



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**NUEVOS AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE  
LA HIPERCOLESTEROLEMIA**

Autor: María Moreno de la Fuente

Fecha: Julio 2020

Tutor: Santiago Torrado Durán

# ÍNDICE

---

<b>1. RESUMEN .....</b>	<b>2</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....</b>	<b>2</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>4</b>
<b>4. METODOLOGÍA.....</b>	<b>4</b>
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>5</b>
5.1 Tratamientos con alimentos y complementos alimentarios .....	5
5.2 Tratamientos farmacológicos .....	7
5.3 Forma farmacéutica: Comprimidos .....	11
5.4 Recursos tecnológicos para mejorar la solubilidad .....	12
5.4.1 Reducción del tamaño de partícula.....	12
5.4.2 Uso de excipientes: surfactantes y superdisgregantes .....	13
5.4.3 Estructuras amorfas y dispersiones sólidas.....	13
5.5 Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica .....	15
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>16</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>17</b>

## **1. RESUMEN**

---

La hipercolesterolemia se define por niveles de colesterol total en sangre por encima de 200 mg/dl. El colesterol-LDL se asocia con la aparición de enfermedades cardiovasculares ya que se deposita en las paredes de las arterias, pudiendo llegar a obstruirlas. Por tanto, resulta peligroso y es importante controlarlo.

Para prevenir cifras altas de colesterol, se recomienda tener un estilo de vida saludable mediante una alimentación adecuada, la práctica de ejercicio físico regular y el abandono de hábitos perjudiciales como el tabaco o el alcohol. En caso de que los pacientes no consigan reducir los niveles de colesterol, es necesaria la prescripción de tratamiento farmacológico.

El tratamiento hipolipemiante de elección son las estatinas. Una nueva estrategia terapéutica es la combinación de estatinas con ezetimiba, cuya base son los mecanismos de acción diferentes y complementarios. Ambos fármacos pertenecen a la clase II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y se caracterizan por presentar baja solubilidad. Entre los recursos tecnológicos que se aplican para mejorar la velocidad de disolución y, por tanto, la biodisponibilidad oral, destacan: la reducción del tamaño de partícula, la introducción de surfactantes y superdisgregantes y el empleo de formas amorfas y dispersiones sólidas.

Recientemente han surgido moléculas con un mecanismo de acción innovador y se están desarrollando fármacos con anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica, que es una enfermedad rara y potencialmente mortal.

## **2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**

---

El colesterol es una molécula indispensable para la vida que desempeña funciones tanto estructurales, ya que se encuentra en las membranas celulares donde modula la fluidez y la permeabilidad, como metabólicas, siendo el precursor de hormonas esteroideas como andrógenos, estrógenos y progestágenos, de ácidos biliares y de la vitamina D.<sup>1</sup> Se obtiene principalmente de dos fuentes: de la dieta y de la síntesis endógena a través de los hepatocitos.

Al tratarse de un tipo de grasa y no ser soluble, necesita ser transportado en la sangre a través de unas partículas llamadas lipoproteínas. Cuando el colesterol-LDL es muy alto, tiende a depositarse en las paredes de las arterias formando placas de ateroma (ateroesclerosis) favoreciendo el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, fundamentalmente infarto de miocardio e ictus. Sin embargo, el colesterol-HDL, protege frente a estas enfermedades ya que es transportado desde los tejidos periféricos y los vasos al hígado para eliminarlo.<sup>2</sup>

La hipercolesterolemia es el aumento de los niveles de colesterol total en la sangre por encima de los niveles estimados deseables para la población en general (200 mg/dl). A partir de 250 mg/dl se considera patológico y un factor de riesgo para el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares.

Se pueden distinguir dos tipos: primarias, las cuales no se asocian a ninguna enfermedad y se deben a causas genéticas y; secundarias, aquellas en las que el incremento de colesterol se asocia a diferentes enfermedades.

