [1*S*-[1*α*(*R**),3*α*,7*β*,8*β*(2*S**,4*S**),8*αβ*]-2-Methylbutanoic acid 1,2,3,7,8,8*α*-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2*H*-pyran-2-yl)ethyl]-1-naphthalenyl ester;**Additional name(s):** (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*αR*)-1,2,3,7,8,8*α*-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-[(2*R*,4*R*)-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-1-naphthalenyl (*S*)-2-methylbutyrate; 1,2,6,7,8,8*α*-hexahydro-*β*,*δ*-dihydroxy-2,6-dimethyl-8-(2-methyl-1-oxobutoxy)-1-naphthaleneheptanoic acid *δ*-lactone; 2*β*,6*α*-dimethyl-8*α*-(2-methyl-1-oxobutoxy)mevinic acid lactone; mevinolin; 6*α*-methylcompactin; monacolin K;**Drug code(s):** MK-803;**Trade name(s):** Lovalip (Riesel) ; Mevacor (Merck & Co.) ; Mevinacor (Merck & Co.) ; Mevlor (Merck & Co.) ; Sivlor (Sidus) .**Molecular formula:** C₂₄H₃₆O₅;**Molecular weight:** 404.55.**Percent Composition:** C 71.26%, H 8.97%, O 19.77%.**Literature references:** Fungal metabolite; potent inhibitor of HMG-CoA reductase, the rate controlling enzyme in cholesterol biosynthesis. Isola from *Monascus ruber*: A. Endo, *J. Antibiot.* **32**, 852 (1979); from *Aspergillus terreus*: R. L. Monaghan *et al.*, U.S. pat. **4,231,938** (1980 to Merck & Co.). Structure and biochemical properties: A. W. Alberts *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **77**, 3957 (1980). Synthesis: M. Hiram, M. Iwashita, *Tetrahedron Letters* **24**, 1811 (1983); D. L. J. Clive *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 6914 (1988). Biosynthesis: M. D. Greenspan, J. B. Yudkovitz, *J. Bacteriol.* **162**, 704 (1985); R. N. Moore *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 3694 (1985). HPLC determ in plasma and bile: R. J. Stubbs *et al.*, *J. Chromatog.* **383**, 438 (1986). Stimulation of receptor-mediated clearance of low density lipoproteins: D. W. Bilheimer *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **80**, 4124 (1983). Effects on lipoprotein metabolism: S. M. Grundy, G. L. Vega, *J. Lipid Res.* **26**, 1464 (1985). Multicenter clinical comparison with gemfibrozil, *q.v.*: M. J. Tikkanen *et al.*, *Am. J. Cardiol.* **62**, 35J (1988). Review of syntheses: T. Rosen, C. H. Heathcock, *Tetrahedron* **42**, 4909-4951 (1986). Review of clinical experience: J. A. Tobert, *Circulation* **76**, 534-538 (1987); *idem*, *Am. J. Cardiol.* **62**, 28J-34J (1988). Comprehensive description: G. S. Brenner *et al.*, *Anal. Profiles Drug Subs. Excip.* **21**, 277-305 (1992).



479

Monograph number: 8686.**Title:** Simvastatin.**CAS Registry number:** [79902-63-9]**CAS name(s):** [1S-[1 α ,3 α ,7 β ,8 β (2S*,4S*),8a β]]-2,2-Dimethylbutanoic acid 1,2,3,7,8,8a-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1-naphthalenyl ester;**Additional name(s):** 2,2-dimethylbutyric acid 8-ester with (4R,6R)-6-[2-[(1S,2S,6R,8S,8aR)-1,2,6,7,8,8a-hexahydro-8-hydroxy-2,6-dimethyl-1-naphthyl]ethyl]tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-one; synvinolin;**Drug code(s):** MK-733;**Trade name(s):** Denan (Thomae) ; Liponorm (Gentili) ; Lodalès (Sanofi Winthrop) ; Simovil (Riesel) ; Sinvacor (Merck & Co.) ; Sivastin (Sigma-Tau) ; Zocor (Merck & Co.) ; Zocord (Merck & Co.) .**Molecular formula:** C₂₅H₃₈O₅;**Molecular weight:** 418.57.**Percent Composition:** C 71.74%, H 9.15%, O 19.11%.**Literature references:** Competitive inhibitor of HMG-CoA reductase; synthetic analog of lovastatin, *q.v.* Prepn: A. K. Willard *et al.*, **Eur. pat. Appl. 33,538**; W. F. Hoffman *et al.*, **U.S. pat. 4,444,784** (1981, 1984 both to Merck & Co.); W. F. Hoffman *et al.*, *J. Med. Chem.* **29**, 849 (1986). Clinical evaluation in hypercholesterolemia: M. J. Mol *et al.*, *Lancet* **2**, 936 (1986); L. A. Simons *et al.*, *Med. J. Aust.* **147**, 65 (1987). Effect on survival in CHD: Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, *Lancet* **344**, 1383 (1994). Comprehensive description: D. K. Ellison *et al.*, *Anal. Profiles Drug Subs. Excip.* **22**, 359-388 (1993).

480

Properties: Crystals from *n*-butyl chloride + hexane, mp 135-138°. Soly (mg/ml): chloroform 610; DMSO 540; methanol 200; ethanol 160; *n*-hexane 0.15; 0.1M HCl 0.06; polyethylene glycol-400 70; propylene glycol 30; 0.1M NaOH 70; water 0.03. uv max (acetonitrile): 231, 238, 247 nm ($A_{1\%}^{1\text{cm}}$ 516, 604, 408). $[\alpha]_D^{25} +292^\circ$ (c = 0.5% in acetonitrile).

Melting Point: mp 135-138°

UV Maxima: 231; 238; 247

Rotation: +292°

THERAP CAT: Antihyperlipidemic.

481

DRUGS OF THE FUTURE

Vol. 24, No. 5, May 1999

MONOGRAPHS

Cilansetron. Treatment of IBS. 5-HT₃ antagonist. *X. Rabasseda, P. Leeson, J. Silvestre, J. Castañer*

CR-2945. CCK-2 receptor antagonist. *L. Revel, F. Makovec, J. Castañer*

Eplerenone. Antihypertensive. Treatment of heart failure. Aldosterone antagonist. *X. Rabasseda, J. Silvestre, J. Castañer*

FMdC. Antineoplastic, ribonucleotide-diphosphate reductase inhibitor. *R.D. Woessner, A.J. Blum*

412-4522. Hypolipidemic. HMG-CoA reductase inhibitor. *A. Grand, J. Castañer*

REVIEW ARTICLES

Small molecule inhibitors of receptor tyrosine kinases. *D.H. Boschelli*

Combinatorial Chemistry & Drug Discovery

Applications of Raman spectroscopy to combinatorial chemistry. *J. Hochlowska, D. Whittern, J. Pan, R. Swenson*

Information Update 1-23

A-007
Abemimab
Alaptide
Amlexanox
AS-101
Balsalazide Disodium
Deferiprone
Docetaxel
Emedastine Fumarate
Emitefur
Falcacalcitriol
FK-143
FK-317
Fluticasone Propionate
Gossypol
Hypericin
Irbesartan
Lamprisone Hydrochloride
Lisofylline
MCI-225
Metrifonate
Mitoxantrone Hydrochloride
N-0861
Naratriptan
Octreotide
Pemetrexed Disodium
Posatirelin
Pravastatin Sodium
Ridogrel
SDZ-ASM-981
Sparfloxacin
TAS-103
Tibolone
Topotecan Hydrochloride

482

Trovafloxacin Mesilate
Clarithide
Voriconazole
Nandrolone

[Home](#) [About Prous Science](#) [Site Map](#) [Molecule of the Month](#) [Today's News](#)
[Products & Services](#) [Publication & Database Contents](#) [Support](#)

Copyright © 1995-1999 Prous Science
All rights reserved [Legal Information](#)
Send your comments to [Webmaster](#)

A43

Marketed or Late-Stage Pharmaceutical Products

The following tables include selected products from the pipelines of 16 of the largest pharmaceutical companies ranked by percentage share of U.S. sales. The lists include selected approved products with annual worldwide sales greater than \$300 million, as well as some newly launched products that are projected to mature into products with sales of that magnitude, plus selected compounds with significant sales potential that are in Phase III development. The charts accompany a full story on the emergence of biotech products in the late-stage pipelines of pharma companies, which has been published in the April 19, 1999, issue of BioCentury, the Bernstein Report on BioBusiness.

American Home Products Corp.

Through its Wyeth-Ayerst division, American Home Products Corp. has chosen to bring much of its investment in biotechnology in house. The company owns all of Genetics Institute Inc. and majority ownership of Immunex Corp. In fact, the old GI management now holds many of the key management positions at Wyeth-Ayerst.

As the chart illustrates, AHP has only three products with sales greater than \$300 million a year. The company is thus in need of more products and larger products.

Among Wyeth-Ayerst's products from biotech partners is Immunex's Enbrel anti-TNF molecule for rheumatoid arthritis, which was approved last November. Refacto Factor VIII, which was developed by GI for hemophilia, has just been approved in Europe. Apart from GI and Immunex, AHP's other marketed biotech-derived product is Biomatrix Inc.'s Synvisc for osteoarthritis of the knee.

Product	Description	Indication	Partner	Status	1998 Sales \$M
Premarin trimegestone	Hormone replacement therapy	Prevent osteoporosis		MKT	>\$300
Allesse/Loette levonorgestrel/EE	Oral contraceptive family	Contraception		MKT	>\$300
Effexor venlafaxine	Neurotransmitter potentiator	Depression, anxiety		MKT	>\$300
ReFacto	Factor VIII	Hemophilia A	Genetics Institute	MKT in Europe, filed in U.S.	
Rapamune sirolimus	Macrolide antibiotic	Kidney transplant rejection		Filed	
Protonix pantoprazone	Proton pump inhibitor	Ulcers		Filed	
Sonata zaleplon	GABA agonist	Insomnia		Filed	
Pneumococcal conjugate vaccine	Pneumococcal conjugate vaccine	Otitis media, pneumonia, meningitis		Phase III	
Prempro medroxyprogesterone	Hormone replacement therapy	Alzheimer's disease		Phase III	
rhBMP-2	Bone morphogenic protein-2	Bone repair	Genetics Institute	Phase III	

AstraZeneca

It remains to be seen how the newly merged company will think about the relationship between internal development and external partnering. Looking at the past of each company, Astra AB has done relatively few biotech deals and has nothing from biotech in late stage development. Zeneca Group plc uses external product deals to selectively augment its internal pipeline, but none of its major marketed products or key products in late-stage development are from biotech companies.

