



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**DESARROLLO DE COMPRIMIDOS DE**  
**EZETIMIBA CON OTRAS ESTATINAS**

Autor: ANDREA SÁNCHEZ RODRÍGUEZ

Fecha: JUNIO 2019

Tutor: SANTIAGO TORRADO DURÁN

# ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN .....	3
OBJETIVO.....	5
MATERIAL Y MÉTODOS .....	5
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	5
1. EZETIMIBA .....	5
1.1. NANOEMULSIÓN Y SURFACTANTES.....	6
1.2. NANOPARTÍCULA.....	8
1.3. DISPERSIÓN SÓLIDA.....	9
2. ESTATINAS .....	10
2.1. NANOEMULSIÓN .....	11
2.2. NANOPARTÍCULA.....	13
2.3. DISPERSIÓN SÓLIDA.....	14
3. EZETIMIBA/ATORVASTATINA .....	16
3.1. NANOSUSPENSIÓN.....	17
3.2. DISPERSIÓN SÓLIDA.....	17
CONCLUSIÓN .....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19

## **RESUMEN**

La ezetimiba y las estatinas son fármacos utilizados para disminuir los niveles de colesterol y triglicéridos y aumentar los niveles de HDL en aquellas personas que presentan hiperlipemia. La ezetimiba, por un lado, actúa inhibiendo la absorción del colesterol y los fitoesteroles exógenos, y, por otro lado, la atorvastatina inhibe la formación del colesterol de forma endógena. Tanto la ezetimiba como la atorvastatina son fármacos de clase II, esto quiere decir que son pocos solubles en agua, tienen un bajo perfil de disolución y una baja biodisponibilidad oral. Por ello, se van a estudiar distintos recursos tecnológicos como las nano o microemulsiones, las nanopartículas y las dispersiones sólidas. En este estudio se demuestra que los recursos tecnológicos van a mejorar significativamente la farmacocinética ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , AUC) y la farmacodinamia (niveles de LDL, HDL, TG y colesterol total) de estos fármacos. Por último, se estudia la eficacia de la asociación de ezetimiba y atorvastatina en aquellas personas que padecen hiperlipemia y los distintos recursos tecnológicos para mejorar la velocidad de disolución y la farmacodinamia de la asociación.

## **INTRODUCCIÓN**

La hiperlipemia es una alteración del metabolismo de las grasas que se produce por la presencia de altas cantidades de lípidos en sangre. Los tipos de lípidos a evaluar son el colesterol, lipoproteínas y triglicéridos.

La hiperlipemia engloba a las hipertrigliceridemias (aumento de la concentración de triglicéridos), hipercolesterolemias (aumento de la concentración de colesterol y lipoproteínas) e hiperlipemias mixtas en las que está aumentado tanto el colesterol como los triglicéridos.

El colesterol es una molécula que se encuentra dentro de nuestro organismo y es necesario tanto para originar como para mantener las células, así como para producir algunas hormonas. Los niveles normales de colesterol y de triglicéridos se encuentran por debajo a los 200 mg/dl. Cuando se superan estos niveles, las grasas tienden a depositarse en el interior de las arterias, esto hace que el flujo de sangre sea menor y, por lo tanto, el suministro de oxígeno al corazón, cerebro y otras partes de su cuerpo sea también menor. Como consecuencia, se desencadenen enfermedades cardiacas y accidentes cerebro-vasculares. Además, también se puede desencadenar arteriosclerosis y un aumento de la presión sanguínea (hipertensión arterial).<sup>1</sup>

Hay que tener en cuenta que existen dos tipos de hiperlipemias: hiperlipemia primaria, que se produce por una alteración propia del metabolismo de las grasas, e hiperlipemia secundaria, cuando se origina como consecuencia de otra enfermedad o por el consumo de determinados medicamentos.

La hiperlipemia primaria se transmite de forma hereditaria. A este tipo de hiperlipemia pertenece la hipercolesterolemia familiar, la hipertrigliceridemia familiar y la hiperlipemia familiar combinada.

Los factores de riesgo para una hiperlipidemia son mayores si existen antecedentes familiares de cardiopatías coronarias, accidentes cerebro-vasculares u otras enfermedades relacionadas con el colesterol; si hay una ausencia de ejercicio físico o si se fuma y/o consume altos niveles de alcohol. Además, la edad o la menopausia temprana, en la mujer, también predisponen a padecer estos problemas.<sup>2</sup>

Entre el 50% y 69% de los españoles tiene hipercolesterolemia y en su mayoría no están bien controlados, según la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria. Sin embargo, en los últimos años se ha observado que el colesterol afecta cada vez a más niños y adolescentes en nuestro país. De hecho, según datos de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, España es el país con mayor porcentaje de niños obesos: un 16% de los menores entre 6 y 12 años.<sup>2</sup>

Se puede controlar esta enfermedad con ejercicio físico y con una dieta y peso adecuado. Pero si estas medidas no son suficientes, habría que añadir fármacos.

Los fármacos que vamos a estudiar van a ser la ezetimiba y estatinas, en concreto, la atorvastatina cálcica.

Por un lado, la ezetimiba (EZE) forma parte de una nueva familia de compuestos hipolipemiantes que inhiben selectivamente la absorción intestinal del colesterol biliar y el colesterol de la dieta, así como los fitosteroles sin afectar a la absorción de las vitaminas liposolubles, triglicéridos o ácidos biliares.<sup>3</sup>

Pertenece a moléculas de clase II según BCS (sistema de clasificación biofarmacéutica). Es una molécula altamente hidrofóbica y debido a este carácter hidrofóbico, la ezetimiba presenta un bajo perfil de disolución y una disponibilidad muy variable.

Por otro lado, la atorvastatina cálcica (ATV) se administra para el tratamiento de la hipercolesterolemia mediante la inhibición de la síntesis de colesterol a nivel hepático. También es útil para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares y para la reducción del riesgo de infarto de miocardio.

Es un inhibidor reversible, selectivo y competitivo de la 3-hidroxi-3metil-glutaril-coenzima A reductasa (HMG-coA reductasa); esta es una enzima limitante, responsable de la conversión de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A a mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el colesterol. Por tanto, se inhibe la síntesis de colesterol en el hígado y se reduce las concentraciones plasmáticas del colesterol. En respuesta a esta reducción, aumenta el número de receptores para la lipoproteína de baja densidad (LDL) en la superficie celular e incrementa la absorción y el catabolismo de las LDL.<sup>4</sup>

La atorvastatina, al igual que la ezetimiba, pertenece a la clase II según BCS. Los productos comerciales de ATV sufren una baja biodisponibilidad oral, esto se debe a una baja solubilidad acuosa, al aclaramiento presistémico en la mucosa intestinal y/o al efecto de primer paso hepático.

En cuanto al uso de las asociaciones, no se recomienda asociar estatinas, por ejemplo, atorvastatina y simvastatina, ya que ambos actúan al mismo nivel hepático y no se observa una mayor reducción de la hiperlipemia. En cambio, si se observa una mayor reducción de la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia cuando se asocia, por ejemplo, ezetimiba con estatinas ya que actúan a distintos niveles sistémicos (intestino e hígado).

## **OBJETIVO**

El objetivo de este trabajo es la investigación del comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de la ezetimiba, atorvastatina y su asociación, así como el estudio de los distintos recursos tecnológicos para mejorar ese comportamiento. Y observar la disminución de los efectos adversos en estas asociaciones.

Los recursos tecnológicos que se van a estudiar son:

1. Nano o microemulsiones.
2. Nanopartículas.
3. Surfactantes.
4. Dispersiones sólidas (DSs).

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en artículos científicos. Para la selección de los artículos se ha realizado una lectura del “Abstract” de las distintas publicaciones, eligiendo los más apropiados para este trabajo.

También, se ha realizado una búsqueda en la base de datos CIMA de la AEMPS, con el fin de buscar los excipientes de cada medicamento, las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas y su correspondiente fecha de validez.