Junto con los niveles altos de colesterol, el tabaco y la hipertensión arterial son las causas más frecuentes de enfermedades cardiovasculares. Todos estos factores están directamente relacionados con el estilo de vida personal, los hábitos de alimentación y el nivel de actividad física. Otros factores asociados son el sobrepeso o la obesidad, la diabetes mellitus, la ingestión excesiva de alcohol y el estrés psicosocial.<sup>3</sup>

De acuerdo a lo que establece la Organización Mundial de la Salud (OMS), la hipercolesterolemia es uno de los mayores factores de riesgo asociado al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, las cuales son la principal causa de muerte a nivel mundial. Se calcula que en 2015 murieron por esta causa 17,7 millones de personas, lo que representa un 31% de las muertes registradas. En España, el 18% de personas de 35 a 64 años tiene una colesterolemia igual o superior a 250 mg/dl y el 58% igual o superior a 200 mg/dl.<sup>4</sup>

La OMS identifica el control de los niveles de colesterol como una de las prioridades en salud pública y desde la Sociedad Española de Cardiología (SEC) se demanda un mayor control ya que se ha demostrado que un nivel por encima de 240 mg/dl duplica el riesgo de padecer un infarto.<sup>3,5</sup>

Las estrategias de control pretenden evitar la implantación de los hábitos y estilos de vida que favorecen la enfermedad (prevención primordial), evitar la aparición de nuevos casos de enfermedad en personas sanas (prevención primaria) y entre los que ya han sufrido un episodio cardiovascular previo (prevención secundaria).<sup>4</sup>

Para ello, se recomienda seguir una alimentación equilibrada, sin grasas saturadas y rica en vegetales, legumbres, cereales, hortalizas y frutas y practicar ejercicio aeróbico de forma moderada y así normalizar la colesterolemia o reducir la necesidad de fármacos.<sup>5</sup>

Hay que tener en cuenta que el 80% del colesterol circulante está determinado por el genotipo del individuo, donde la edad y los estados fisiológicos incrementan estos niveles y el 20% restante depende del nivel de ingesta, que a su vez es modificado por la condición del individuo (por ejemplo, la obesidad). Por ello, la dieta solo producirá modificaciones en aquel 20% controlable.<sup>6</sup>

Las grasas saturadas al incorporarse a las membranas celulares aportan rigidez, ya que son sólidas a temperatura ambiente, esto reduce la interacción de las lipoproteínas con las membranas, lo que disminuye la captación de los lípidos por las células y, en consecuencia, aumenta el colesterol en la sangre. Por el contrario, las grasas insaturadas aumentan la fluidez de las membranas ya que son líquidas a temperatura ambiente, lo que hace que disminuyan los niveles de colesterol al ser captadas por las células. Sin embargo, este efecto beneficioso lo pierden tras la hidrogenación, es decir, el proceso que las transforma en sólidas (grasa trans).<sup>7</sup>

Cuando las medidas dietético-higiénicas no son suficientes para el control de los niveles de colesterol en aquellas personas con más factores de riesgo cardiovascular asociados o que ya han padecido un infarto, se recomienda empezar con el tratamiento farmacológico.

Actualmente, según la OMS el grupo de fármacos más utilizado para reducir el colesterol son las estatinas. Según la OMS “constituye uno de los mayores avances en salud humana”. Por ello, tanto las guías europeas como más recientemente las americanas, indican que estos fármacos son la primera opción para reducir el riesgo cardiovascular de los pacientes con colesterol elevado y, en muchos casos, de todos los pacientes cuando tienen muy alto el riesgo cardiovascular.<sup>8</sup>

La SEC señala que, "en los últimos treinta años, se ha logrado reducir a la mitad la mortalidad por infarto gracias al control de los factores de riesgo cardiovascular, y mucho de ello se debe a las estatinas y al control del LDL siendo el grupo de fármacos más eficaces en el área cardiovascular para reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular".<sup>8</sup>

Las estatinas actúan inhibiendo a la enzima HMG-CoA reductasa, que cataliza la obtención del ácido mavelónico a partir de HMG-CoA, por lo que limitan la síntesis de novo de colesterol en el hepatocito, lo que se traduce en una reducción de los niveles de colesterol en sangre.

Existen diferentes tipos y varían en función de su potencia. Hay estatinas de baja potencia que se utilizan en menor medida, como lovastatina y fluvastatina; de potencia media, que reducen aproximadamente un 30-40% el LDL, como simvastatina y pitavastatina; y de alta potencia como atorvastatina y rosuvastatina, esta última es la estatina de mayor potencia que ha demostrado reducir los niveles de LDL entre un 50 y 60%.<sup>8</sup>

Las estatinas ejercen un conjunto de acciones pleiotrópicas, que explican su efecto protector sobre el corazón, los vasos y el sistema nervioso. Se deben principalmente al aumento de la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial con aumento de la producción de óxido nítrico.