Product	Description	Indication	Partner	Status	1998 Sales \$M
Losec omeprazole	Proton pump inhibitor	Treat ulcers		MKT	\$3,982
Pulmicort budesonide Turbuhaler	Anti-inflammatory corticosteroid	Asthma		MKT	\$690
Seloken metoprolol	Cardioselective beta blocker	Hypertension, CHF, arrhythmias, angina pectoris		MKT	\$449
Plendil felodipine	Calcium channel blocker	Hypertension		MKT	\$330
Zestril	ACE inhibitor	CHF		MKT	\$1,083
Zoladex goserelin	LHRH analog	In vitro fertilization		MKT	\$603
Diprivan	Propofol	Anesthesia		MKT	\$629
Nolvadex tamoxifen	Selective estrogen receptor modulator	Prevent breast cancer		MKT	\$506
Oxis formoterol				On market in	

484

Turbuhaler	Long-acting B2 agonist	Asthma		Europe/Phase III U.S.	
Perprazole	Optical isomer of Omeprazole	Acid reflux		Phase III	
Zendra clomethiazole	Neuroprotective agent	Stroke		Phase III	
ZD-4522	Statin lipid lowering agent	Lower cholesterol		Phase II/III	

Bristol-Myers Squibb Co.

Bristol-Myers Squibb is making strong efforts to bring more development in-house, while at the same time increasing the number of product launches per year. For BMS, this means changing the existing ratio of internally developed to in-licensed compounds from 1:1 to 4:1. As the chart shows, a number of compounds in BMS's portfolio are from both biotech companies and other pharmaceutical companies, including a number from Japanese pharma.

Product	Description	Indication	Partner	Status	1998 Sales \$M
Taxol paclitaxel	Microtubule stabilizing agent	Cancer		MKT	NA
Glucophage metformin	Oral hypoglycemic agent	Type II diabetes	Lipha	MKT	NA
Pravachol pravastatin	HMG-CoA reductase inhibitor	Cholesterol lowering	Sankyo	MKT	NA
Zerit stavudine d4T	Nucleoside analog	HIV		MKT	NA
Videx didanosine ddl	Nucleoside analog	HIV		MKT	NA
Buspar buspirone	Anxiolytic	Anxiety		MKT	NA
Monopril fosinopril	ACE inhibitor	Hypertension		MKT	NA
Serzone nefazodone	Antidepressant	Depression		MKT	NA
Plavix clopidogrel	GPIIb/IIIa inhibitor	Adverse events in atherosclerosis	Sanofi	MKT	NA
Op-1 UFT (uracil and tegafur)	Combination cytotoxic chemotherapy	Colorectal cancer	Taiho	NDA	
Tequin gatafloxacin	Quinolone antibiotic	Bacterial infections	Kyorin	NDA	
Omapatrilat	Vasopeptidase inhibitor	Hypertension		Phase III	
Lanoteplase (nPA)	tPA analog thrombolytic	Heart attack	Genetics Institute (AHP)	Phase III	
GMK	Vaccine against the GM2 ganglioside	Melanoma	Progenics	Phase III	
Lobucavir	Nucleoside analog	Herpes and hepatitis B		Phase III suspended	

Jilly and Co.

Jilly has only one marketed product from biotech, but it is the most successful compound in its class: Centocor Inc.'s ReoPro GPIIb/IIIa inhibitor. Given the number of biotech deals the company has, more products can be expected in the future.

Product	Description	Indication	Partner	Status	1998 Sales \$M
Prozac fluoxetine	Serotonin reuptake inhibitor	Depression		MKT	\$2,800
Humulin	Human insulin	Diabetes		MKT	\$959
Zyprexa olanzapine	Selective monoaminergic antagonist	Schizophrenia		MKT	\$1,440
Gemzar gemcitabine	Nucleoside analog	Cancer		MKT	\$307
Pro abciximab	GPIIb/IIIa inhibitor	Angioplasty	Centocor	MKT	\$365
Prozac fluoxetine	Serotonin reuptake inhibitor	Depression/PMS		Filed	
Actos pioglitazone	Thiazolidinedione PPAR gamma agonist insulin sensitizer	Type II diabetes	Takeda	Filed	
MTA	Multi-targeted antifolate	Solid tumors		Phase III	
Protein kinase C beta	PKC beta inhibitor	Diabetic macular edema		Phase II/III	

Glaxo Wellcome plc

Glaxo has done well with its biotech collaborations. 3TC in formulations for HIV and hepatitis B is marketed worldwide, Relenza for flu is in the process of receiving worldwide approvals, while Agenerase for HIV was just approved.

Product	Description	Indication	Partner	Status	1998 Sales \$M
			BioChem		

Marketed or Late Stage Pharmaceutical Products

465

EpiVir lamivudine 3TC	Reverse transcriptase inhibitor	HIV	Pharma	MKT
Becotide beclomethasone	Corticosteroid	Asthma		MKT
Combivir AZT/3TC	Nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors	HIV	BioChem Pharma	MKT
Flixonase/Flonase fluticasone	Synthetic corticosteroid	Allergic rhinitis		MKT
Flixotide/Flovent fluticasone	Glucocorticoid	Asthma		MKT
Fortum ceftazidime	Cephalosporin antibiotic	Bacterial infections		MKT
Imigran/Imitrex sumatriptan	Serotonin 5HT1 receptor agonist	Migraine		MKT
Serevent salmeterol	Beta-2 adrenergic bronchodilator	Asthma		MKT
Ventolin albuterol	Beta-2 adrenergic bronchodilator	Bronchospasm (asthma)		MKT
Weilbutrin bupropion	Aminoketone antidepressant	Depression		MKT
Zantac ranitidine	Histamine H2 receptor antagonist	Duodenal ulcers		MKT
Zinnat cefuroxime	Cephalosporin antibiotic	Surgical prophylaxis		MKT
Zofran ondansetron	Serotonin 5HT3 receptor antagonist	Chemotherapy induced nausea/vomiting		MKT
Zovirax acyclovir	Nucleoside analog	Herpes		MKT
Agenerase amprenavir	Protease inhibitor	Treat HIV	Vertex	MKT
Malarone at quone/proguanil	Electron transport system inhibitor	Malaria prophylaxis		Filed
Lotronex alosetron	5-HT3 antagonist	Irritable bowel syndrome		Phase III
GI198745	5-alpha reductase inhibitor	Benign prostatic hyperplasia		Phase III
Eniluracil (776C85)	Chemotoxic agent enhancer	Advanced pancreatic cancer, colorectal cancer		Phase III
Panorex edrecolomab	Monoclonal antibody	Colon cancer, rectal cancer	Centocor	Phase III (MKT - Germany)
GV150526	Glycine antagonist	Stroke		Phase III

Hoechst Marion Roussel

HMR has only two biotech products in late stage development, but they could be blockbusters if successful: inhaled insulin for diabetes with Inhale Therapeutics and GA-EPO for anemia with Transkaryotic Therapies Inc.

Product	Description	Indication	Partner	Status	1998 Sales \$M
Cardizem diltiazem family	Calcium channel blocker	Hypertension and angina pectoris		MKT	\$791
Allegra fexofenadine	Histamine H1-receptor antagonist	Seasonal allergic rhinitis		MKT	\$471
Delix	Antihypertensive	Hypertension and myocardial infarction		MKT	\$392
J0907	5-HT2A serotonin subreceptor antagonist	Schizophrenia		Phase III	
Pulmonary insulin	Inhaled insulin	Diabetes	Inhale and Pfizer	Phase III	
GA-EPO	Gene activated erythropoietin	Anemia	Transkaryotic	Phase III	
Cariporide	Sodium-hydrogen exchange inhibitor	Ischemia		Phase II/III (failed)	
Insulin Glargine	Engineered insulin	Diabetes		Phase III completed	
Trimegestone	Hormone	Post-menopause and prevent bone loss		Phase III	
Ketolide	Anti-bacterial	Respiratory infections		Phase III	
HMR 4006	Inhalable insulin	Diabetes		Phase III	
Flavopiridol	Cyclin dependent kinase inhibitor	Cancer		Phase I/II	

486

Ambien zolpidem	Non-benzodiazepine	Insomnia		MKT	NA
Daypro oxaprozin	NSAID	Osteo and rheumatoid arthritis		MKT	NA
Arthrotec	Diclofenac/misoprostol	Osteo and rheumatoid arthritis		MKT	NA
Covera-HS verapamil	Calcium channel blocker	Hypertension and angina		MKT	NA
Cytotec misoprostol	Prostaglandin analog	Prevent gastric ulcers		MKT	NA
Celecoxib	Cox-2 inhibitor	Familial adenomatous polyposis	Pfizer	Phase III	
Valecoxib	2d generation Cox-2 inhibitor	Osteo and rheumatoid arthritis, pain	Pfizer	Phase III	
Parecoxib	Parenteral Cox-2 inhibitor	Pain		Phase III	
Epterenone	Anti-aldosterone agent	Hypertension, CHF		Phase III	
Leridistim (MPO)	Hematopoietic growth factor	Restore and mobilize blood cells		Phase III	
HRT patches	Hormone replacement therapy	Menopausal symptoms and estrogen deficiency		Phase III	

Innovative spectrum

SmithKline has built biotech capabilities internally while also establishing external alliances. Most of the products being developed with partners are still in early development. Thus the fruits of SB's alliance strategy have yet to appear in its late-stage pipeline. Only Paxil CR for depression, which uses technology from SkyePharma PLC, and Coulter Pharmaceutical Inc.'s Bexxar antibody for non-Hodgkin's lymphoma appear in the chart.

Product	Description	Indication	Partner	Status	1998 Sales \$M
Paxil paroxetine	Selective serotonin reuptake inhibitor	Depression		MKT	\$1,760
Augmentin	Amoxicillin/clavulanate	Bacterial infection		MKT	\$1,600
Paxil CR	Selective serotonin reuptake inhibitor	Depression	SkyePharma	MKT	NA
Avandia rosiglitazone	PPAR gamma agonist	Type II diabetes		Filed	
Iodoxifene	SERM	Osteoporosis		Phase III	
Factive	Quinolone antibiotic	Bacterial infections		Phase III	
Bexxar	Anti-CD20 MAb/I-131	Non-Hodgkin's lymphoma	Coulter	Phase III	

Warner-Lambert Co.