Como motores de búsqueda, se ha consultado en PubMed® y Google Académico® utilizando las siguientes palabras clave: “ezetimibe”, “atorvastatin”, “P-glycoprotein”, “hypolipidemic”, “surfactants”, “solid dispersions”, “nanoemulsion”, “nanocrystal”.

Se indicará la fecha de consulta en el caso de acceder a información online.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **1. EZETIMIBA**

La ezetimiba es una molécula activa por vía oral. Su diana molecular es el transportador de colesterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroles.<sup>5</sup> Este se localiza en las microvellosidades del intestino delgado por lo que inhibe la absorción de colesterol en el intestino y el paso de este al hígado.

En cuanto a la farmacocinética de esta molécula, una vez disuelta, la ezetimiba se absorbe rápidamente después de la administración oral y se conjuga con la UDP-glucuroniltransferasa (UGT), tanto en el intestino delgado como en el hígado, y se forma ezetimiba-glucurónido. La ezetimiba-glucurónido se encuentra en el plasma en un 80-90% mientras que la ezetimiba sola se encuentra en un 10-20%. El metabolito glucuronido de ezetimiba es más efectivo en la inhibición del transporte de colesterol que la ezetimiba sola.<sup>6</sup>

La ezetimiba presenta una moderada variabilidad en la farmacocinética con un coeficiente de variación del 34 al 43% y del 32 al 37% para la  $C_{max}$  y AUC respectivamente<sup>3</sup>. En cuanto al  $T_{max}$ , es de 2,5 horas aproximadamente.

Además, existen unas moléculas de glicoproteína-P (gp-P) que se encuentran en el borde del cepillo intestinal y el flujo de salida que genera la gp-P causa la salida de la ezetimiba sola y del metabolito glucurónico disminuyendo su acción.

En cuanto a las marcas comerciales que existen de ezetimiba son varias. La forma farmacéutica en la que se encuentra la ezetimiba es en comprimido y la dosis es de 10 mg de ezetimiba.

La marca comercial más antigua que existe es Ezetrol®, la patente, esta fue autorizada el 28/04/2003. Y seguidamente, aparece el Absorcol® el 06/05/2003. Ambos presentan los mismos excipientes, laurilsulfato sódico, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona y lactosa monohidrato, y tienen el mismo periodo de validez, 3 años.

Posteriormente, a partir del año 2013, se han fabricado genéricos de distintos laboratorios como cinfa, sandoz, almus, alter, apotex, etc. Todos ellos presentan como surfactante, al igual que la patente, el laurilsulfato sódico; como lubricante, el estearato de magnesio; como disgregante, la croscarmelosa sódica y como diluyente, la celulosa microcristalina. Estos presentan un periodo de validez de 30 meses.

Con el fin de mejorar las características farmacocinéticas, se estudian varios recursos tecnológicos: nanoemulsiones, surfactantes, nanopartículas y dispersiones sólidas.

### 1.1. NANOEMULSIÓN Y SURFACTANTES

La nanoemulsión es un buen candidato para el suministro oral de fármacos poco solubles en agua debido a la mejora en la solubilización de estos fármacos. Los sistemas basados en incrementar la absorción en el tracto intestinal conducen a perfiles de concentración de fármaco en plasma más reproducibles y una mayor biodisponibilidad. Estos sistemas también ayudan en la absorción de fármacos debido a la fluidez de la membrana y los cambios de permeabilidad posteriores inducidos por el surfactante.<sup>6</sup>

En un estudio, se comparó una nanoemulsión CF1 (ezetimibe, Cremophor EL y Transcutol® P) con el fármaco en suspensión y en comprimidos<sup>6</sup>. Cuando se compararon estas formas farmacéuticas se observaron diferencias en el  $T_{max}$ . En los sistemas heterogéneos como las nanoemulsiones, al presentar altas cantidades de surfactantes y cosurfactantes permitieron obtener menores valores de  $T_{max}$  (1 hora), mientras que el fármaco en suspensión o en forma farmacéutica de comprimidos, sin surfactantes, presentaron mayores retrasos en su  $T_{max}$  con valores de 2 horas y 2,5 horas respectivamente<sup>6</sup>. La disminución de  $T_{max}$  observada en el caso de la nanoemulsión se debe a que, en estos sistemas farmacéuticos, el fármaco se encuentra en forma solubilizada en el tracto gastrointestinal. Al ser la velocidad de disolución la etapa limitante en la velocidad de absorción, se alcanzan las concentraciones máximas a tiempos menores.

En el caso de la suspensión, el fármaco está suspendido en forma de partículas finas y necesita una disolución en los fluidos GI para poder ser absorbido, mientras que, en el caso de los comprimidos, el fármaco no se absorbe hasta que se disgrega en finas partículas y después se disuelven, retrasando los valores de  $T_{max}$ .

Estos estudios, nos confirman que la disminución del tamaño de partícula de la ezetimiba favorece la presencia de una mayor superficie de disolución disminuyendo los valores de  $T_{max}$  frente a los sistemas en suspensión y de estos frente a los comprimidos.<sup>6</sup>

También, vemos diferencias en la  $C_{max}$  y en el AUC. En las nanoemulsiones la  $C_{max}$  fue de  $78,91 \pm 6,65$  ng/ml mientras que el fármaco en suspensión o en comprimidos, sin surfactantes, presentó valores de  $C_{max}$  de  $47,42 \pm 5,28$  ng/ml y  $43,74 \pm 2,59$  ng/ml respectivamente. Esto significa que las concentraciones máximas que se alcanzan en el organismo son superiores cuando el fármaco se administra en forma de nanoemulsión. Con respecto a la  $AUC_{0 \rightarrow 12h}$ , los valores de nanoemulsión, del fármaco en suspensión y el fármaco en forma de comprimidos es de  $1073,44 \pm 83,72$  ngh/ml,  $293,64 \pm 65,79$  ngh/ml y  $222,01 \pm 42,48$  ngh/ml respectivamente. En ambos casos, se puede evaluar que los valores de la nanoemulsión son significativamente elevados tanto en el  $C_{max}$  como en el  $AUC_{0 \rightarrow 12h}$  cuando lo comparamos con el fármaco en suspensión y en comprimidos.

Sin embargo, cuando se compara el MRT (tiempo medio de residencia) de las tres formas no hay diferencia estadísticamente significativa. Esto es porque el MRT es una propiedad intrínseca del fármaco y no cambia si el fármaco se encuentra en diferentes formulaciones.<sup>6</sup>

Por otra parte, los surfactantes no iónicos como el cremophor EL y el Tween 80 pueden ser excipientes farmacéuticos útiles para inhibir la función de la gp-P y, por tanto, aumentar la absorción intestinal del fármaco. Mediante el empleo de surfactantes no iónicos, como el Tween 80, se logró mejorar la velocidad de disolución de la ezetimiba incrementando su absorción. Pero existe la posibilidad de sustituir el Tween 80 por otros tensoactivos, como el cremophor EL, que se caracteriza por presentar una acción más potente en la inhibición de la gp-P, manteniendo perfiles de velocidad de disolución similares a los obtenidos cuando se emplea el Tween 80 como surfactante.

La biodisponibilidad relativa del fármaco en una nanoemulsión PF1<sup>3</sup> (Capryol 90, Tween 20, PEG 40, agua bidestilada y ezetimiba) con respecto a la suspensión del fármaco se encontró que era del 323,02%, mientras que con respecto a los comprimidos comercializados se encontró que era del 477,09%. Esta biodisponibilidad aumentada del fármaco se puede deber al aumento de la solubilidad y a la rápida dispersión del fármaco en el tracto gastrointestinal gracias a la presencia tanto de los surfactantes y cosurfactantes como por la forma farmacéutica en la que se encuentra el fármaco.

En cuanto a la eficacia de la nanoemulsión CF1, el valor del colesterol total en el grupo administrado con la formulación CF1 fue de 110 mg/dl mientras que los niveles de CT con la suspensión pura de ezetimiba es de 130 mg/dl. Los valores de HDL, tanto con la formulación CF1 como con la suspensión pura del fármaco, fueron de 30 mg/dl, aproximadamente (ver Tabla 1).