Durante su uso, pueden aparecer efectos adversos leves, que corresponden a manifestaciones musculares, que pueden variar desde mialgias a miositis. También puede producirse un aumento de las transaminasas, en especial la alanina aminotransferasa (ALT). La rabdomiólisis es el efecto menos frecuente y más grave, con un cuadro caracterizado por dolor muscular acompañado de valores altos de CK, mioglobinemias y mioglobinuria que pueden desembocar en insuficiencia renal.

### **3. OBJETIVOS**

---

- ❖ Justificar la importancia de llevar a cabo una dieta saludable y la realización de ejercicio físico ante la necesidad de reducir los niveles plasmáticos de LDL.
- ❖ Descripción de las alternativas terapéuticas hipolipemiantes centrada en las estatinas y ezetimiba, así como las ventajas de su asociación frente a la monoterapia.
- ❖ Estudio de los procesos tecnológicos empleados para modificar la velocidad de disolución de sustancias activas poco solubles.
- ❖ Avances en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica.

### **4. METODOLOGÍA**

---

La realización de este trabajo se ha llevado a cabo mediante una amplia revisión bibliográfica utilizando diferentes bases de datos científicas: Pubmed (NCBI), Google Académico, Elsevier, SciELO y Science Direct. También se consultaron tesis, libros y páginas webs de organismos

oficiales como la Sociedad Española de Cardiología (SEC), la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar (FHF), la OMS y CIMA (AEMPS).

Las palabras clave usadas para la búsqueda fueron: “cholesterol”, “hypercholesterolemia”, “statins”, “atorvastatin”, “ezetimibe”, “phytosterols”, “fibre”, “probiotics”, “bioavailability”, “solubility”, “nanoparticles”, “surfactant”, “amorphous”, “polymorphism”, “solid dispersión” y “homozygous familial hypercholesterolaemia”.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

---

### 5.1 TRATAMIENTOS CON ALIMENTOS Y COMPLEMENTOS ALIMENTARIOS

La SEC recomienda la dieta mediterránea para evitar que los niveles de colesterol aumenten. Los fitoesteroles, la fibra y los probióticos forman parte de esta dieta y presentan efectos beneficiosos en el sistema cardiovascular para mejorar el perfil lipídico tanto en la población general como en personas de alto riesgo. Asimismo, es importante la realización de ejercicio físico.

#### Fitoesteroles

Los fitoesteroles ( $\alpha$ -sitosterol, campesterol y estigmasterol) y sus formas reducidas, los fitoestanoles, son esteroides de origen vegetal presentes en los frutos, semillas, hojas y tallos, cuya estructura es muy similar a la del colesterol. La diferencia estructural radica en la cadena hidrocarbonada lateral, en el colesterol esta cadena está formada por ocho carbonos y es saturada mientras que en los fitoesteroles está constituida por 9 o 10 carbonos y en algunos de ellos presenta un doble enlace.<sup>6,9</sup>

Desde hace años se conoce que producen efectos hipocolesterolémicos cuando son ingeridos en el rango de 1-3 g/día. Este efecto es atribuido a tres acciones metabólicas:<sup>6</sup>

- Inhiben la absorción intestinal del colesterol por competencia en la incorporación del colesterol a las micelas mixtas.
- Disminuyen la esterificación del colesterol en los enterocitos al inhibir la actividad de la enzima acilCoA-colesterol-aciltransferasa (ACAT).
- Estimulan el flujo de colesterol desde los enterocitos hacia el lumen intestinal al aumentar la actividad y la expresión de un transportador de tipo ABC.

Por ello, producen una disminución del colesterol total plasmático y del LDL, sin modificar los niveles de HDL.