Warner-Lambert falls at the far end of the collaborative spectrum, with none of its late-stage or marketed products deriving from biotech companies. Its planned acquisition of Agouron Pharmaceuticals Inc. will change that picture.

Product	Description	Indication	Partner	Status	1998 Sales \$M
Lipitor atorvastatin	HMG-CoA reductase inhibitor	Lipid lowering		MKT	\$2,200
Rezulin troglitazone	Thiazolidinedione	Type II diabetes	Sankyo	MKT	\$748
Neurontin gabapentin	Anticonvulsant	Seizures		MKT	\$514
Accupril quinapril	ACE inhibitor	Hypertension, CHF		MKT	\$454
Rocephin ceftriaxone	Cephalosporin antibiotic	Bacterial infections	Fujisawa	MKT	Introduced 98
Celexa citalopram	Selective serotonin reuptake inhibitor	Depression	Forest Labs	MKT	Introduced 98
Clinafloxacin	Quinolone antibiotic	Bacterial infections		NDA	
FemHRT norethindrone and estradiol	Hormone	Menopause/osteoporosis		NDA	
Pramiracetam	Pyrrolidinone nootropic	Cognitive disorders		Phase III	
Fedotozine	Selective kappa agonist	Irritable bowel syndrome		Phase III	
Suramin	Polymerase inhibitor	Prostate cancer		Phase III	
Zenerestat	Aldose reductase inhibitor	Diabetic neuropathy	Fujisawa	Phase III	

447

GOODMAN & GILMAN

LAS BASES
FARMACOLOGICAS
DE LA
TERAPEUTICA

Novena Edición

Traducción:

Dr. José Rafael Blengio Pinto
Dr. Bernardo Rivera Muñoz
Dr. Santiago Sapiña Renard

Vol. I

Consultor:

Dr. med. Alfredo Piñeyro-López
Jefe del Departamento de Farmacología y Toxicología
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León
Monterrey, N.L., México

Coordinador Editorial:

Ing. Alejandro Bravo Valdez

Supervisor de Edición:

Rocío Flores Castelán

McGRAW-HILL INTERAMERICANA

HEALTHCARE GROUP

MEXICO • AUCKLAND • BOGOTA • CARACAS • LISBOA • LONDRES • MADRID
MILAN • MONTREAL • NUEVA DELHI • NUEVA YORK • PARIS • SAN FRANCISCO
SAN JUAN • ST. LOUIS • SINGAPUR • SIDNEY • TOKIO • TORONTO

Liliana P. Garcia

NOTA

La medicina es una ciencia en cambio constante. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplían los conocimientos, se requieren cambios en el tratamiento y la farmacoterapia. Los autores y los editores de esta obra han consultado fuentes confiables para proporcionar información completa y que en general concuerde con los estándares aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, ante la posibilidad de error humano y de cambios en las ciencias médicas, los autores, los editores y demás personas que han participado en la preparación o la publicación de esta obra, no pueden asegurar que la información contenida aquí es exacta o completa en todos los aspectos. Por tanto, se recomienda a los lectores recurrir a otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, convendría revisar la hoja de información acerca del producto que viene en el empaque de cada fármaco que se planea administrar, para verificar que la información contenida en este libro es precisa, y que no se han modificado la dosis recomendada o las contraindicaciones para la administración. Esta recomendación tiene especial importancia en lo que se refiere a fármacos nuevos o que se usan con poca frecuencia. También debe consultarse a los laboratorios para obtener datos en cuanto a valores normales.

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra, por cualquier medio, sin autorización escrita de McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.

DERECHOS RESERVADOS © 1996, respecto a la octava edición en español,
por MCGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.,
una división de The McGraw-Hill Companies, Inc.
Cedro núm. 512, Col. Atiampa, 06450 México, D.F.

Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial,
Registro núm. 736

Primera edición en español, 1945
Segunda edición en español, 1957
Tercera edición en español, 1974
Cuarta edición en español, 1978
Quinta edición en español, 1981
Sexta edición en español, 1986
Séptima edición en español, 1991
Octava edición en español, 1996

Traducido de la novena edición en inglés de
Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics
by Joel G. Hardman, Lee E. Limbird, and Alfred Goodman Gilman

Copyright © 1996 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved

ISBN 970-10-1133-3 Obra completa (dos tomos)
ISBN 970-10-1134-1 Tomo I
ISBN 0-07-026266-7 (Edición original)

Impreso en México - Printed in Mexico

488

vinculados con arteriopatía coronaria. Esto se ha demostrado tanto en sujetos con arteriopatía coronaria preexistente como en aquéllos con hipercolesteremia que estuvieron libres de arteriopatía coronaria al principio de la intervención (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994; Lipid Research Clinics Program, 1984a, 1984b). Los beneficios empezaron en el transcurso de un año o dos luego del inicio del tratamiento hipolipemiante y pueden relacionarse no sólo con la lentitud de la progresión de lesiones coronarias, sino también con la mejoría de las propiedades vasomotoras de las arterias coronarias, y con estabilización de placas que por lo demás podrían romperse y favorecer la trombosis (Paterson y col., 1994; Levine y col., 1995). La patogenia de la aterosclerosis necesita considerarse en relación con las diferentes lipoproteínas.

No hay pruebas de que los quilomicrones en sí sean aterógenos, en gran parte debido a que quizá son demasiado grandes como para penetrar en el espacio subendotelial de la arteria. Las lipoproteínas de muy baja densidad pueden no ser aterógenas por la misma razón, pero dan lugar a lipoproteínas de densidad intermedia que pueden penetrarla. Muchos investigadores consideran que las partículas de estas últimas son proaterógenas. En individuos con homocigosidad apoE₂/E₂ y cifras altas de lipoproteínas de densidad intermedia, es notoria la aterosclerosis aumentada. También sobrevienen incrementos pequeños de dichas lipoproteínas en la hipercolesteremia familiar. No hay dudas acerca de la aterogenicidad de las lipoproteínas de baja densidad. Estas últimas penetran con facilidad en la arteria. Los pacientes con hipercolesteremia familiar, que tienen concentraciones de lipoproteínas de baja densidad predominantemente altas, muestran notorio incremento de la prevalencia de arteriopatía coronaria prematura. Una subespecie de lipoproteínas de baja densidad, conocida como lipoproteínas de baja densidad pequeñas, densas, se cree que es en particular aterógena y se acompaña de concentraciones altas de triglicéridos y bajas de lipoproteínas de alta densidad. Aun cuando no se entienden por completo los mecanismos por los cuales las lipoproteínas de baja densidad son proaterógenas, muchas pruebas sugieren ahora que la modificación oxidativa dentro de la arteria es un paso importante, sino es que obligatorio, en la aterogénesis (Steinberg y col., 1989; Witztum, 1994). El tratamiento con antioxidantes ha reducido la extensión de la aterosclerosis en varios modelos de animales, pero en la actualidad se carece de datos similares en seres humanos. Si la intervención clínica apropiada apoya la extensión de la hipótesis de oxidación a seres humanos, la inhibición de la oxidación ofrecería otra estrategia para retrasar la aterogénesis, que complementaría la estrategia probada de disminuir las cifras de lipoproteínas de baja densidad.

Cabe hacer notar que se han acumulado muchas pruebas de que la Lp(a) es una lipoproteína aterógena (Utermann, 1995). Las Lp(a) constituyen una partícula de lipoproteínas de baja densidad a la cual se ha enlazado una proteína

grande parecida a plasminógeno, denominada apo(a), por medio de un enlace disulfuro. La apo(a) carece del sitio catalítico del plasminógeno, pero se ha especulado que podría inhibir de manera competitiva la unión del plasminógeno a su receptor y, así, disminuir la formación de plasmina y trombólisis. De manera alternativa, la L(a) puede unirse con más avidez a la matriz extracelular, con depósito de su lipoproteína de baja densidad relacionada. Tiene importancia que hasta la fecha no se han encontrado medicamentos terapéuticos que disminuyan con eficacia las concentraciones de Lp(a).

Datos considerables apoyan la hipótesis de que las lipoproteínas de baja densidad son antiaterógenas (Breslow, 1995). El incremento de las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad en ratones propensos a aterosclerosis mediante técnicas transgénicas disminuye la extensión de la formación de lesión. En diversos estudios de intervención en seres humanos, ideados para disminuir las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad, también se observaron pequeños incrementos de las lipoproteínas de alta densidad, y se encontró que constituyen factores predictivos independientes de protección contra aterosclerosis o fenómenos clínicos. La niacina (véase más adelante), el gemfibrozil (cuando hay hipertrigliceridemia), y los estrógenos (cap. 57) son en particular eficaces para aumentar las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad. Si bien varios hipolipemiantes aumentan las cifras de estas últimas, todavía no se dispone de compuestos para lograr esto de manera específica y con eficacia.

En ocasiones aparece aterosclerosis en ausencia de hiperlipoproteinemias o lipoproteínas de alta densidad bajas. En esas circunstancias, algunos médicos recomendarían verificar si hay cifras altas de Lp(a) y homocisteína. Tanto la niacina (véase más adelante) como los estrógenos (cap. 57) tienen la habilidad potencial de disminuir la Lp(a).

METODO PRACTICO EN EL TRATAMIENTO DE HIPERLIPOPROTEINEMIA

Evaluación de hipercolesteremia

Como se notó al principio de esta sección, la comprensión de lo que es una concentración aceptable de colesterol plasmático ha sufrido cambio notorio. En la actualidad se acepta ampliamente que las concentraciones "óptimas" están muy por abajo de las cifras "normales", que en el pasado se definían de manera arbitraria como la percentila 95 de la población general. El segundo informe del panel de expertos del National Cholesterol Education Program (NCEP) ha recomendado concentraciones deseables específicas de colesterol sanguíneo total para la población general, y recomendaciones para vigilancia (Expert Panel, 1993). Esos lineamientos se presentan en el cuadro 36-4.