Solo se observa un cambio significativo para los valores de CT ya que la fórmula CF1 es altamente significativa ( $p < 0,001$ ) con respecto al grupo administrado con la suspensión pura del fármaco.

	NANOEMULSION CF1	SUSPENSION PURA
<b>COLESTEROL TOTAL</b>	110 mg/dl	130 mg/dl
<b>HDL</b>	30 mg/dl	30 mg/dl

**Tabla 1.** Efecacia de la nanoemulsion CF1 en comparación con la suspensión pura.

## 1.2 NANOPARTÍCULA

El beneficio de formular los fármacos poco solubles en agua como nanocristales es la mejora de la solubilidad, la disolución y la biodisponibilidad oral<sup>7</sup>. Los nanocristales son nanopartículas libres de portadores de encapsulación y son conocidos por su sencillez en la fabricación. Debido a que el fármaco se encuentra en una nano dimensión, se puede usar una concentración más baja y se puede administrar por todas las vías.

La forma farmacéutica de nanocristales se obtiene usando surfactantes y cosurfactantes y dispersando de forma simple el fármaco en medios acuosos o nanoacuoso.

La formación de nanocristales es uno de los sistemas más importantes en la administración de fármacos coloidales. Actualmente, hay seis productos con forma farmacéutica de nanocristales con licencia y con aprobación regulatoria en el mercado, de los cuales cinco de ellos son formas de dosificación oral.<sup>8</sup>

En un estudio en que se elaboraron nanocristales de ezetimiba<sup>8</sup>, se estudió el efecto de dos estabilizantes: ácido ascórbico glucósido y alfa-tocoferol polietilenglicol succinato. El alfa-tocoferol polietilenglicol succinato (TPGS) es un surfactante no iónico que ha sido aprobado como un excipiente seguro por USFDA. No presenta interacciones con medicamentos. Además, tiene actividad inhibitoria de la P-gp, y se ha utilizado ampliamente para impedir la salida de los fármacos debido a la acción inhibitoria de la P-gp.

Este estudio presenta dos formulaciones, una formulación F3 que contiene 1% w/v de ezetimiba y 1% w/v de ácido ascórbico glucósido, y una formulación F8 que cuenta con 1% w/v de ezetimiba, 1% w/v de alfa-tocoferol polietilenglicol succinato y 0,1% w/v de lauril sulfato sódico. Se observó que la formulación F8 es mejor que F3 ya que F8 presenta un DE<sub>60</sub> (eficiencia de disolución) de  $83,03 \pm 1,27$  % y F3 un  $69,38 \pm 1,34$  % de DE<sub>60</sub>. Además, el t<sub>80%</sub> es de  $14,29 \pm 2,66$  minutos y  $36,73 \pm 1,73$  minutos, respectivamente. La diferencia en estos resultados se produce porque la formulación F8 presenta un surfactante (lauril sulfato sódico) y como estabilizante el TPGS.

El TPGS se ha considerado el inhibidor más potente de P-gp. Por ello, el suministro del fármaco en forma solubilizada aumentó el área interfacial disponible para la absorción intestinal y gracias a la presencia del surfactante se mejoró la humectación. El aumento de la velocidad de disolución y la mayor captación celular de la ezetimiba se debió a la inhibición del flujo de salida de la P-gp. Todo ello contribuyó al beneficio del rendimiento farmacodinámico de F8.

La actuación *in vivo* de la formulación F3 y la formulación F8 con respecto al porcentaje de reducción del colesterol y LDL fue drásticamente significativo comparado con la ezetimiba pura. A los 28 días de estudio, el nivel de colesterol total (CH) disminuyó un 50% con la formula F8, un 40% con F3 y 20% con la ezetimiba pura; los niveles de HDL incrementaron un 20% con F8, un 15% con F3 y un 10% con la ezetimiba pura. Los niveles de TG y LDL disminuyeron un 30% y 80%, respectivamente, con la formula F8, un 25% y un 60%, respectivamente, con F3, y un 20% y un 50%, respectivamente, con la ezetimiba pura. Esto se debe a que el fármaco cuando se encuentra en las formulaciones como nanopartícula presenta una mayor solubilidad y, por tanto, una mayor absorción del fármaco.



### 1.3 DISPERSIÓN SÓLIDA

Uno de los métodos para incrementar el área de superficie y reducir la cristalinidad del fármaco es usando la dispersión sólida. Para ello, se realiza una dispersión sólida de fármacos hidrófobos en un polímero hidrosoluble.

El polímero soluble disuelve el fármaco insoluble y lo expone al medio de disolución como partículas finas<sup>9</sup>, reduciendo así el tamaño de partícula del fármaco y aumentando la superficie del área para aumentar la solubilidad.

Para evaluar la farmacocinética, un estudio usó la hidroxipropilcelulosa (HPC).<sup>9</sup> La HPC se usa comúnmente como portador en las dispersiones sólidas. Es un polímero no iónico el cual es soluble en solventes orgánicos y agua. Esta se obtiene mediante la reacción de celulosa alcalina con óxido de propileno en una cadena de glucosa anhidra a través de la elevación de la temperatura y de la presión.

En dicho estudio, se observó que la concentración total en plasma de la ezetimiba en dispersión sólida binaria (ezetimiba: HPC 1:10) y ternaria (ezetimiba: HPC: Tween 80 1:10:0.1) fue significativamente superior respecto a la ezetimiba en polvo.

La  $C_{max}$  en la dispersión sólida binaria fue de  $0,53 \pm 0,12 \mu\text{g/ml}$ , en las dispersiones sólidas ternarias fue de  $0,86 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$  y en la ezetimiba en polvo fue de  $0,30 \pm 0,26 \mu\text{g/ml}$ . Por tanto, la  $C_{max}$  fue mayor en las dispersiones sólidas binarias y ternarias que en la ezetimiba en polvo, existiendo diferencia significativa entre ambas dispersiones. Un resultado similar se obtuvo con la  $AUC_{0-24h}$  ya que la  $AUC_{0-24h}$  de la ezetimiba en dispersión binaria fue de  $4,91 \pm 0,50 \text{ h}\mu\text{g/ml}$ , en la dispersión ternaria  $5,44 \pm 0,21 \text{ h}\mu\text{g/ml}$  y en la ezetimiba fue de  $3,14 \pm 0,69 \text{ h}\mu\text{g/ml}$ . Pero en este caso, solo fue significativo entre la ezetimiba y ambas dispersiones, no existiendo diferencias significativas entre las dos dispersiones sólidas.

Con la vida media, la  $K_e$  y  $T_{max}$  no hay diferencia significativa. Esto quiere decir que la dispersión sólida binaria y ternaria podría mejorar en gran medida la biodisponibilidad oral. El aumento de la biodisponibilidad oral en fármacos poco solubles en agua suele ser directamente proporcional al incremento de la solubilidad. Esa mejora de la biodisponibilidad oral se debe posiblemente a la presencia de la naturaleza amorfa del fármaco ya que permite una mayor absorción del fármaco.

En cuanto a la eficacia de la dispersión sólida, se analizó un estudio en el que usaban polivinilpirrolidona K30 (PVP K30) para la preparación de la SD.<sup>10</sup> Los resultados se compararon con el grupo control hiperlipémico (CH) al que le habían administrado una dieta alta en grasas durante ocho semanas.

Los niveles de CT y LDL para el grupo CH fueron de  $342,25 \pm 11,43 \text{ mg/dl}$  y  $304,15 \pm 14,10 \text{ mg/dl}$ , respectivamente. Al comparar con los niveles de una mezcla física de ezetimiba (EZMP) y con la dispersión sólida (EZDS) vemos que los niveles de CT y LDL para la ETMP fueron de  $148,17 \pm 18,56 \text{ mg/dl}$  y  $107,70 \pm 15,27 \text{ mg/dl}$ , respectivamente; y los niveles de CT y LDL para a EZDS fueron de  $100 \pm 11,47 \text{ mg/dl}$  y  $52,84 \pm 12,83 \text{ mg/dl}$  (Tabla 2).