#### Fibra

La fibra dietética o alimentaria está formada por un conjunto de sustancias de origen vegetal, en su mayor parte hidratos de carbono, resistentes a la hidrólisis de enzimas digestivas, pero parcialmente fermentables por las bacterias colónicas. En función de su comportamiento en el agua se puede clasificar en fibra insoluble, como la celulosa, la lignina y algunas hemicelulosas, que es abundante en los cereales integrales, y en fibra soluble, como las gomas, los mucílagos y las pectinas, presentes sobre todo en frutas, verduras y legumbres y los betaglucanos, que se encuentran en la avena, la cebada y algunas levaduras.<sup>9</sup>

Existen diversos mecanismos mediante los que la fibra reduce el riesgo cardiovascular y la diabetes.<sup>10</sup>

- Disminuye la absorción intestinal de ácidos biliares al dificultar su difusión hacia la superficie intestinal e incrementa su eliminación, de forma que se estimula el catabolismo del colesterol.
- Facilita la pérdida de los ácidos biliares interrumpiendo su circulación enterohepática y con ello la tasa de absorción de los lípidos de la dieta.
- Disminuye las concentraciones intracelulares de colesterol libre y el estímulo de la síntesis de colesterol endógeno.
- Estimula la lipogénesis hepática.
- La fermentación por las bacterias colónicas induce una modificación en la producción de ácidos grasos de cadena corta, reduciendo la síntesis endógena de colesterol, ácidos grasos y de las lipoproteínas de muy baja densidad.

Por todo ello, diversos estudios han establecido que el consumo elevado de fibra dietética, especialmente la de tipo soluble, se asocia a una disminución significativa de los niveles séricos de colesterol total y LDL, y al mismo tiempo una menor incidencia de enfermedades coronarias, tanto en sujetos sanos, como en aquellos que presentan una dislipemia. Se estima que se produce un descenso de colesterol total y del LDL de unos 2 mg/dl por cada gramo de fibra soluble añadido a la dieta.

### **Probióticos**

La OMS y la FAO definen los probióticos como “microorganismos vivos que, cuando son administrados en cantidades adecuadas, confieren beneficios para la salud del huésped”. Son capaces de modular la microbiota intestinal y reforzar los mecanismos de defensa del sistema inmune.

Los resultados obtenidos de estudios in vitro, en modelos animales y ensayos clínicos muestran que las bacterias probióticas pueden ser utilizadas para disminuir la hipercolesterolemia. Para ello actúan de diferentes formas:<sup>11</sup>

- Algunos lactobacilos y bifidobacterias con actividad biliar hidrolasa (HSB) pueden disminuir los niveles de colesterol en sangre al desconjugar los ácidos biliares, aumentando sus tasas de excreción, y con ello disminuyendo la solubilización y absorción de lípidos en el intestino. Esto es debido a que las sales biliares desconjugadas son menos eficientes para formar micelas.
- El colesterol no es degradado metabólicamente, sino que se incorpora a la membrana bacteriana.
- Conversión de colesterol a coprostanol (metabolito microbiano).
- La fermentación selectiva de ciertos alimentos por la microbiota intestinal da como resultado la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC). El acetato, es el principal AGCC producido en el colon, es usado para la lipogénesis y el principal sustrato para la síntesis de colesterol y triglicéridos. Por otro lado, el propionato inhibe la síntesis de colesterol en tejido hepático, siendo relevante la proporción propionato/acetato en el colon, ya que cuanto mayor sea la proporción, se reduce más la síntesis de colesterol.

## 5.2 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

### Fibratos

Reducen los niveles de triglicéridos en la sangre disminuyendo su secreción y aumentando su degradación. Además, incrementan los niveles de HDL. La asociación de fibratos y estatinas puede ser necesaria en pacientes con hipercolesterolemia asociada a hipertrigliceridemia.<sup>7</sup>

### Resinas

Las resinas se unen a los ácidos biliares evitando su reabsorción y provocando su eliminación por lo que así se bloquea el ciclo enterohepático. En consecuencia, se acelera la conversión hepática de colesterol en ácidos biliares, disminuyendo el contenido de colesterol en los hepatocitos. Esto produce un aumento de la síntesis de receptores LDL en la superficie, dando lugar a una mayor captación de LDL.<sup>12</sup> En España se dispone de Colestipol, Resincolestiramina y Colestigel. Suelen ser mal toleradas por los efectos secundarios a nivel gastrointestinal, por lo que se comienza con dosis bajas y se aumenta gradualmente.<sup>13</sup>

Actualmente, el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia, está basado en la utilización de tres principios activos que han demostrado su seguridad y eficacia: atorvastatina, ezetimiba y la asociación de ambos.