Cuadro 36-4. Pautas para la clasificación de concentraciones plasmáticas de colesterol y vigilancia de las mismas

Colesterol total, mg/dl	LDL-colesterol, mg/dl	Clasificación	APC o factores de riesgo para la misma	Vigilancia
< 200	< 130	Deseable	No	Se repite la prueba sanguínea en el transcurso de cinco años
	≤ 100		Sí	Más evaluación, dietoterapia
200 a 239	130 a 159	Límitrofe alta	No	Dietoterapia y revisión anual
			Sí	Más evaluación, dietoterapia, posible farmacoterapia
≥ 240	≥ 160	Alta	No	Dietoterapia, farmacoterapia si las LDL ≥ 190
			Sí	Dietoterapia y farmacoterapia

APC, arteriopatía coronaria; LDL, lipoproteínas de baja densidad. Adaptado de las pautas del National Cholesterol Education Program (Expert Panel, 1993).

Las pautas que aparecen en el cuadro 36-4 pueden ser apropiadas para la población en conjunto, pero la valoración de las cifras apropiadas de colesterol para cualquier paciente dado debe tomar en cuenta la presencia de otros factores de riesgo. En el cuadro 36-5, se muestran los factores de riesgo establecidos que contribuyen a arteriopatía coronaria. Está claro que los individuos con cifras plasmáticas altas de colesterol tienen incremento del riesgo de arteriopatía coronaria, pero la mayoría de quienes presentan esta última, muestran cifras de colesterol total y de lipoproteína de baja densidad-colesterol en la categoría límite o, con cierta frecuencia, incluso por debajo de esta cifra. Así, muchos expertos consideran que cualquier cifra de colesterol plasmático total mayor de 160 mg/dl está por arriba de las cantidades ideales. Esto es en especial cierto para individuos que ya tienen arteriopatía coronaria, o para quienes presentan dos factores de riesgo o más, como lipoproteína de alta densidad-colesterol de menos de 35 mg/dl, y antecedentes familiares de arteriopatía coronaria prematura, diabetes u otros factores de riesgo anotados en el cuadro 36-5. En individuos con arteriopatía coronaria y en aquéllos con dos factores de riesgo o más, el objetivo probablemente sería alcanzar las concentraciones ideales de colesterol plasmático total (menos de 160 mg/dl). Datos provenientes de estudios en modelos de aterosclerosis en animales de experimentación así como de estudios clínicos muestran que el beneficio que se logra está en relación directa con la reducción del colesterol plasmático.

Los lineamientos del National Cholesterol Education Program recomiendan que en adultos de más de 20 años de edad se midan el colesterol plasmático total y la lipoproteína de alta densidad-colesterol (en estado no de ayuno) al menos una vez cada cinco años. En personas cuyas con-

centraciones de colesterol son menores de 200 mg/dl y que están libres de arteriopatía coronaria y otros factores de riesgo, la vigilancia en cinco años es aceptable. Cuando las concentraciones de lipoproteína de alta densidad-colesterol son ≤ 35 mg/dl, o hay dos o más factores de riesgo, o ante ambas situaciones, ha de obtenerse un análisis expreso de lipoproteínas en estado de ayuno, con cuantificación de los valores de lipoproteínas de baja densidad. En el cuadro 36-4, se muestra la clasificación de las cifras de lipoproteína de baja densidad-colesterol.

La experiencia clínica a la luz de las pautas del National Cholesterol Education Program sugiere el tratamiento que sigue para adultos con diversas concentraciones de lipoproteína de baja densidad-colesterol. Los pacientes con valores deseables de lipoproteínas de baja densidad deben recibir información acerca de dieta y modificación de los factores de riesgo y ser objeto de vigilancia cada año. En sujetos con cifras límite altas de colesterol, también es

Cuadro 36-5. Factores de riesgo para arteriopatía coronaria

Varones: edad de ≥ 45 años
Mujeres: edad de ≥ 55 años
o menopausia prematura sin tratamiento con estrógenos
HDL colesterol ≤ 35 mg/dl
Antecedente familiar de arteriopatía coronaria prematura
Tabaquismo de cigarrillos
Hipertensión
Diabetes

Adaptado de las pautas del National Cholesterol Education Program (Expert Panel, 1993).

necesario efectuar un análisis de lipoproteína. Si las lipoproteínas de alta densidad son ≥ 35 mg/dl y no hay factores de riesgo, debe prescribirse dietoterapia con vigilancia anual. Las personas con aumentos limítrofes de lipoproteínas de baja densidad y dos factores de riesgo o más han de recibir dietoterapia y posiblemente farmacoterapia, si no hay respuesta de las cifras de dichas lipoproteínas. En sujetos con colesterol total alto, siempre ha de realizarse una evaluación exhaustiva, proporcionar recomendaciones en cuanto a la dieta y administrar farmacoterapia para concentraciones de lipoproteína de baja densidad-colesterol mayores de 190 mg/dl, incluso en ausencia de factores de riesgo. La presencia de múltiples factores de riesgo o de arteriopatía coronaria disminuye la cifra de lipoproteína de baja densidad-colesterol a la cual debe iniciarse farmacoterapia. Para la mayoría de los pacientes de alto riesgo, ha de considerarse dieta y farmacoterapia para cualquier concentración de lipoproteína de baja densidad-colesterol de más de 100 mg/dl. En el cuadro 36-6, se listan los objetivos terapéuticos del tratamiento de hipercolesteremia. En enfermos con hiperlipoproteinemias, antes del inicio de la terapéutica siempre debe emprenderse una valoración exhaustiva para excluir causas secundarias (cuadro 36-2).

Tratamiento de la hipercolesteremia

Una vez que se ha determinado que la hipercolesteremia se debe a incrementos de lipoproteínas de baja densidad, se intenta disminuir las cifras de estas últimas mediante dietoterapia. Si las concentraciones de lipoproteína de baja densidad-colesterol permanecen en ≥ 130 mg/dl después

de tres meses de dietoterapia, se instituye farmacoterapia (Expert Panel, 1993; Denke y Grundy, 1995).

Dado que la actividad de los receptores de lipoproteínas de baja densidad hepáticos por lo general es el principal factor que controla las concentraciones plasmáticas de estas últimas, el objetivo del tratamiento es alcanzar la expresión máxima de actividad de dichos receptores. Tanto el colesterol como las grasas saturadas en la dieta suprimen la actividad de receptores de lipoproteínas de baja densidad hepáticos. El principio de la dietoterapia es reducir el consumo de alimentos que contienen colesterol y grasas. Los pacientes con hipercolesteremia poligénica casi siempre tendrán más capacidad de respuesta, y es posible una disminución de 5 a 20% de las cifras de lipoproteínas de baja densidad. Los sujetos con hipercolesteremia familiar por lo general presentarán respuestas más restringidas. De cualquier modo, todos los individuos han de recibir instrucciones acerca de ese tipo de dietas puesto que algunos tienen capacidad inhabitual de respuesta.

En la mayoría de los pacientes, ha de considerarse farmacoterapia después de un intento de tres meses con dieta (pautas del NCEP, véase Expert Panel, 1993), o quizá luego de seis meses cuando se nota progreso de la disminución de lipoproteína de baja densidad-colesterol, y si no hay otros factores de riesgo. Un adulto joven o de edades medias que ha consumido una dieta con reducción de colesterol durante tres meses, y aún tiene cifras de lipoproteína de baja densidad-colesterol de más de 190 mg/dl, es idóneo para recibir farmacoterapia incluso en ausencia de factores de riesgo. Según los lineamientos del National Cholesterol Education Program, los individuos con arteriopatía coronaria, o aquéllos con otros factores de riesgo y concentraciones de lipoproteína de baja densidad-co-

Cuadro 36-6. Objetivos terapéuticos en el tratamiento de hipercolesteremia

Objetivo terapéutico* LDL-colesterol, mg/dl	Categorías de pacientes
< 130	Riesgo moderado de APC Pacientes sin antecedentes familiares de APC, y sin otros factores de riesgo para la misma Adultos con hipercolesteremia familiar y sin otros factores de riesgo para APC
< 100	Riesgo alto de APC Enfermos con antecedente familiar de APC, o dos o más factores de riesgo para la misma Pacientes con hipercolesteremia familiar del adulto, con antecedente familiar de APC o uno o más factores de riesgo para la misma Individuos con APC Individuos después de injerto de derivación coronaria Individuos con HDL-colesterol bajo y antecedentes familiares de APC

APC, arteriopatía coronaria; LDL, lipoproteínas de baja densidad; HDL, lipoproteínas de alta densidad.

* Estos objetivos terapéuticos reflejan la experiencia clínica a la luz de las recomendaciones del National Cholesterol Education Program (Expert Panel, 1993).

lesterol de más de 160 mg/dl son idóneos para farmacoterapia.

En la actualidad, se dispone de varias opciones para tratar hipercolesteremia. Los fármacos que suelen usarse con objeto de disminuir las cifras de lipoproteínas de baja densidad comprenden secuestradores de ácidos biliares, ácido nicotínico (niacina), e inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Estos últimos inhibidores se han denominado *estatinas* o *vastatinas*, y son los fármacos más eficaces disponibles. El probucol y los derivados del fibrato también se utilizan en ocasiones como tratamiento coadyuvante, por lo general en combinación con otras medicaciones. Para algunos pacientes con hipercolesteremia leve, en particular los de mayor edad, los secuestradores de ácidos biliares pueden ser bastante eficaces para alcanzar disminución de hasta 15 a 30% de las lipoproteínas de baja densidad. De manera alternativa, el ácido nicotínico también es útil en muchos individuos y permite disminuir las cifras de estas últimas lipoproteínas de 10 a 20%. Sin embargo, tanto los secuestradores de ácidos biliares, como el ácido nicotínico, causan efectos adversos en muchas personas, lo cual limita su uso. En contraste, los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa se están empleando cada vez más como terapéutica primaria en adultos de todas las edades; dichos fármacos son muy eficaces y reducen las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad de 25 a 45% con pocos efectos adversos, si es que aparecen.