El tratamiento con MP y DS de ezetimiba (EZMP y EZDS) mostró una disminución notable en el nivel sérico de CT y LDL en comparación con el grupo de CH ( $p < 0,0001$ ). Sin embargo, la EZDS fue más efectiva que la EZMP para reducir los niveles séricos de CT y LDL ( $p < 0,05$ ).

En cuanto a los niveles de HDL, los del grupo CH fueron de  $27,75 \pm 2,25$  mg/dl con el tratamiento de MP y DS fueron de  $29 \pm 4,35$  mg/dl y  $35,40 \pm 3,47$  mg/dl, respectivamente. Según estos resultados, se ve que con la MP no hay un aumento notable mientras que con la DS sí, pero estos datos no son significativos ( $p > 0,05$ ). (Ver Tabla 2).

	CH	EZMP	EZDS
CT	$342,25 \pm 11,43$ mg/dl	$148,17 \pm 18,56$ mg/dl	$27,75 \pm 2,25$ mg/dl
LDL	$304,15 \pm 14,10$ mg/dl	$107,70 \pm 15,27$ mg/dl	$29 \pm 4,35$ mg/dl
HDL	$100 \pm 11,47$ mg/dl	$52,84 \pm 12,83$ mg/dl	$35,40 \pm 3,47$ mg/dl

**Tabla 2.** Comparación de la eficacia de la mezcla física con la dispersión sólida.

## 2. ESTATINAS

Las estatinas son moléculas inactivas por vía oral. Tras la ingestión, se hidroliza en el hígado a su forma activa inhibiendo a la HMG-coA reductasa (3-hidroxi-3metil-glutaril-coenzima A reductasa). La HMG-coA reductasa es la enzima que regula la síntesis de colesterol en el hígado y otros tejidos. Las estatinas se unen de manera reversible a la enzima, con lo cual disminuyen la síntesis y la concentración intracelular de colesterol. Como consecuencia de esta disminución, el hígado comienza a producir una mayor cantidad de receptores de LDL aumentando la captación de LDL.

Existen diferentes tipos de estatinas, cada una presenta una potencia distinta. En este trabajo, nos centramos en la atorvastatina.

La atorvastatina pertenece a moléculas de clase II según BCS debido a la baja solubilidad acuosa y a la baja biodisponibilidad. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina es de aproximadamente un 12% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente un 30%.<sup>4</sup>

La baja biodisponibilidad se debe a que el perfil de disolución de la atorvastatina en el fluido biológico del tracto intestinal es bajo y este el paso limitante de la velocidad de absorción. Por otro lado, la baja disponibilidad sistémica se atribuye a un aclaramiento pre-sistémico en la mucosa gastrointestinal y/o al efecto del primer paso hepático. La atorvastatina se une a las proteínas plasmáticas en  $\geq 98\%$ .

Una vez absorbida, la atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 a sus derivados orto- y parahidroxilados y a distintos productos de la beta-oxidación. Estos productos son posteriormente metabolizados mediante glucuronidación. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa circulante se atribuye a los metabolitos activos.<sup>4</sup>

Las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) se alcanzan al cabo de 1 a 2 horas.

Lograr los efectos terapéuticos es posible si administramos una mayor dosis de fármaco, pero dan lugar a efectos adversos indeseables relacionados con la dosis. Principalmente, la miotoxicidad y la hepatotoxicidad se observan como efectos secundarios adversos, que se manifiestan como miopatía, rabdomiolosis, cardiomiopatía, sensibilidad muscular, miositis, pruebas de función hepática elevada e histopatología desordenada del hígado tratado.<sup>11</sup>

A pesar del riesgo clínico, las estatinas que reducen el colesterol no solo se asocian con un menor riesgo de eventos cardiovasculares, sino que también se asocian con una serie de “efectos pleiotrópicos” que incluyen acciones antiinflamatorias, antioxidantes, inmunomoduladoras y antitrombóticas.<sup>12</sup>

Las marcas comerciales de atorvastatinas son varias. La forma farmacéutica en la se presenta es en comprimidos recubiertos con película y presenta varias dosis: 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 60mg y 80mg.

La patente es el Cardyl®, autorizado el 01/10/1997, con una dosis de 10 mg de atorvastatina cálcica trihidrato. Posteriormente, Cardyl 20 mg y Cardyl 40 mg (14/11/2000). Y, más tarde, en el 2002 se autorizó Cardyl 80 mg. Todos presentan los mismos excipientes en el núcleo: el polisorbato 80 como surfactante, el estearato de magnesio como lubricante, la croscarmelosa sódica como disgregante, como diluyente la celulosa microcristalina y la hidroxipropilcelulosa como gelificante o estabilizante. Mientras que los excipientes del recubrimiento de la película son: hipromelosa, simeticona, estearatos emulgentes, espesantes y ácido benzoico, sórbico y sulfúrico.

En 1997, se comercializó la segunda marca que fue Prevencor®. Al igual, que Cardyl, la primera dosis que sale es la de 10 mg, después la de 20 y 40 mg y, por último, la de 80 mg. Todas las dosis, presentan los mismos excipientes que la patente.

En 2008, aparece Thervan® con dosis de 10, 20 y 40 mg. Estos presentan como excipientes del núcleo los mismos que el Cardyl pero añaden un antioxidante que es el BHA (butilhidroxianisol). El recubrimiento solo presenta tres excipientes: hipromelosa, dióxido de titanio y triacetato de glicerol. Esta marca, solo presentan 21 meses de validez en comparación de los 3 años que presentan las anteriores marcas.

A partir de ese año empezaron a aparecer los genéricos de pensa, alter, apotex, davur, etc. Los primeros que salieron presentaban los mismos excipientes que Thervan con el mismo periodo de validez. Sin embargo, posteriormente los comprimidos presentaban el surfactante y el antioxidante en la película en lugar del núcleo, y con una validez de 24 meses.

En los últimos años han aparecido nuevas dosis de atorvastatina de 30 y 60 mg. Los laboratorios que presentan estas dosis son 3: Qualigen, Stadagen y Aurobindo.

Se van a estudiar técnicas para mejorar la solubilidad y velocidad de disolución de la ATV. Además, es importante mejorar la eficacia, reducir los costes de producción y minimizar su toxicidad.

## 2.1. NANOEMULSIÓN

Como se ha mencionado, la disolución en el fluido biológico del tracto gastrointestinal del fármaco es el paso limitante en la velocidad de absorción y, por consiguiente, en la eficacia terapéutica. Los sistemas SNEDDS (sistema de administración de drogas auto nanoemulsificante), se considera uno de los sistemas de administración de fármacos utilizados para mejorar la velocidad de disolución y, por tanto, la biodisponibilidad de los fármacos poco solubles en agua.

SNEDDS es una mezcla isotrópica y termodinámica estable de fármaco, aceite, surfactante y cosurfactante.<sup>13</sup> Se forma una nanoemulsión de aceite en agua cuando se produce una agitación suave gracias a la motilidad gástrica. Como resultado de la auto-nanoemulsificación en el fluido biológico, el fármaco se va a encontrar en pequeñas gotas lo que favorece una mayor disolución.

En un estudio basado en SNEDDS<sup>13</sup>, se analizó la farmacocinética. Se comparó la ATV-SNEDDS con una suspensión de ATV en carboximetilcelulosa. La  $C_{max}$  de ATV-SNEDDS fue de  $17,34 \pm 1,06 \mu\text{g/ml}$ , aproximadamente 1,71 veces mayor que la suspensión de ATV ( $10,13 \pm 0,89 \mu\text{g/ml}$ ). El tiempo para alcanzar la concentración máxima ( $T_{max}$ ) para la suspensión de ATV y TV-SNEDDS fue de  $2,38 \pm 0,36$  y  $1,23 \pm 0,15$  h, respectivamente. El área bajo la curva ( $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ) de ATV-SNEDDS fue de  $158,68 \pm 19,73 \mu\text{gh/ml}$  y de ATV en suspensión fue de  $371,32 \pm 35,92 \mu\text{gh/ml}$ ; siendo aproximadamente 2,34 veces mayor para la ATV-SNEDDS en comparación con la suspensión de ATV. Finalmente, la vida media de eliminación para ATV-SNEDDS y ATV en suspensión fue de  $34,61 \pm 2,06$  y  $16,45 \pm 3,12$  h, respectivamente.