### Ezetimiba (EZM)

Es un fármaco que se indica generalmente en la hipercolesterolemia primaria. Actúa inhibiendo la absorción de colesterol y esteroles vegetales en el intestino delgado a través de la interacción con la proteína Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1), por lo que reduce el colesterol que llega al hígado. Además, produce una sobreexpresión de receptores LDL hepáticos, que favorece la eliminación del LDL de la sangre. Es activa y eficaz en dosis muy pequeñas a diferencia de otros agentes hipolipemiantes como los fitoesteroles o las resinas de intercambio aniónico, que deben de ingerirse en dosis altas.<sup>1</sup>

Su baja solubilidad y su ciclo enterohepático obliga a la utilización de distintos recursos tecnológicos como la reducción del tamaño de partícula, adición de surfactantes o nuevos sistemas farmacéuticos como los sistemas micelares o microemulsiones que mejoren su solubilidad y disolución.<sup>14</sup>

### Excipientes:<sup>15</sup>

- Lactosa monohidrato: se utiliza como diluyente en la fabricación de comprimidos y cápsulas. Absorbe la humedad de los principios activos higroscópicos y es útil para principios activos insolubles en agua (ya que hace la mezcla más hidrofílica). Es de declaración obligatoria, importante en pacientes que tengan intolerancia a la lactosa.
- Hipromelosa: se trata de un agente gelificante del grupo de las celulosas, usado como aglutinante de comprimidos, fácilmente dispersable en agua.
- Croscarmelosa sódica: es un polímero reticulado, soluble en agua y se compone de unidades repetidas de celobiosa. Tiene una mínima gelificación, lo que implica una rápida disgregación.

- Celulosa microcristalina: es un diluyente y disgregante.
- Laurilsulfato de sodio: es un surfactante aniónico y humectante que es efectivo tanto en medio ácido como en medio básico. Tiene un HLB de 40,0, siendo el más conocido y potente de los tensioactivos aniónicos. También actúa como lubricante para cápsulas y comprimidos.
- Estearato de magnesio: es un lubricante en la fabricación de comprimidos y llenado de cápsulas.

En estas formulaciones destaca cómo la elección de todos los excipientes está diseñada para incrementar la solubilidad de la EZM en medio gastrointestinal. Además, la presencia de hipromelosa en un comprimido sin cubierta de recubrimiento, indica problemas de compresibilidad, por ello requiere el empleo de un agente aglutinante de fácil disolución en medios acuosos.

### **Atorvastatina (ATV)<sup>15</sup>**

La ATV es más potente que la simvastatina, es una molécula muy estudiada y presenta un buen coste, buena tolerancia y un amplio rango de dosis.<sup>16</sup>

#### Núcleo del comprimido:

- Celulosa microcristalina (E-460): se usa como diluyente y disgregante en comprimidos, tanto por granulación húmeda como por compresión directa. Es probablemente el diluyente más empleado para compresión directa, a pesar de que puede retardar la liberación de principios activos poco solubles y disminuir la dureza de los comprimidos expuestos a ambientes húmedos.
- Carbonato sódico anhidro: agente regulador del pH, agente desecante de la humedad. Estas propiedades mejoran la estabilidad de la atorvastatina e incrementa la velocidad de disolución en el tracto gastrointestinal.
- Maltosa: se utiliza como excipiente diluyente en cápsulas y comprimidos, como aglutinante en comprimidos tanto por compresión directa como por granulación húmeda, como agente de recubrimiento en solución acuosa de comprimidos, y como viscosizante. Es de declaración obligatoria.
- Croscarmelosa sódica: agente disgregante.
- Estearato de magnesio: lubricante.

#### Recubrimiento:

- Hipromelosa: reduce la tensión superficial e incrementa la viscosidad. Se usa como recubrimiento pelicular ya que favorece la adhesión al núcleo.
- Hidroxipropilcelulosa: se trata de un agente gelificante del grupo de las celulosas, usado como agente de recubrimiento en proporciones al 5%, estabilizante y espesante.
- Trietilcitrato: plastificante de bajo peso molecular, y de baja volatilidad, que aumenta la flexibilidad de las macromoléculas originando películas más suaves, flexibles y a menudo resistentes a la tensión mecánica.