En muchos enfermos, bastará la dieta más uno de esos hipolipemiantes. Empero, en sujetos con lipoproteína de baja densidad-colesterol inicial mayor de 200 mg/dl, el tratamiento necesita disminuir las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad a 50% o más. Si bien un medicamento único en ocasiones alcanzará este grado de disminución de las lipoproteínas de baja densidad, es mucho más frecuente observar decrementos de sólo 20 a 30%. De este modo, en pacientes con hipercolesteremia familiar heterocigótica con lipoproteína de baja densidad-colesterol de 200 a 400 mg/dl, se requerirá una combinación de dos o, a veces, tres hipolipemiantes para alcanzar cifras menores de 100 mg/dl (Witztum, 1989b; Malloy y col., 1987; Larsen e Illingworth, 1994). Las combinaciones de una resina secuestradora de bilis y ácido nicotínico disminuyen las cifras de lipoproteínas de baja densidad de 45 a 55%; una resina más una estatina, alrededor de 50 a 60%; el ácido nicotínico más una estatina, aproximadamente 50%, y un tratamiento con tres fármacos, empleando una combinación de una resina de unión a ácidos biliares, una estatina y ácido nicotínico, hasta 70% o más.

Beneficios del tratamiento. Muchos estudios muestran que la disminución de las cifras de lipoproteínas de baja densidad dan como resultado mediciones angiográficas mejoradas de arteriopatía coronaria e incluso una reducción más impresionante de los fenómenos cardiovasculares. En tanto casi todos

los estudios se han concentrado en individuos con arteriopatía coronaria o en estado ulterior a revascularización coronaria, varios estudios de prevención primaria en sujetos con lipoproteína de baja densidad-colesterol alto también muestran el mismo beneficio (Lipid Research Clinic Program, 1984a, 1984b). En muchos de esos estudios, la mortalidad por arteriopatía coronaria disminuyó. Ninguna de tales investigaciones se ha llevado a cabo durante suficiente tiempo o con suficientes sujetos como para probar la eficacia de la intervención sobre la mortalidad general.

El recién informado Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) (1994) se diseñó de manera específica para evaluar el efecto de la disminución de las lipoproteínas de baja densidad sobre la mortalidad y morbilidad en pacientes con cardiopatía coronaria. Los enfermos con angina o infarto previo y con cifras séricas de colesterol de 5.5 a 8 mM (212 a 309 mg/dl) y triglicéridos $\leq$ 2.5 mM (unos 220 mg/dl) bajo una dieta con control de colesterol/lípidos quedaron asignados al azar de una manera doble ciego a placebo o al inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa, *sinvastatina*. El punto terminal primario del estudio fue la mortalidad total, y el objetivo fue continuar hasta que hubieran ocurrido 440 muertes. Las poblaciones de pacientes (4 444 enfermos) incluyeron varones y mujeres de 35 a 70 años de edad. El tiempo medio de vigilancia fue de 5.4 años; hacia el final del estudio se dispuso de una tasa de verificación de 100% del estudio en cuanto a supervivencia. Los pacientes que recibían sinvastatina presentaron decremento medio de 25% de las cifras de colesterol total, y 35% de las de lipoproteína de baja densidad-colesterol, e incremento de 8% de las de lipoproteína de alta densidad-colesterol. Hubo 256 muertes en el grupo que recibió placebo (12%) y 182 en el que recibió sinvastatina (8%), lo cual indica un decremento de 30% de la mortalidad general para sujetos tratados con inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa. Hubo decremento de 42% de la mortalidad de origen coronario, y no se observó diferencia en las causas de muerte no de origen cardiovascular. Hubo decremento de 34% del riesgo de presentar uno o más fenómenos coronarios; este riesgo también estuvo muy reducido en subgrupos que constaron de mujeres y de pacientes $\geq$ 60 años de edad. Además, hubo decremento de 37% del riesgo de ser objeto de revascularización coronaria, y ocurrieron muchas menos hospitalizaciones. La sinvastatina se toleró bien; la incidencia de reacciones adversas no difirió respecto de la observada en el grupo bajo placebo. Dicho estudio proporciona datos definitivos de que la disminución de las cifras de colesterol en individuos de alto riesgo no sólo reducen el riesgo de morbilidad y mortalidad subsecuentes por cardiopatía coronaria, sino también la mortalidad general. También muestra que los beneficios quedan de manifiesto después de sólo 1.5 años de tratamiento; las curvas de supervivencia mostraron divergencia aún más amplia durante los seis años de vigilancia. Esos datos apoyan fuertemente un método enérgico en todos los pacientes de alto riesgo, en especial aquéllos con cardiopatía coronaria.

Tratamiento de la hipertrigliceridemia

Las pautas más recientes del National Cholesterol Education Program (Expert Panel, 1993) definen las concentra-

490

ciones plasmáticas de triglicéridos menores de 200 mg/dl como *normales*; las de 200 a 400 mg/dl como *limitrofes altas*; las de 400 a 1 000 mg/dl como *altas*, y las mayores de 1 000 mg/dl como *muy altas*. Aún no está clara la relación entre hipertrigliceridemia y cardiopatía coronaria. En casi todos los análisis univariantes de datos de población, los triglicéridos se correlacionan con el riesgo de cardiopatía coronaria. Con todo, este vínculo puede "explicarse" por factores que suelen relacionarse con cifras altas de triglicéridos, como concentraciones bajas de lipoproteínas de alta densidad, obesidad, diabetes y formas aterógenas de lipoproteínas de baja densidad (*p. ej.*, las pequeñas y densas mencionadas). Los pacientes con triglicéridos por arriba de 1000 mg/dl por lo general tienen exceso de quilomicrones y necesitan disminución de esas cifras a 600 mg/dl o menos para prevenir pancreatitis (Brunzell, 1995). Los individuos con formas más leves de hipertrigliceridemia, como las que se encuentran en sujetos con hiperlipemia familiar combinada, disbetalipoproteinemias y otras formas de hipertrigliceridemia leve han de tratarse al principio con reducción de peso, incremento de la actividad física, eliminación de fármacos que generan lesión si es posible, restricción del consumo de alcohol y una dieta con bajo contenido de grasa. Aún así, una dieta de este tipo casi siempre está constituida por alto contenido de carbohidratos que, como se describió, incrementará la producción de lipoproteínas de muy baja densidad en hígado, al menos de manera transitoria. Dado que este efecto parece ser temporal en muchos individuos, la mayoría de los expertos sigue recomendando dietas con bajo contenido de grasa, con vigilancia de los valores de lípidos. Como quiera que sea, este tema es controvertido entre algunos expertos. Los medicamentos de la clase fibrato, como gemfibrozil, se utilizan con frecuencia para disminuir concentraciones moderadamente altas de triglicéridos (lipoproteínas de muy baja densidad). Los pacientes tratados con fibratos a menudo muestran un incremento relacionado de lipoproteínas de baja densidad, lo cual quizá requiera emplear un segundo fármaco para disminuirlas. Dado que esos individuos casi siempre portan cifras bajas de lipoproteína de alta densidad-colesterol, se ha utilizado ácido nicotínico tanto para disminuir las concentraciones de lipoproteínas de muy baja densidad como para aumentar las de las de alta densidad. En una minoría de los enfermos, dicha estrategia de tratamiento es muy eficaz. En la actualidad, muchos expertos utilizan una estatina como el tratamiento primario en sujetos con hiperlipemia familiar combinada. En esas personas, la estatina disminuye de manera moderada las cifras de lipoproteínas de muy baja densidad sin causar un incremento concomitante de las de lipoproteínas de baja densidad. Además, las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad pueden aumentar hasta 10% o más. En algunos pacientes, la combinación de gemfibrozil y estatina ha resultado útil, aunque incrementa el riesgo de miositis.

FARMACOS USADOS PARA DISMINUIR LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE LIPOPROTEINAS

Inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa

La creación de inhibidores competitivos específicos de esta última enzima, que cataliza el paso limitador de la tasa en la biosíntesis de colesterol, marcó un avance sensacional en la habilidad para disminuir con eficacia las cifras de lipoproteína de baja densidad-colesterol. En la actualidad, se dispone de cuatro inhibidores de ese tipo en Estados Unidos. Como clase, estos medicamentos se han convertido en el modo de tratamiento primario en la mayoría de los pacientes con concentraciones altas de lipoproteínas de baja densidad. Como se describió, el estudio Escandinavo 4S recién concluido, mostró de manera concluyente su eficacia para reducir las cifras plasmáticas de lipoproteínas de baja densidad y, así, disminuir la mortalidad tanto coronaria como total. Su uso difundido no sólo depende de su notoria eficacia, sino también de su ausencia evidente de efectos adversos. Por ejemplo en el estudio Escandinavo 4S, en el cual 2 222 personas tomaron sinvastatina (grupo ciego) durante una vigilancia promedio de más de cinco años, sólo 6% de los sujetos suspendió el fármaco, y esto fue igual a la tasa de discontinuación en el grupo con placebo.

Historia. La mevastatina (llamada originalmente compactina) fue el primer inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa descrito. Fue aislado a partir de cultivos de especies de *Penicillium* por Endo y colaboradores (1976), y después se demostró que es un inhibidor competitivo de dicha enzima (Brown y col., 1978). Más tarde fue aislado en cultivos de *Aspergillus* un análogo relacionado desde el punto de vista estructural, que sólo difirió por la presencia de un grupo metilo, la lovastatina (denominada inicialmente mevinolin). Después de estudio intensivo, la Food and Drug Administration aprobó este compuesto para usarlo en Estados Unidos en 1987 (Alberts y col., 1989). Desde entonces, se han ideado y aprobado para utilizarlas en Estados Unidos, dos formas de esos compuestos con modificaciones químicas (sinvastatina y pravastatina) y, en fecha más reciente, una forma sintética (fluvastatina). Otros se encuentran en investigación o ya están en pruebas clínicas.

Propiedades químicas. En la figura 36-4 se muestran las fórmulas estructurales de las cuatro estatinas disponibles, así como el compuesto aislado originalmente, *mevastatina*. La actividad catalítica de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa se muestra en la parte inferior de la figura 36-4 para efectuar la comparación del análogo estructural con el sustrato HMA CoA. Todas las estructuras de inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa derivados de productos microbianos contienen un anillo hexahidronaftaleno. La *lovastatina* difiere de la *mevastatina* por la adición de un grupo metilo en el carbono 3. Hay dos cadenas laterales principales. Una de éstas es un metilburato éster (*lovastatina* y *pravastatina*) o un éster dimetilbutirato (*sinvastatina*).