Todos estos datos son estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ) por lo tanto la formulación de ATV en SNEDDS presenta una mejor farmacocinética que la ATV en una suspensión de carboximetilcelulosa. Por ello, se observa que SNEDDS ofrece una mayor biodisponibilidad, debido a la reducción del tamaño de partícula y a la posterior disolución completa del fármaco.

En cuanto a la eficacia de este estudio, se compararon ratas con una dieta alta en grasa y fructosa (HFD) con ratas a las que se le administra como tratamiento ATV-SNEDDS y ATV en suspensión.

Los niveles de CT en ratas con HFD fueron de 100 mg/dl mientras que con ATV en suspensión y ATV-SNEDDS fueron de 60 mg/dl y 50 mg/dl, respectivamente. Los niveles de TG en ratas con HFD, con ATV en suspensión y con ATV-SNEDDS fueron de 180, 130 y 80 mg/dl respectivamente.

Por otro lado, los niveles de LDL en ratas con HFD fueron de casi 90 mg/dl mientras que con el tratamiento de ATV en suspensión y con ATV-SNEDDS fueron de 50 mg/dl y 15 mg/dl. Los niveles de HDL en ratas con HFD y con el tratamiento de ATV en suspensión fueron de 30 mg/dl, aproximadamente, en ambos casos. Mientras que con el tratamiento de ATV-SNEDDS los niveles de HDL aumentaron hasta los 45 mg/dl (ver Tabla 3).

Por tanto, con ATV-SNEDDS los niveles de CT, TG y LDL se redujeron 0,51, 0,43 y 0,17 veces, respectivamente, en comparación con los animales alimentados con dieta alta en grasa y fructosa mientras que los niveles de HDL aumentaron 1,43 veces.

Con ATV en suspensión, los niveles de CT, TG y LDL se redujeron ligeramente mientras que los niveles de HDL incrementaron ligeramente. Esto supone que exista una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) entre ATV-SNEDDS y la suspensión de ATV.

	HFD	ATV suspensión	ATV-SNEDDS
<b>CT</b>	100 mg/dl	60 mg/dl	50 mg/dl
<b>TG</b>	180 mg/dl	130 mg/dl	80 mg/dl
<b>LDL</b>	90 mg/dl	50 mg/dl	15 mg/dl
<b>HDL</b>	30 mg/dl	30 mg/dl	45 mg/dl

**Tabla 3.** Eficacia del tratamiento con ATV en suspensión y con ATV-SNEDDS.

## 2.2. NANOPARTÍCULA

Para superar las limitaciones que presenta la ATV, se estudia el método de las nanopartículas. Es un sistema prometedor porque mejora la solubilidad y biodisponibilidad oral ya que se produce una modificación física del fármaco, es decir, una reducción del tamaño de partícula y una conversión al estado amorfo.

En un estudio<sup>11</sup>, se analizaron nanopartículas lipídicas solidas (NLS), nanocristales y nanopartículas poliméricas como nanoesponjas.

Las NLS son portadores de fármacos que contienen lípidos biocompatibles, biodegradables y estabilizados por surfactantes. Debido a la propiedad de reparto del fármaco entre la fase lipídica y la fase tensioactiva acuosa, la liberación del fármaco se puede modular en NLS y ayudar a mejorar la solubilidad y la biodisponibilidad del fármaco cuando se absorbe sistémicamente.<sup>11</sup> Por otro lado, los nanocristales (ATV-NC) facilitan el aumento del área de superficie de las partículas del fármaco, mejorando la solubilidad y la biodisponibilidad. Por último, las nanoesponjas (ATV-NS) son estructuras beta-ciclodextrinas que proporcionan una alta velocidad de disolución, estabilidad y solubilidad.

Se compararon todas las nanopartículas (NP) con la ATV pura y la formulación comercializada.

Por un lado, se observó que los niveles plasmáticos de todas las nanopartículas (NP) fueron más elevados con respecto a la ATV pura y a la formulación comercializada de ATV. Las NP permanecieron en la sangre durante un período de tiempo prolongado con una vida media de 45,93 h, mientras que la vida media de ATV-NC y ATV-NS fue de 17,93 h y 36,58 h, respectivamente, en comparación con la droga pura y comercializada con 12,36 h y 14,67 h, respectivamente.

Por otro lado, el  $T_{max}$  de ATV-NLS, ATV-NC y ATV-NS fue de 12h, 4h y 18h, respectivamente, siendo notablemente más alto que los valores del fármaco puro y de la formulación de ATV que es de 2h. Con los valores de AUC observamos el aumento de la biodisponibilidad de las nanopartículas. El  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$  fue de  $1662,28 \pm 101,78$  ngh/ml y  $4142,42 \pm 150,08$  ngh/ml para el fármaco puro y la formula comercial, respetivamente.

Mientras que, el  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$  para ATV-NLS fue de  $15075,7 \pm 178,54$  ngh/ml, para ATV-NC fue de  $6588,8 \pm 200,96$  ngh/ml y para ATV-NS es de  $22563,5 \pm 1000,59$  ngh/ml. Por tanto, la biodisponibilidad relativa de ATV-NLS incremento cuatro y nueve veces en relación con la formula comercializada y el fármaco puro, respectivamente. Y la ATV-NC se incrementó en 1,5 veces y 4 veces con respecto al producto comercializado y el fármaco puro, respectivamente. Por otro lado, la biodisponibilidad relativa de ATV-NS se incrementó en 5,4 veces y 14 veces con respecto al producto comercializado y al fármaco puro, respectivamente.

Estos datos farmacocinéticos de vida media,  $T_{max}$  y AUC en ATV-NLS, ATV-NC y ATV-NS son estadísticamente significativos ( $p < 0,01$ ). Como se observa, la disponibilidad de ATV en el caso de ATV-NS fue la más alta en comparación con las otras NP, pero todas las nanopartículas mostraron una mayor biodisponibilidad en comparación con el fármaco puro y la formulación comercializada.

En cuanto a la eficacia de estas formulaciones, se compararon los niveles de CT, TG, LDL y HDL del grupo de control hiperlipidemico (CH) con los niveles que se obtienen cuando se

admisnitran las distintas formulaciones y el producto comercializado (ver Tabla 4). Para el grupo CH los niveles de CT, TG, LDL y HDL fueron  $201,33 \pm 7,88$  mg/dl,  $175,98 \pm 10,72$  mg/dl,  $88,22 \pm 7,89$  mg/dl y  $10,55 \pm 8,73$  mg/dl, respectivamente. En el producto comercializado, los niveles fueron  $125,44 \pm 4,25$  mg/dl,  $70,99 \pm 9,22$  mg/dl,  $42,55 \pm 10,89$  mg/dl y  $21,29 \pm 9,58$  mg/dl, respectivamente.

Los niveles de CT, TG, LDL y HDL de ATV-NLS fueron de  $65,25 \pm 5,89$  mg/dl,  $38,99 \pm 8,89$  mg/dl,  $18,76 \pm 9,21$  mg/dl y  $38,55 \pm 5,68$  mg/dl, respectivamente. Se observó que cuando se admisnitaban las NLS la reducción en el perfil de lípidos era de casi 4 veces cuando se comparaba con CH y que los niveles de HDL aumentaron 3 veces.

Por otro lado, se vio el comportamiento de ATV-NC donde los niveles de los niveles de CT, TG, LDL y HDL fueron de  $81,29 \pm 9,58$  mg/dl,  $70,58 \pm 5,23$  mg/dl,  $35,44 \pm 8,54$  mg/dl y  $21,58 \pm 6,55$  mg / dl, respectivamente. Esto significó la reducción en los niveles de CT, TG y LDL de aproximadamente 2,5 veces.