- Polisorbato 80: es un tensioactivo no iónico (HLB 15), perteneciente al grupo conocido como Tween 80. Favorece la solubilización de principios activos poco solubles. Se incorpora en la formulación para aumentar la solubilidad de la ATV.
- Dióxido de titanio (E-171): agente de recubrimiento y opacificante. Es un excipiente no irritante, no sensibilizante, y no tóxico.

Aunque es más soluble que la EZM, también es un fármaco de escasa solubilidad. Esta escasa solubilidad hace que durante el desarrollo galénico de la formulación se hayan seleccionado un diluyente hidrófilo como la maltosa, un agente superdisgregante como la croscarmelosa y un surfactante no iónico como el polisorbato 80, todos ellos mejoradores de la solubilidad de la ATV en el medio gastrointestinal.

La incorporación de carbonato sódico anhidro con acción desecante indica que esta formulación posiblemente tenga un problema de estabilidad al captar humedad que podría disminuir la velocidad de disolución y afectar a la estabilidad química de la ATV.

### **Terapias combinadas**

La terapia combinada de estatinas y EZM es una nueva modalidad segura y eficaz para el tratamiento de la hipercolesterolemia que presenta un efecto aditivo al actuar en distintos niveles metabólicos. Esta asociación, ha logrado reducir las concentraciones de colesterol LDL hasta un 65%.<sup>13</sup>

Además, dosis bajas de dos fármacos pueden asociarse si las dosis elevadas de uno de ellos no se toleran. Cuando la EZM se utiliza en monoterapia puede reducir el LDL en un 20%, mientras que cuando se usa en combinación con estatinas, los efectos de la reducción del colesterol son aditivos y superiores al 20%. Por ejemplo, el efecto reductor de LDL de ezetimiba 10 mg + simvastatina 10 mg, es equivalente al de simvastatina a dosis de 80 mg.<sup>13</sup> Al reducir la dosis de simvastatina, disminuyen los posibles efectos adversos que puede producir.

### Atozet (EZM+ATV)<sup>15</sup>

Destaca por ser un comprimido bicapa. Este proceso tecnológico obliga al empleo de máquinas de comprimir especiales con dos tolvas de alimentación, las cuales permiten el llenado de un primer componente y su compresión. A continuación, en una segunda etapa, se dosifica el segundo componente y se procede a su compresión.

### Núcleo del comprimido:

Capa de EZM:

- Croscarmelosa sódica: agente disgregante.
- Lactosa monohidrato: se usa como diluyente.
- Celulosa microcristalina: se usa como diluyente y disgregante.
- Povidona: se utiliza principalmente como componente de formas de dosificación sólidas, para el recubrimiento en procesos de granulación húmeda y en comprimidos. Asimismo, se usa como agente dispersante, suspensor, y estabilizante de soluciones y suspensiones. Como agente aglutinante, diluyente para comprimidos, y agente de

recubrimiento, se emplea al 0,5 – 5 %. Como agente dispersante y suspensor, hasta el 5 %.

- Laurilsulfato de sodio: es un surfactante aniónico y humectante.

La presencia de povidona en el núcleo confirma los problemas de compresibilidad que apuntaban los comprimidos de EZM solos. La incorporación de este excipiente posiblemente favorezca la compresión directa de este primer núcleo y se emplee en la menor cantidad posible para que no retase su perfil de disolución.

La celulosa microcristalina, lactosa monohidrato y laurilsulfato sódico probablemente se han seleccionado para favorecer la escasa solubilidad de este principio activo.

Capa de ATV:

- Celulosa microcristalina: diluyente y disgregante.
- Lactosa monohidrato: diluyente.
- Hidroxipropilcelulosa: agente gelificante del grupo de las celulosas, usado como aglutinante de comprimidos, fácilmente dispersable en agua.
- Croscarmelosa sódica: es un polímero reticulado, soluble en agua. Destaca por ser un agente superdisgregante.
- Polisorbato 80: es un tensioactivo no iónico (HLB 15).
- Carbonato de calcio: actúa como agente regulador del pH y agente desecante de la humedad. Estas propiedades mejoran la estabilidad de la ATV e incrementa la velocidad de disolución en el tracto gastrointestinal.
- Estearato de magnesio: es un lubricante en la fabricación de comprimidos y llenado de cápsulas en proporciones al 0,25 – 1 %.
- Sílice coloidal anhidra: se usa como agente granulante y lubricante en la elaboración de comprimidos, en proporciones al 0,1-1%. También se usa en la preparación de pomadas, supositorios, suspensiones, como estabilizador en emulsiones, y para recubrir comprimidos.