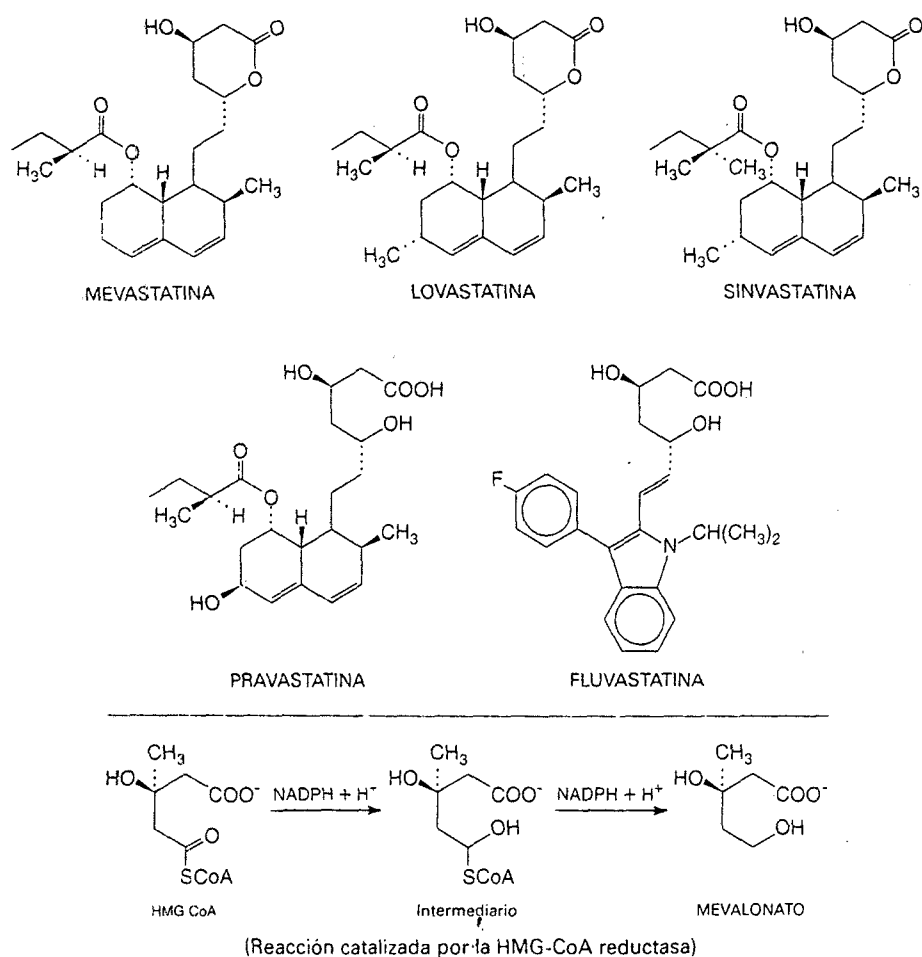


Fig. 36-4. Estructuras químicas de los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa.

La otra cadena lateral importante contiene un ácido hidroxi que puede formar un análogo de seis miembros del intermediario en la reacción de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa (fig. 36-4).

Como resultado, esos fármacos son inhibidores reversibles y competitivos del sustrato natural de la enzima, 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA. Sus constantes inhibitorias se hallan dentro del límite de 1 nM, que es tres órdenes de magnitud más baja que la constante de disociación de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA. La lovastatina y la simvastatina se administran en la forma de lactona. Después de la absorción, el anillo lactona se abre en el hígado mediante hidrólisis química o enzimática, y se genera el ácido hidroxi activo. La pravastatina se proporciona como un ácido, y en consecuencia está en la forma activa. La fluvastatina, que se administra como sal sodio, es una sustancia por completo sintético que contiene un indol con un metil éster y una cadena lateral fluorofenil con un ácido heptenoico que forma un análogo estructural del intermediario 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA.

Mecanismo de acción. Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa bloquean la síntesis de colesterol en hígado al inhibir de manera competitiva la actividad de dicha enzima. La síntesis de colesterol queda bloqueada en los fibroblastos en cultivo tratados con una estatina, pero la cantidad absoluta de 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa aumenta considerablemen-

te. Esto se debe al incremento de la transcripción y de la traducción de mRNA, así como al decremento de la desintegración de proteína (Brown y col., 1978). Como consecuencia, la síntesis de colesterol se restituye a lo normal, incluso en presencia de concentraciones importantes del inhibidor. Sobreviene un incremento similar en hígados de animales tratados con esos medicamentos. El efecto neto sería restituir el equilibrio de colesterol hacia las cifras de inicio. Como quiera que sea, in vivo, los mecanismos compensatorios quizá son incompletos. Varios estudios han indicado una tasa disminuida de biosíntesis de colesterol en seres humanos tratados con una estatina. En estudios expresos de equilibrio de esterol, se encontraron decrementos de la síntesis corporal total de colesterol de menos de 20% (Grundey y Bilheimer, 1984). Las mediciones de los cambios de los esteroides precursores en plasma (que se correlacionan con las tasas de síntesis de colesterol) indican un grado más amplio de supresión (Reihner y col., 1990a). Incluso si la síntesis hepática de colesterol declina de manera considerable, es posible que los tejidos linfáticos incrementen su tasa de síntesis en compensación (puesto que las concentraciones periféricas de esos medicamentos son muy bajas), lo que conduce en general a decrementos clínicamente modestos de la síntesis corporal total de colesterol. De cualquier modo, ha de ocurrir un decremento de algún esterol intracelular crítico en el hepatocito, el sitio primario de acción de esos medicamentos, y esto incrementa la expresión de receptores de lipo-

proteínas de baja densidad hepáticos, expectativa satisfecha con claridad en estudios de células en cultivo y en animales (Brown y Goldstein, 1986). Para determinar el efecto de una estatina en seres humanos, se obtuvieron biopsias hepáticas a partir de sujetos en quienes se efectuó colecistectomía y que habían recibido tratamiento previo con pravastatina; la actividad de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa aumentó 12 veces (determinado en una evaluación *in vitro*), y la expresión de receptores de lipoproteínas de baja densidad fue de 180% de la observada en hígados de individuos no expuestos a pravastatina (Reihner y col., 1990b). La región promotora de los genes que codifican para el receptor de lipoproteínas de baja densidad, la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa, y la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA sintasa, tiene elementos de respuesta al esteroide (ERE), de modo que la transcripción de esos genes se inhibe cuando se acumulan esteroides específicos en las células; un decremento del contenido de esteroide elimina esa represión, y quizás explica el incremento tanto de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa como del número de receptores de lipoproteínas de baja densidad después de tratamiento con inhibidores de dicha enzima. El incremento de la síntesis de esta última después de aplicar terapéutica con estatina constituye un efecto secundario indeseable del fármaco en términos de eficacia a largo plazo, tema que se analiza de nuevo con respecto a cada medicamento terapéutico.

Se predeciría que el incremento del número de receptores de lipoproteínas de baja densidad hepáticos aumentará la depuración de partículas circulantes que contienen apoB-100. En algunos enfermos se han observado tasas aumentadas de depuración de dichas lipoproteínas (Bilheimer y col., 1983). Esos estudios de cinética pueden complicarse por el hecho de que, en ellos, se aíslan lipoproteínas de baja densidad autólogas, se marcan con compuestos radiactivos y se vuelven a inyectar en el paciente. Dado que la composición de las lipoproteínas de baja densidad cambia con el tratamiento, de modo que la unión a receptores hepáticos de las mismas está disminuida, la medición de la depuración con lipoproteínas de baja densidad aisladas a partir de los sujetos tratados probablemente subestima la expresión aumentada de receptores hepáticos de estas últimas inducida por las estatinas (véase Berglund y col., 1989). Tal vez la prueba más potente de que la inducción de los receptores de lipoproteínas de baja densidad hepáticos es el origen de la disminución de las cifras de dichas lipoproteínas, es la observación de que las estatinas no disminuyen las concentraciones de estas últimas en sujetos con hipercolesterolemia familiar homocigótica, negativos para receptores de lipoproteínas de baja densidad. No obstante, después de trasplante de un hígado normal en esos individuos, las cifras de lipoproteínas de baja densidad disminuyen de modo notorio, y la administración de una estatina genera más disminución de dichas lipoproteínas (Bilheimer y col., 1984). Los receptores de lipoproteínas de baja densidad hepáticos aumentados también pueden incrementar la eliminación directa de lipoproteínas de densidad intermedia e incluso de escasas lipoproteínas de muy baja densidad, lo cual elimina precursores de lipoproteínas de baja densidad y así reduce más las concentraciones de estas últimas. El tratamiento con estatina cambia la composición de lipoproteínas de muy baja densidad; esto origina un incremento independiente de la eliminación directa de estas últimas del plasma, lo cual contribuye más al decremento de la producción de lipoproteínas de baja densidad (Berglund y col., 1994). En algunos sujetos también hay inhibición de la síntesis

hepática de apoB-100 como resultado del bloqueo de la biosíntesis de colesterol que conduciría a reducción de la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad y decremento subsecuente de la producción de las de baja densidad (Ginsberg y col., 1987). En realidad, las estatinas disminuyen las cifras de lipoproteínas de muy baja densidad en la mayoría de los sujetos, y con frecuencia las aminoran hasta 25%, quizá no sólo debido a decremento de la producción de dichas lipoproteínas, sino también como resultado del incremento de la eliminación hepática.

En resumen, los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa alcanzan eficacia clínica mediante diversos efectos, entre ellos principalmente inhibición de la biosíntesis hepática de colesterol, agotamiento de los fondos comunes intracelulares críticos de esteroides, y aumento de la transcripción de receptores de lipoproteínas de baja densidad que conducen a incremento de la eliminación de esas lipoproteínas y precursores de las mismas en plasma. También puede haber producción disminuida de lipoproteínas de muy baja densidad, con alteración paralela de la composición de estas últimas, de modo que aumenta la eliminación de las mismas del plasma. Después de que se logran los decrementos iniciales de las cifras de lipoproteína de baja densidad-colesterol, las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad disminuidas se conservan en estado estable mediante mecanismos compensadores de incremento (relativo) de la síntesis de colesterol debido a inducción de las cifras de 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa.