En el grupo tratado con ATV-NS, los niveles de CT, TG, LDL y HDL fueron  $51,23 \pm 6,25$  mg/dl,  $42,75 \pm 5,58$  mg/dl,  $9,23 \pm 5,21$  mg/dl y  $45,32 \pm 10,89$  mg/dl, respectivamente. Estos valores indicaron que hubo una disminución significativa de 3,9, 4,1 y 9,5 veces en los niveles de CT, TG y LDL en comparación con el grupo de CH, mientras que hubo un aumento de 4,28 veces en los niveles de HDL en comparación con el grupo de CH ( $p < 0,05$ ).

	CH	ATV-NLS	ATV-NC	ATV-NS	ATV comercial
<b>CT</b>	$201,33 \pm 7,88$ mg/dl	$65,25 \pm 5,89$ mg/dl	$81,29 \pm 9,58$ mg/dl	$51,23 \pm 6,25$ mg/dl	$125,44 \pm 4,25$ mg/dl
<b>TG</b>	$175,98 \pm 10,72$ mg/dl	$38,99 \pm 8,89$ mg/dl	$70,58 \pm 5,23$ mg/dl	$42,75 \pm 5,58$ mg/dl	$70,99 \pm 9,22$ mg/dl
<b>LDL</b>	$88,22 \pm 7,89$ mg/dl	$18,76 \pm 9,21$ mg/dl	$35,44 \pm 8,54$ mg/dl	$9,23 \pm 5,21$ mg/dl	$42,55 \pm 10,89$ mg/dl
<b>HDL</b>	$10,55 \pm 8,73$ mg/dl	$38,55 \pm 5,68$ mg/dl	$21,58 \pm 6,55$ mg/dl	$45,32 \pm 10,89$ mg/dl	$21,29 \pm 9,58$ mg/dl

**Tabla 4.** Comparación de la eficacia de ATV en las distintas formulaciones y el producto comercializado.

Esto indicó que ATV-NS es el mejor nanosistema formulado, ya que proporciona los niveles más bajos de LDL y CT y los niveles más altos de HDL. Por tanto, las nanoesponjas son una buena opción para la administración de la atorvastatina.

### 2.3. DISPERSIÓN SÓLIDA

La característica más importante de la tecnología de dispersión sólida es que el fármaco está muy disperso en los excipientes adecuados.<sup>14</sup> Con esta tecnología, también se amplía la superficie de las partículas del fármaco lo que conlleva una mejora en la liberación del fármaco. Además, la presencia de surfactantes, como el Poloxamer 188 (P188), garantiza la alta dispersión del fármaco y previene de forma eficaz la agregación de la ATV.

El Poloxamer 188 (P188) es un tipo de surfactante no iónico aprobado por la FDA, comúnmente usado con medicamentos insolubles como solubilizante y surfactante, basado en una alta carga de medicamento, bajo punto de fusión, hidrofiliidad y seguridad.<sup>14</sup>

La dispersión sólida se hizo mediante el método convencional de evaporación de solvente con P188 como vehículo. Este método tiene la ventaja de un bajo coste, operando y reproduciéndose convenientemente.

En este estudio<sup>14</sup>, cuando se comparó con Lipitor (atorvastatina comercializada), la  $C_{max}$  fue de  $338,74 \pm 80,38$  ng/ml mientras que en la ATV-DS fue de  $972,2 \pm 174,5$  ng/ml. El  $T_{max}$  fue de  $0,65 \pm 0,224$  y  $0,567 \pm 0,181$  h para Lipitor y ATV-DS, respectivamente.

Como se observa, la  $C_{max}$  fue significativamente superior ( $p < 0,05$ ) en la DS, aumentando casi 2,87 veces con respecto a Lipitor, y se alcanzándose a un tiempo menor.

La hidrofiliidad de ATV aumenta con la técnica de dispersión sólida, es decir, tiene mayor facilidad para difundir a los hepáticos donde se produce el metabolismo del fármaco a través del citocromo P450. Por ello, la vida media de la dispersión sólida ( $1,14 \pm 0,17$ h) es menor que en Lipitor ( $2,99 \pm 2,38$ h).

La biodisponibilidad, como ya se ha mencionado, se mide a través de la AUC, y se encontró que la  $AUC_{0-8}$  para la dispersión sólida ( $919,0 \pm 315,1$  ngh/ml) representa una mejoría superior que la de Lipitor de  $534,5 \pm 278,3$  ngh/ml. Esto significa que la  $AUC_{0-8}$  para la dispersión sólida era casi 1,71 veces en comparación con Lipitor.

Según estos resultados, la dispersión sólida podría aplicarse como una formulación eficaz para aumentar la biodisponibilidad oral de ATV.

En cuanto a la eficacia de la dispersión sólida, se analizó un estudio en el que usaban polivinilpirrolidona K30 (PVP K30) para la preparación de la SD.<sup>15</sup> Los resultados compararon la eficacia del tratamiento de atorvastatina en una mezcla física (ATVMP) con la atorvastatina en una dispersión sólida (ATVDS) a partir de ratas que presentan hiperlipemia (CH). (Tabla 5).

Los niveles de CT en CH fueron de  $342,25 \pm 11,43$  mg/dl. Al tratarlos con ATVMP los niveles de CT se redujeron hasta  $181,8 \pm 6,79$  mg/dl y con ATVDS a  $147,5 \pm 7,72$  mg/dl. Mientras que los niveles de LDL en CH fueron de  $304,15 \pm 14,10$  mg/dl y cuando se administró el tratamiento con ATVMP y ATVDS los niveles de LDL fueron de  $151,76 \pm 5,89$  y  $111,5 \pm 4,80$  mg/dl, respectivamente. Por lo tanto, el tratamiento con PM y SD de ATV (ATVMP y ATVDS) produjo una disminución notable en el nivel sérico de CT y LDL en comparación con el grupo de CH ( $p < 0,001$ ). Pero como se observa, el tratamiento con ATDS fue más efectivo que con ATVMP para reducir los niveles séricos de CT y LDL ( $p < 0,01$ ).

En cuanto a los niveles de HDL, en las ratas con hiperlipemia (CH) los niveles de HDL fueron de  $27,75 \pm 2,25$  mg/dl mientras que con ATVMP fueron de  $24 \pm 4,35$  mg/dl y con ATVDS fueron de  $29,25 \pm 3,47$  mg/dl. Según estos resultados, los niveles de HDL con MP no aumentan, pero sí con la DS. Sin embargo, este aumento no es estadísticamente significativo ( $p > 0,05$ ).

	CH	ATVMP	ATVDS
CT	$342,25 \pm 11,43$ mg/dl	$181,8 \pm 6,79$ mg/dl	$147,5 \pm 7,72$ mg/dl
LDL	$304,15 \pm 14,10$ mg/dl	$151,76 \pm 5,89$ mg/dl	$111,5 \pm 4,80$ mg/dl
HDL	$27,75 \pm 2,25$ mg/dl	$24 \pm 4,35$ mg/dl	$29,25 \pm 3,47$ mg/dl

**Tabla 5.** Eficacia del tratamiento de ATV en mezcla física y en dispersión sólida.

En conjunto, estos resultados mostraron que la ATVDS proporcionó una mayor reducción en el perfil de lípidos en suero en comparación con la ATVMP.

### 3. EZETIMIBA/ATORVASTATINA

El colesterol deriva de la síntesis endógena y de la absorción intestinal por vía oral. El uso de la asociación de ezetimiba/atorvastatina, dos fármacos hipolipemiantes con mecanismo de acción complementarios, va a reducir los niveles de CT, LDL, TG y va a aumentar los niveles de HDL a través de la doble inhibición de la absorción y de la síntesis de colesterol.

Como ya se ha explicado, la ezetimiba inhibe al transportador Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) que es el responsable de la absorción intestinal del colesterol. Con ello, se disminuye el transporte de colesterol del intestino al hígado. Y, por otro lado, la atorvastatina inhibe la enzima HMG-CoA reductasa que es enzima responsable de obtener un precursor de los esteroides. Como consecuencia, se disminuye la síntesis de colesterol y aumenta el número de receptores hepáticos de LDL en la superficie celular para incrementar la captación y catabolismo de las LDL.