La baja solubilidad de la ATV y la dosis diez veces superior incorporada en la formulación, junto con la limitación de presentar volúmenes iguales para ambos núcleos del comprimido bicapa, limitará la cantidad de excipientes que pueden ser incorporados en este segundo núcleo.

Destaca la incorporación de hidroxipropilcelulosa como agente aglutinante de compresión en este núcleo del comprimido bicapa lo que nos permite considerar que existe una limitación para la incorporación de diluyentes en este comprimido bicapa.

Recubrimiento:

- Hipromelosa: reduce la tensión superficial e incrementa la viscosidad. Se usa como recubrimiento pelicular ya que favorece la adhesión al núcleo.
- Macrogol 8000: polietilenglicol que se obtiene mediante la polimerización del óxido de etileno. Es un plastificante que da flexibilidad a la película de recubrimiento, miscible en agua.
- Dióxido de titanio (E-171): agente de recubrimiento y opacificante.

- Talco: es un lubricante y diluyente en la fabricación de comprimidos y cápsulas. Su carácter hidrófobo y su tamaño micrométrico le hace muy adecuado para tapar los poros de la película de recubrimiento a la vez que opacifica la superficie pelicular.

### **5.3 FORMA FARMACÉUTICA: COMPRIMIDOS**

Estos fármacos hipolipemiantes se administran en forma de comprimidos. En la Farmacopea Europea (3ª Edición, 1997) se definen los comprimidos como “preparados sólidos que contienen una dosis única de uno o más principios activos y que se obtiene por compresión de volúmenes uniformes de partículas”.<sup>17</sup> Son las formas farmacéuticas más empleadas en la administración oral, debido a las múltiples ventajas que presentan, entre las que destacan:<sup>18</sup>

- Precisión en la dosificación.
- Capacidad de enmascarar fácilmente características organolépticas desagradables con diferentes estrategias como el recubrimiento pelicular.
- Fácil administración por parte del paciente.
- Gran estabilidad mecánica, química y microbiológica.
- Posibilidad de modular la velocidad y el lugar de liberación del fármaco según los objetivos terapéuticos.
- Bajo coste ya que la producción es a gran escala con altos rendimientos.

El proceso de compresión se produce en una matriz a través de dos punzones (inferior y superior) mediante los cuales se aplica la fuerza compresiva. Gracias a la mayor proximidad entre la superficie de las partículas, se forman enlaces entre ellas, que proporcionan cohesión al polvo formándose una estructura compacta. Este proceso se divide en tres etapas: llenado de la matriz, formación del comprimido y eyección del comprimido.<sup>17</sup>

Un comprimido multicapa procede de la compresión de diferentes granulados, dispuestos uno sobre otro en varias capas obtenidas por compresión, siendo sometido el conjunto a una compresión final que dará lugar a un comprimido estratificado. Este proceso requiere de dos o más tolvas de alimentación. Se utilizan para incorporar en un mismo comprimido, sustancias física o químicamente incompatibles, o bien para conseguir una acción prolongada. Los comprimidos de EZM y ATV emplean esta tecnología (Atozet<sup>®</sup> 10/20 mg y 10/40 mg)<sup>19</sup>

Las características generales que debe reunir una formulación para que los comprimidos sean adecuados son: <sup>18</sup>

- Homogeneidad de la mezcla entre el principio activo y los excipientes.
- Fluidez adecuada, para conseguir un llenado homogéneo de la máquina de compresión.
- Compresibilidad, es decir, la capacidad de cohesión de las partículas de manera estable y aplicando la menor fuerza posible.
- Escasa adherencia del material a las piezas de la máquina de comprimir.