Efectos sobre las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas. Todos las estatinas son bastante eficaces para reducir las cifras de lipoproteínas de baja densidad. Como clase, esos medicamentos disminuirán las concentraciones de lipoproteína de baja densidad-colesterol de 25 a 45%, de una manera dependiente de la dosis (revisada en Grundy, 1991; Illingworth y Tobert, 1994). En la terapéutica con lovastatina, se observan decrementos característicos de 20 a 40% con dosificaciones de 10 a 80 mg/día. Hay diferencias de la potencia hipolipémica entre los compuestos disponibles. La sinvastatina parece ser dos veces más eficaz que la lovastatina y, a dosis de 40 mg/día, la sinvastatina puede ser un poco más eficaz que 80 mg de lovastatina. La pravastatina es igual de eficaz que la lovastatina a dosis más bajas (*p. ej.*, a 10 y 20 mg/día), pero no a las más altas. La fluvastatina es la más nueva de esos fármacos, y se dispone de menos datos comparativos con respecto a la misma. Sin embargo, la fluvastatina parece tener alrededor de 50% de la potencia clínica de la lovastatina. Los datos disponibles pueden resumirse como sigue: para alcanzar disminución de lipoproteína de baja densidad-colesterol de 25% o menos, se requerirían los fármacos y las dosis que siguen: 5 mg de sinvastatina, 10 a 20 mg de lovastatina o pravastatina, y 20 a 40 mg de fluvastatina. Para disminuir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad de 35% o más: 20 a 40 mg de sinvastatina u 80 mg de lovastatina. Las dosis recomendadas máximas de pravastatina y fluvastatina, 40 mg/día, casi nunca alcanzarían este objetivo.

La reducción de lipoproteína de baja densidad-colesterol se debe de manera primaria a decremento del número de partículas de esas lipoproteínas, aunque también hay disminución leve del contenido de colesterol de la partícula de lipoproteínas de baja densidad, y un pequeño decremento de lipoproteína de muy baja densidad-colesterol, quizá debido a secreción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad alteradas. También declinan las concentraciones de triglicéridos (de 10 a 30%), lo cual mani-

fiesta el decremento de las cifras de lipoproteínas de muy baja densidad. Tiene gran importancia que las concentraciones de lipoproteína de alta densidad-colesterol aumentan de manera característica de 8 a 10%. Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa no parecen disminuir las cifras de Lp(a). Al parecer esos fármacos son igual de eficaces para disminuir las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad en una amplia variedad de pacientes, incluso enfermos con hipercolesteremia familiar heterocigótica, hipercolesteremia poligénica, u otras formas de hipercolesteremia, e individuos con cifras bajas de lipoproteínas de alta densidad. También funcionan en personas con diabetes y en aquellas con síndrome nefrótico.

Tratamiento coadyuvante. En sujetos que toman una estatina, la adición de una resina secuestradora de bilis puede producir un decremento adicional de 20 a 25% de las cifras de lipoproteína de baja densidad-colesterol (Illingworth y Bacon, 1989; Witztum, 1989a), en tanto la adición de ácido nicotínico puede generar otro decremento de 15 a 20% (Malloy y col., 1987; Illingworth y col., 1981). Las combinaciones de una estatina más un secuestrador de ácidos biliares, más ácido nicotínico quizá origine decrementos de las cifras de lipoproteínas de baja densidad de hasta 70% (Malloy y col., 1987).

Absorción, destino y eliminación. La absorción y el metabolismo de la lovastatina y la sinvastatina son similares (apéndice II). En animales se absorben aproximadamente 30% de una dosis oral de lovastatina y 85% de una de sinvastatina; es probable que ocurra un grado similar de absorción en seres humanos. Con ambos compuestos, hay extensa extracción de primer paso por el hígado; menos de 5% de una dosis oral alcanza la circulación como fármaco activo o metabolitos. Tanto la lovastatina como la sinvastatina se administran en la forma de lactona, y deben convertirse en el ácido β -hidroxi. Más de 95% de ambos compuestos y sus ácidos β -hidroxi respectivos, están unidos a proteínas plasmáticas. Después de una dosis por vía oral, se observa a concentraciones plasmáticas máximas en dos a cuatro horas con la lovastatina, y en una a dos horas con la sinvastatina. Ambos medicamentos se eliminan principalmente por medio del hígado, y menos de 13% de sus metabolitos se excreta en orina.

La pravastatina se administra en su forma activa como una sal sódica. Se absorbe aproximadamente 34% de una dosis por vía oral, y hay extensa extracción hepática de primer paso. Alrededor de 50% del fármaco circulante está unido a proteínas. El hígado es la principal vía de excreción, pero 20 a 40% de una dosis se elimina por orina. La fluvastatina también se proporciona por vía oral en su forma activa. La absorción es casi completa, y la extracción hepática es extensa. Más de 98% del fármaco circulante está unido a proteína. Después de una dosis por vía oral, las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen alrededor de 0.6 h. El hígado constituye la principal vía de eliminación; menos de 5% del fármaco o sus metabolitos se excreta en orina, y más de 90% en heces.

Efectos adversos e interacciones farmacológicas. Como grupo, las estatinas parecen tener un registro sobresaliente de aceptación por parte de los enfermos, y seguridad. Hasta la fecha, no parece haber diferencias importantes en cuanto a efectos adversos entre las distintas estatinas. Los efectos adversos de mayor importancia comprenden incrementos de las transaminasas he-

páticas en plasma y miopatía. Con todos los compuestos hay incidencia baja de transaminasas altas. Es posible que se encuentre un incremento en relación con ingestión de alcohol en sujetos seleccionados. En un estudio extendido acerca de lovastatina en más de 8 000 pacientes, la incidencia del incremento de transaminasas (tres veces lo normal) fue de 0.1% en personas que recibían 20 mg/día (similar al placebo), y de 1.5% en aquellas que consumían dosis máximas de 80 mg/día (Bradford y col., 1991). Aun cuando la prevalencia de aumentos leves de la actividad de creatinfosfocinasa (CPK) puede ser de 5 a 10%, la miositis es infrecuente. En el estudio EXCEL (Bradford y col., 1991), únicamente apareció miositis manifiesta (dolor muscular más aumentos de PCK mayores de 10 veces lo normal) en 0.1% de los pacientes. En el estudio Escandinavo 4S (1994), de 2 222 sujetos que tomaban sinvastatina, sólo 6% presentó cifras altas de CPK, y sólo apareció miopatía en un individuo. La incidencia de esta última después de tratamiento con sinvastatina, relacionada con rabdomiólisis e incluso insuficiencia renal, aumenta en sujetos que toman ácido nicotínico o fibratos, y posiblemente en quienes consumen eritromicina. En general, no se recomiendan esas combinaciones. Empero, los médicos experimentados en el empleo de esos compuestos suelen utilizar una estatina en combinación con fibrato o ácido nicotínico en sujetos con cifras muy altas de lipoproteínas de baja densidad, o en aquellos con hiperlipemia familiar combinada. Se vigila a los pacientes con sumo cuidado por medio de mediciones de CPK; se suspenden los fármacos si ocurren síntomas musculares en relación con actividad alta de CPK. Hay un incremento decidido de la miositis e incluso rabdomiólisis manifiesta en sujetos que toman al mismo tiempo ciclosporina. Con todo, estos fármacos pueden usarse juntos si se reduce la dosis de estatina (10 a 20 mg/día) para lovastatina o pravastatina (5 a 10 mg/día para la sinvastatina).

En estudios en perros, las estatinas a dosis altas causaron cataratas. Aun así, el estudio cuidadoso ha probado que esto no ocurre en seres humanos. La lovastatina y la sinvastatina potencian el efecto de los anticoagulantes tipo cumarina, aunque se desconoce el mecanismo de tal efecto. Illingworth y Tobert han revisado la toxicidad potencial del sistema nervioso central (1994). Debido a la mayor hidrofobicidad de la lovastatina y la sinvastatina, se ha sugerido que éstos compuestos pueden tener mayor penetración en el sistema nervioso central que la pravastatina, la cual es más hidrófila. De cualquier modo, la medición directa de estos compuestos en líquido cefalorraquídeo no mostró concentraciones inhibitorias de cualesquiera de dichos fármacos; las cifras muy bajas en el sistema nervioso central quizá se deben a las fracciones unidas a proteína altas de lovastatina y sinvastatina, y a la hidrofobicidad de pravastatina. Aun cuando informes iniciales basados en patrones de sueño autoinformados sugirieron incidencia más alta de alteraciones del sueño con el uso de los compuestos más lipófilos, estudios doble ciego, controlados con placebo, no han apoyado tales informes.

Cabe recalcar que esos compuestos quizá causen peligro para el feto si se administran en embarazadas. Sólo se proporcionarán a mujeres con potencial de procreación si tienen pocas probabilidades de quedar embarazadas, y únicamente en situaciones de hipercolesteremia extrema que no desaparece con otros medicamentos.

Aplicaciones terapéuticas. La lovastatina (MEVACOR) está disponible para administración por vía oral. La dosi-

ficación se inicia a 10 o 20 mg/día con los alimentos; se incrementa a intervalos de seis a ocho semanas hasta una dosis máxima de 80 mg/día. La lovastatina es un poco más eficaz cuando se administra en dosis divididas, pero una dosis única con la comida vespertina es casi igual de eficaz, quizá debido a la tasa aumentada de síntesis de colesterol que ocurre por la noche. La lovastatina puede proporcionarse junto con un secuestrador de ácidos biliares, pero quizá deba evitarse suministrar de manera concomitante para aumentar al máximo la absorción de lovastatina.

La *sinvastatina* (ZOCOR) está disponible para consumir por vía oral y se toma una vez al día al acostarse. La dosificación inicial es de 5 a 10 mg/día, con un máximo de 40 mg/día. Se desconoce el efecto de la colestiramina, una resina secuestradora de ácidos biliares (véase más adelante) sobre la absorción de sinvastatina. Sin embargo, dado que las resinas secuestradoras de bilis siempre deben administrarse en el transcurso de media hora después de una comida, es poco probable que interfieran en la absorción de sinvastatina tomada al acostarse.

La *pravastatina* (PRAVACHOL) se surte para tomarse por vía oral; al igual que la sinvastatina, se consume como una dosis única al acostarse. La dosis inicial es de 10 a 20 mg/día, con un máximo de 40 mg/día. La pravastatina no ha de administrarse junto con un secuestrador de ácidos biliares.

La *fluvastatina* (LESCOL) está disponible para consumo oral y se administra también como una dosis única al acostarse. La dosis inicial es de 20 mg/día, y la máxima, de 40 mg/día. Dividir la dosis de 40 mg en dos dosis diarias puede mejorar un poco la disminución de las lipoproteínas de baja densidad. La fluvastatina ha de proporcionarse al menos cuatro horas después de un secuestrador de bilis, puesto que la absorción puede disminuir hasta 50% si esos medicamentos se toman a la vez.