La posibilidad de combinar medicamentos reductores del colesterol para lograr una mayor reducción de los niveles de LDL es, por lo tanto, una opción terapéutica importante para una intervención más efectiva en la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes de alto y muy alto riesgo<sup>16</sup>. Además, la administración conjunta de EZE y ATV es bien tolerada sin efectos adversos graves. Por lo tanto, la adición de 10 mg de EZE a la terapia con ATV en dosis bajas puede reducir significativamente el riesgo de efectos secundarios graves.<sup>17</sup>

En un estudio realizado a pacientes<sup>16</sup>, se obtuvieron los siguientes datos farmacocinéticos. La  $C_{max}$  de la ATV cuando se encuentra asociada a EZE es de  $19,80 \pm 14,52$  ng/ml mientras que la  $C_{max}$  de la ATV cuando se administra sola es de  $18,78 \pm 8,89$  ng/ml, es decir, es ligeramente superior cuando se administra en combinación ATV/EZE. Pero se alcanza, a un tiempo similar en ambos casos  $2,03 \pm 1,31$  h. En el caso de los valores de  $AUC_{0-\infty}$  fue  $89,08 \pm 48,97$  ngh/ml y  $87,42 \pm 40,47$  ngh/ml para la asociación ATV-EZE y ATV, respectivamente. Teniendo la ATV mayor biodisponibilidad cuando se administra conjuntamente con ezetimiba. Para el proceso de eliminación, la vida media de eliminación es de  $4,23 \pm 2,17$  h para la combinación ATV-EZE y  $3,97 \pm 2,03$ h cuando la ATV se administra sola.

En el caso de la EZE, la  $C_{max}$  del fármaco en los sujetos tratados con la asociación de ATV-EZE es de  $21,09 \pm 8,57$  ng/ml, un 17,3% mas baja que la  $C_{max}$  del fármaco cuando se administra solo  $24,76 \pm 10,27$  ng/ml, y se alcanzó en un periodo de tiempo más largo ( $T_{max}$ )  $2,33 \pm 1,46$ h con respecto al fármaco solo  $1,33 \pm 1,20$ h. La biodisponibilidad medida por la  $AUC_{0-\infty}$  fue de  $432,57 \pm 206,49$  y  $454,25 \pm 200,01$  ngh/ml. Estos resultados pueden sugerir que exista una interacción farmacocinética en el proceso de absorción de la ezetimiba.

En cuanto a las marcas comerciales que existen de esta asociación son dos, Atozet y Orvatez. La primera en comercializarse fue Atozet el 13/02/2015 y días más tarde, (16/02/2015) Orvatez. Las dosis que existen de ezetimiba/atorvastatina, para ambas marcas, son 10mg/20mg, 10mg/40mg y 10mg/80mg.

Ambas marcas pertenecen al mismo laboratorio Merck Sharp and Dohme B.V. por lo que presentan los mismos excipientes. La capa de ezetimiba contiene el laurilsulfato sodico como surfactante, el estearato de magnesio como lubricante, la croscarmelosa sódica como disgregante, y como diluyente, la celulosa microcristalina.

La capa de atorvastatina presenta el polisorbato 80 como surfactante, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y, como gelificante, la hidroxipropilcelulosa.



Actualmente, no existen genéricos que incluyen la ezetimiba y atorvastatina.

Ambos principios activos pertenecen a moléculas de clase II según BCS, por ello se buscan recursos tecnológicos que mejoren estas características.

### 3.1. NANOSUSPENSIÓN

ATV es un ácido débil con una solubilidad de 0,8 mg/ml. Por el contrario, EZE es un compuesto prácticamente insoluble y débilmente básico con una solubilidad de 0,012 mg/ml. A pesar de la sinergia entre los dos fármacos, la incorporación de ambos en un sistema de administración puede ser difícil ya que ambos fármacos no se solubilizarían en un solo agente o con una estrategia solubilizante.

Los sistemas SMEDDS son sistemas que pueden formar fácilmente microemulsiones de aceite en agua con agitación suave. Con los SMEDDS se obtienen unas gotitas características de tamaño nanométrico y altamente dispersadas ofreciendo una gran área interfacial permitiendo una rápida difusión del fármaco desde el sistema al medio.

Los surfactantes, como el Tween 80, que se usan en SMEDDS, pueden inhibir el flujo de salida de la P-gp y también, inhibir la actividad del citocromo CYP3A4 (principal metabolizador de ATV).

De acuerdo con estudios que incorporan ensayos en humanos<sup>17</sup>, la asociación de 10 mg de EZE y 10 mg de ATV tiene un efecto equivalente de reducción de lípidos que una dosis de 20 a 80 mg de ATV sin mayores posibilidades de efectos secundarios.

La solubilidad de ATV fue de  $7,87 \pm 0,79$  mg/ml en SMEDDS, mientras que la solubilidad de EZE fue de  $203,29 \pm 2,14$  mg/ml en SMEDDS. Es mayor la solubilidad de la EZE que de la ATV porque esta se encuentra en la capa de surfactante-cosurfactante limitando su solubilidad. Mientras que la ezetimiba se solubiliza en el núcleo de la microemulsión.

En cuanto al perfil de liberación, las cantidades de fármacos disueltos fueron significativamente diferentes solo a los 5 min y 60 min. El fármaco liberado de SMEDDS fue significativamente más alto que el fármaco comercializado puesto que, a los 5 minutos la ATV se había liberado un 70% con SMEDDS y solo un 40% en el caso del producto comercializado. En el caso de la EZE, a los 5 minutos se libera un 50% con SMEDDS y un 22% con el producto comercializado. A los 60 minutos, ambos fármacos se liberan aproximadamente el 100% con SMEDDS, y un 90% en los productos comercializados.

Según estos resultados, la aplicación de la tecnología SMEDDS es una buena estrategia para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos.

### 3.2. DISPERSIÓN SÓLIDA

Tanto la reducción del tamaño de partícula, el aumento de la humectabilidad y la porosidad como la disminución de la cristalinidad del fármaco se consideran ventajas clave de los sistemas de dispersión sólida.

En un estudio se usa polivinilpirrolidona K30 (PVP K30) como un transportador amorfo mediante la técnica DS<sup>18</sup>. La PVP K30 se usa ampliamente en las formulaciones de DS debido a su solubilidad en agua, al aumentar la capacidad de humectación y a mejorar la velocidad de disolución del compuesto dispersado.

En cuanto a la disolución, teniendo en cuenta que la tasa de disolución es seguramente el paso limitante para los fármacos de clase II, van a mostrar una biodisponibilidad dependiente de la disolución.

Con el uso de PVP K30, especialmente en proporciones más altas en las DS, se mejora considerablemente la liberación del fármaco en comparación con la mezcla binaria EZE/ATV. Las cantidades de fármaco que se liberaron durante los primeros 5 minutos ( $Q_{5min}$ ) de las DS con las proporciones de polímeros de 1: 1, 1: 3 y 1: 5; es del 80%, 80% y 100% (para ATV) y 64,3%, 74,8% y 90% (para EZE). Sin embargo, solo el 75% y el 41% de ATV, así como el 47,8% y el 11,9% de EZT se liberaron de la mezcla binaria, EZE/ATV.

Los resultados mostraron que la aplicación de PVP K30, especialmente en proporciones más altas en las DS, podría mejorar cuantiosamente la liberación del fármaco en comparación con su mezcla binaria. Sin embargo, la ATV mostró tasas de liberación más elevadas que EZE en todas las formulaciones. Esto es debido a que la ATV presenta una mayor solubilidad en comparación con EZT en este medio. La mejora en las tasas de disolución de la asociación EZE/ATV es explicable por los efectos solubilizantes e hidrofílicos de la PVP K30. Este polímero hidrófilo puede aportar mayores tasas de disolución ya que reduce la tensión interfacial entre las partículas del fármaco y el medio de liberación.