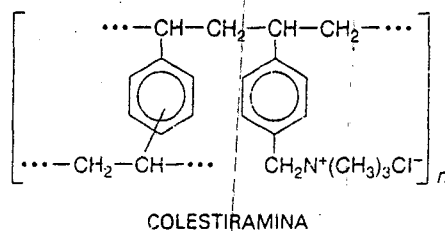
La elección inicial de qué estatina usar depende del grado deseado de disminución del colesterol. Para lograr un decremento de 25% o menos, utilícese cualquiera de los compuestos, y el costo relativo puede dictar la elección. Para obtener disminución mayor de las lipoproteínas de baja densidad, sobre todo en sujetos con hipercolesteremia familiar, por lo general se requieren dosis más altas de lovastatina o sinvastatina. Los fármacos más nuevos que se encuentran en investigación pueden resultar aún más eficaces y serían una consideración en esos individuos. Antes de iniciar el tratamiento, ha de obtenerse una cuantificación basal de la actividad de CPK y un panel de pruebas de función hepática, y los análisis de las transaminasas hepáticas se repetirán a intervalos de dos a tres meses durante los primeros seis meses de tratamiento, y a intervalos de seis meses después de eso. Los análisis de CPK (cuando se obtienen) no se repiten de manera sistemática después de tres meses de terapéutica, a menos que se administren al mismo tiempo fármacos que se sabe incrementan el riesgo de miopatía. Cuando se suministra de modo concurrente gemfibrozil o ácido nicotínico, algunos médicos recomiendan

cuantificar los valores de CPK a intervalos de dos a tres meses durante el periodo inicial cuando se están ajustando las dosificaciones, y a intervalos de tres a cuatro meses después de que se ha establecido el régimen deseado.

Resinas de unión a ácidos biliares

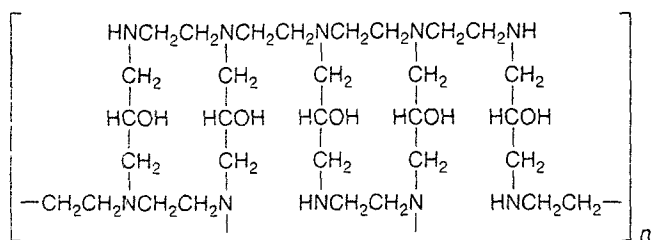
Originalmente se idearon para controlar el prurito en pacientes con hepatopatía obstructiva. En tanto aún se utilizan para este propósito y para tratar personas que han sido objeto de colecistectomía, se emplean principalmente para disminuir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad en sujetos con hipercolesteremia. Dado que no son medicamentos sistémicos, en principio son los compuestos más seguros disponibles. En particular son apropiados para pacientes jóvenes, como adultos jóvenes con hipercolesteremia familiar. También se utilizan con frecuencia como tratamiento coadyuvante con otros medicamentos como estatinas o ácido nicotínico. En tanto la seguridad y ausencia de efectos adversos graves constituyen su principal atractivo, los efectos secundarios gastrointestinales molestos limitan su uso difundido. La disminución de lipoproteína de baja densidad-colesterol con secuestradores de ácidos biliares puede ser bastante eficaz. La colestiramina fue el compuesto que se utilizó en el Lipid Research Clinics Program Primary Prevention Trial (1984a, 1984b). En dicho estudio, 3 806 varones saludables con hipercolesteremia quedaron asignados al azar a placebo o resina colestiramina. Después de un promedio de 7.4 años, hubo decremento de 20% de las concentraciones de lipoproteína de baja densidad-colesterol en los sujetos que recibieron la resina, lo cual significó una reducción 13% mayor en el grupo con tratamiento que en aquel que recibió placebo. El decremento de lipoproteína de baja densidad-colesterol en el grupo con tratamiento se relacionó con disminución de 24% de las muertes por infarto de miocardio, y de 19% de los infartos no letales (Lipid Research Clinics Program, 1984a, 1984b).

Propiedades químicas. Hay dos secuestradores de ácidos biliares disponibles en el comercio, colestiramina y clorhidrato de colestipol. Ambas son resinas de intercambio aniónico. La colestiramina es una resina de intercambio de aniones básicos, cuyos sitios se forman a partir de grupos trimetilbenzilamonio en un copolímero grande de estireno y divinilbenceno. Su estructura es como sigue:



La resina colestiramina es insoluble en agua, pero muy higroscópica.

El colestipol es un copolímero de dietilentriamina y 1-cloro-2,3-epoxipropano. Es una resina hidrosoluble y, también, es en extremo higroscópica. Su estructura es como sigue:



COLESTIPOL

Mecanismo de acción. En situaciones normales, hasta 97% de los ácidos biliares se resorbe hacia la circulación enterohepática, y sólo un porcentaje pequeño se excreta en heces. Las resinas de intercambio de aniones intercambian ion cloro por ácidos biliares con carga negativa. Puesto que las resinas no se absorben, el efecto neto favorece la excreción de ácidos biliares. La inhibición del regreso de estos últimos hacia hígado da como resultado incremento de la conversión de colesterol en ácidos biliares. Probablemente también hay un decremento leve de la resorción de esterol debido a pérdida de ácidos biliares. La pérdida de estos últimos, así como de esteroides neutros genera un incremento compensatorio del número de receptores de lipoproteínas de baja densidad hepáticos, e inducción de la actividad de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa (Brown y Goldstein, 1986; Reihner y col., 1990a). De este modo, el contenido de colesterol en los hepatocitos se restituye tanto por aumento de la captación de lipoproteínas de baja densidad plasmáticas mediada por el incremento de la expresión de receptores de dichas lipoproteínas (Shepherd y col., 1980; Young y col., 1989) como por aumento de la biosíntesis de colesterol endógeno. Esto origina tanto decremento de las cifras plasmática de lipoproteínas de baja densidad como restitución de la producción de ácidos biliares. Sin embargo, la biosíntesis aumentada de colesterol anula en parte el potencial para disminuir las concentraciones de esas lipoproteínas. En consecuencia, cuando se agrega un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa, hay más reducción de las cifras de colesterol intracelular (o al menos de un fondo común metabólico crítico), un incremento adicional de la expresión de receptores de lipoproteínas de baja densidad, y un decremento aditivo de las concentraciones plasmáticas de lipoproteína de baja densidad-colesterol. La observación de que los sequestradores de ácidos biliares no disminuyen el colesterol en sujetos con hipercolesteremia familiar homocigótica proporciona la prueba más fuerte de que el mecanismo de los efectos terapéuticos de esos compuestos es aumentar la expresión de receptores de lipoproteínas de baja densidad hepáticos.

La inhibición del regreso de ácidos biliares al hígado incrementa tanto la biosíntesis de colesterol como de la síntesis de triglicéridos (Nestel y Grundy, 1976), que a su vez favorece el incremento de la producción de lipoproteínas de muy baja densidad, y un aumento transitorio de las concentraciones de las mismas en sujetos tratados con una resina (Witztum y col., 1976).

Empero, en la mayoría de los sujetos hay un incremento compensatorio de la eliminación de lipoproteínas de muy baja densidad, quizá mediado por aumento de los receptores de lipoproteínas de baja densidad hepáticos, de modo que hay poco cambio neto de las cifras de lipoproteínas de muy baja densidad a pesar del incremento del recambio de estas últimas (Angelin y col., 1990). La eliminación aumentada de lipoproteínas de muy baja densidad conduce a decremento de la producción de lipoproteínas de baja densidad, lo cual contribuye a la reducción de las mismas. Con todo, en algunos enfermos, en particular aquéllos con hipertrigliceridemia o disbetalipoproteinemia preexistente, ocurre hipertrigliceridemia persistente (incremento de las lipoproteínas de muy baja densidad).

Efectos sobre las concentraciones de lipoproteína. Los sequestradores de ácidos biliares disminuyen las cifras de lipoproteína de baja densidad-colesterol hacia 10 a 35%, de una manera dependiente de la dosis. La reducción de las lipoproteínas de baja densidad ocurre en el transcurso de la primera semana de tratamiento; se observa un efecto casi máximo en el transcurso de dos semanas. Las concentraciones plasmáticas de triglicéridos aumentan de manera moderada en todos los pacientes en el transcurso de los primeros días o semanas de tratamiento, y después vuelven a la basal. Aun así, en sujetos con hipertrigliceridemia preexistente, se observa incremento persistente de las cifras de lipoproteínas de muy baja densidad. En la mayoría de las personas, hay aumento moderado de las concentraciones de lipoproteína de alta densidad-colesterol (~5%). En pacientes que están tomando una resina, la adición de una estatina producirá disminución adicional de 20 a 25% de los valores de lipoproteína de baja densidad-colesterol (Kane y col., 1981; Illingworth y col., 1981). La combinación de una resina más ácido nicotínico disminuye la lipoproteína de baja densidad-colesterol hacia 40 a 55%.

Efectos adversos e interacciones farmacológicas. Dado que estos medicamentos no se absorben, no hay efectos adversos sistémicos graves. Pueden sobrevenir incrementos menores de la fosfatasa alcalina hepática plasmática y, menos a menudo, de las transaminasas pero por lo general son transitorios. En infrecuentes circunstancias, se ha informado acidosis hiperclorémica. En ocasiones, quizá aparezca hipertrigliceridemia notoria, como se describió. Hasta hace poco, las resinas sólo han estado disponibles en forma de polvo; dado que en esencia son insolubles, se mezclan en un líquido y se toman como una lechada. Muchos individuos consideran que esto es sensible de objeciones y describen las preparaciones como de calidad arenosa. La disponibilidad reciente de una de esas preparaciones en forma de tableta puede ayudar a eliminar estas molestias.

Los efectos colaterales que limitan su uso más a menudo son los que se relacionan con meteorismo, molestias abdominales y estreñimiento. Los primeros dos síntomas por lo general desaparecen de manera gradual con el uso continuo, pero a veces persiste el estreñimiento. Se ha informado impacción fecal.

Como resinas de intercambio de aniones, esos compuestos pueden unirse a cualesquier compuestos con carga negativa que encuentran. Se ha informado que las resinas disminuyen la absorción de tiroxina, glucósidos digitálicos, anticoagulantes, algunas tiazidas, propranolol, tetraciclina y furosemida, así como