En cuanto a la eficacia en el tratamiento de EZE/ATV: PVP K30 SD (EADST) comparado con el tratamiento de EZE/ATV: PVP K30 MP (EAMPT) es estadísticamente significativo en los niveles de CT y LDL ( $p < 0,005$ ). Los niveles séricos de CT y LDL fueron de  $119,66 \pm 8,76$  y  $79,60 \pm 9,97$  mg/dl en el grupo AESDT (EZE/ATV: PVP K30 SD), respectivamente. Mientras que los niveles de CT y LDL con EAMPT son aproximadamente de 150 mg/dl y 110 mg/dl, respectivamente (ver Tabla 6).

Los niveles de HDL fueron de 25 mg/dl, aproximadamente, con ambos tratamientos. Lo mismo ocurre con los niveles de TG, ya que tanto con la DS como con la MP los niveles de TG fueron de 60 mg/dl. Esto significa que no hay diferencia significativa entre ambos grupos de tratamiento (Tabla 6).

	<b>EAMPT</b>	<b>EADST</b>
<b>CT</b>	150 mg/dl	$119,66 \pm 8,76$ mg/dl
<b>LDL</b>	110 mg/dl	$79,60 \pm 9,97$ mg/dl
<b>HDL</b>	25 mg/dl	25 mg/dl

**Tabla 6.** Comparación de la eficacia de la asociación cuando se administra en MP o en DS.

Según los resultados, la mayor reducción del CT y LDL producida por el tratamiento con EADST podría deberse a la absorción más rápida y completa de los fármacos como consecuencia de la mejora de las propiedades de disolución.

## **CONCLUSIÓN**

Este estudio demostró que la utilización de los distintos recursos tecnológicos, nanosuspensiones, nanopartículas y dispersiones sólidas, mejora la farmacocinética y la eficacia del tratamiento tanto con ezetimiba como con atorvastatina ya que estos recursos tecnológicos van a mejorar la solubilidad y biodisponibilidad oral de ambos fármacos. Por otra parte, la administración conjunta de ambos fármacos, ezetimiba y atorvastatina, mejora considerablemente el perfil de los lípidos y, por tanto, disminuye eficazmente la hiperlipemia

y los riesgos de aterosclerosis. Además, reduce la dosis necesaria de atorvastatina consiguiendo así que haya menos efectos secundarios que son negativos para la salud de los pacientes.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Maz. Sociedad de Prevención. Hiperlipemia. [Internet] [Consultado 2 feb 2019]. Disponible en: [https://www.spmas.es/media/1126/recomendaciones\\_hiperlipemia.pdf](https://www.spmas.es/media/1126/recomendaciones_hiperlipemia.pdf)
2. Cinfasalud. Hipercolesterolemia. [Internet] 2015 [Consultado 5 feb 2019]. Disponible en: <https://www.cinfasalud.com/areas-de-salud/sintomas-y-enfermedades/corazon/hipercolesterolemia/>
3. Vikas Bali, Mushir Ali, Javed Ali. Study of surfactant combinations and development of a novel nanoemulsion for minimising variations in bioavailability of ezetimibe. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2010; 76(2): 410-420.
4. Centro de information online de medicamentos de la AEMPS – CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet] [Consultado 10 feb 2019] Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71262/71262\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71262/71262_ft.pdf)
5. Centro de information online de medicamentos de la AEMPS – CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet] [Consultado 10 feb 2019] Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/80305/FT\\_80305.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/80305/FT_80305.html)
6. Vikas Bali, Mushir Ali, Javed Ali. Nanocarrier for the enhanced bioavailability of a cardiovascular agent: in vitro, pharmacodynamic, pharmacokinetic and stability assessment. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011; 403 (1-2): 46-56.
7. Tugba Gulson, Reyhan Neslihan Gursoy, Levent Oner. Design and Characterization of Nanocrystal Formulation Containing Ezetimibe. *Chem. Pharm. Bull.* 2011; 59(1): 41-45.
8. Kale Mohana Raghava Srivalli, Brahmeshwar Mishra. Preparation and pharmacodynamic assessment of ezetimibe nanocrystals: effect of P-gp inhibitory stabilizer on particle size and oral absorption. *Colloids and surfaces B: biointerfaces*. 2015; 135: 756-764.
9. Rehman Rashid, Dong Wuk Kim, Fakhar ud Din, Omer Mustapha, Abid Mehmood Yousaf, Jong Hyuck Park, Jong Oh Kim, Chul Soon Yong, Han-Gon Choi. Effect of hydroxypropylcellulose and Tween 80 on physicochemical properties and bioavailability of ezetimibe-loaded solid dispersion. *Carbohydrate Polymers*. 2015; 130: 26-31.
10. Azin Jahangiri, Mohammad Barzegar-Jalali, Alireza Garjani, Yousef Javadzadeh, Hamed Hamishehkar, Maryam Rameshrad, Khosro Adibkia. Physicochemical characterization and pharmacological evaluation of ezetimibe-PVP K30 solid dispersions in hyperlipidemic rats. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2015; 134: 423-430.
11. Mahima Mathur, Kusum Devi Vemula. Investigation of different types of nano drug delivery systems of atorvastatin for the treatment of hyperlipidemia. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2018; 44(12): 2048-2060.

12. Iman S. Ahmed, Rania El Hosary, Mariame A. Hassan, Mohamed Haider, Marwa M. Abd-Rabo. Efficacy and Safety Profiles of Oral Atorvastatin-Loaded Nanoparticles: Effect of Size Modulation on Biodistribution. *Molecular Pharmaceutics*. 2018; 15 (1): 247-255.
13. Abdulsalam M.Kassem, Hany M. Ibrahim, Ahmed M. Samy. Development and optimization of atorvastatin calcium loaded self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for enhancing oral bioavailability: in vitro and in vivo evaluation. *Journal of Microencapsulation*. 2017; 34(3): 319-333.
14. Wenxiang Dong, Xitong Su, Meng Xu, Mingming Hu, Yinghua Sun, Peng Zhang. Preparation, characterization, and in vitro/vivo evaluation of polymer-assisting formulation of atorvastatin calcium based on solid dispersion technique. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018; 13(6): 546-554.
15. Azin Jahangiri, Mohammad Barzegar-Jalali, Alireza Garjani, Yousef Javadzadeh, Hamed Hamishehkar, Arash Afroozian, Khosro Adibkia. Pharmacological and histological examination of atorvastatin-PVP K30 solid dispersion. *Powder Technology*. 2015; 286: 538-545.
16. Omar Patiño-Rodríguez, Irma Torres-Roque, Maricela Martínez-Delgado, Abraham Escobedo-Moratilla, José Pérez-Urizar. Pharmacokinetic non-interaction analysis in a fixed-dose formulation in combination of atorvastatin and ezetimibe. *Frontiers in Pharmacology*. 2014; 5: 26
17. Kyu-Mok Hwang, Parque Shin-Ae, Ju-Young Kim, Parque Chun-Woong, Yun-Seok Rhee, Parque Eun-Seok. Formulation and in Vitro Evaluation of Self-microemulsifying Drug Delivery System Containing Fixed-Dose Combination of Atorvastatin and Ezetimibe. *Boletín químico y farmacéutico*. 2015; 63(6): 423-430.
18. Azin Jahangiri, Mohammad Barzegar-Jalali, Alireza Garjini, Yousef Javadzadeh, Hamed Hamisherhkar, Karim Asadpour-Zeynali, Khosro Adibkia. Evaluation of physicochemical properties and in vivo efficiency of atorvastatin calcium/ezetimibe solid dispersion. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016; 82: 21-30.
19. Ghada Abdelbary, Marianne Nebsen. Application of a novel UPLCeMS/MS method for the pharmacokinetic/bioequivalence determination of atorvastatin and ezetimibe in human plasma. *Journal of Pharmacy Research*. 2013. 7 (1); 24-32.
20. Mohammed Anwar, Musarrat H. Warsi, Neha Mallick, Sohail Akhter, Sachin Gahoi, Gaurav K. Jain a, Sushma Talegaonkar, Farhan J. Ahmad, Roop K. Khar. Enhanced bioavailability of nano-sized chitosan-atorvastatin conjugate after oral administration to rats. *European Journal of Pharmaceutical Science*. 2011. 44 (3); 141-249.