## **5.4 RECURSOS TECNOLÓGICOS PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD**

Para que el principio activo sea absorbido, debe ser permeable en el epitelio gastrointestinal y estar en solución, es decir, que las moléculas puedan difundir; para ello, la sustancia activa en estado sólido se deberá disolver y tiene que hacerlo a una velocidad adecuada sin limitar su biodisponibilidad. Las mejoras de biodisponibilidad en velocidad y magnitud permitirán mejorar la cantidad de principio activo que accede a su lugar de acción. La velocidad de disolución es directamente proporcional al área superficial del principio activo y a la solubilidad de éste en el líquido biológico en el que se encuentre.<sup>20</sup>

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB) clasifica a los principios activos en cuatro categorías según tengan alta o baja permeabilidad y solubilidad. Tanto la ATV como la EZM pertenecen a la Clase II, que corresponde a baja solubilidad y alta permeabilidad. Existen múltiples estrategias tecnológicas para aumentar la velocidad de disolución y la solubilidad de este tipo de fármacos.

### **5.4.1 Reducción del tamaño de partícula**

La micronización es una técnica sencilla que consiste en la transformación de polvo grueso en polvo ultrafino con un tamaño medio de partícula de micras. Puede realizarse utilizándose técnicas de molienda con molinos coloidales de chorro de alta presión o con rotores estatores. Sin embargo, las técnicas convencionales presentan limitaciones para controlar el tamaño, la forma, la morfología, las propiedades de la superficie y la carga electrostática, por lo que los productos finales muchas veces no tienen una distribución del tamaño uniforme o incluso se produce la aglomeración de partículas.

El desarrollo de nanocristales ha sido ampliamente aceptado por la industria farmacéutica para mejorar la biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua. Se trata de nanopartículas con carácter cristalino capaces de aumentar la solubilidad de saturación y la velocidad de disolución al incrementar el área superficial. Destacan por favorecer la rápida absorción y el rápido inicio de la acción del fármaco. Se ha demostrado que, por vía oral, tienen grandes propiedades adhesivas a las mucosas del tracto gastrointestinal, derivadas de las fuerzas de atracción de Van der Waals y además no es necesario el uso de tensioactivos, por lo que se reducen los efectos no deseados que pueden provocar.<sup>21</sup>

La causa principal de la baja biodisponibilidad sistémica y baja solubilidad de la ATV se debe al metabolismo de primer paso hepático. Para mejorar la biodisponibilidad, existe una reciente investigación sobre la obtención de nanocristales de ATV mediante nanoprecipitación. Los resultados reflejan que mejora la solubilidad por el tamaño nanométrico de los nanocristales y que se favorece el paso a través de las membranas de las células diana.<sup>22</sup>

Se han propuesto nanopartículas de quitosano cargadas de ATV cálcica como sistemas para la liberación sostenida vía oral, ya que el quitosano es compatible con el fármaco y es un transportador efectivo para fármacos poco solubles en agua.<sup>23</sup>

Por otro lado, la zeína, un polímero natural, seguro y biocompatible, se ha utilizado para desarrollar nanoesferas con ATV. En este estudio las nanoesferas demostraron

biodisponibilidad tres veces mayor que la ATV en suspensión y la comercialmente disponible en comprimidos.<sup>23,24</sup>

También se han elaborado sistemas de liberación de fármaco automicroemulsionantes (SMEDDS) mezclando ATV con EZM, una fase orgánica, un surfactante y un cosurfactante. Sin embargo, se observó adherencia de la ATV únicamente en la capa surfactante-cosurfactante y no en el núcleo, donde se deseaba.<sup>23</sup>

#### **5.4.2 Uso de excipientes: surfactantes y superdisgregantes**

Los surfactantes o tensioactivos son aquellas sustancias que ejercen una acción sobre la tensión superficial o interfacial, es decir, sobre la energía libre de Gibbs. Para ello, las moléculas deben tener actividades relativamente equilibradas, por lo que no pueden ser demasiado hidrófilas ni demasiado hidrófobas.

Los surfactantes actúan reduciendo la tensión interfacial, siendo la interfase el límite entre dos fases condensadas.

Según la forma en la que se disocian en agua se clasifican en: surfactantes aniónicos (se disocian en un anión anfífilo y un catión, que generalmente es un metal alcalino o un amonio cuaternario), surfactantes no iónicos (en solución acuosa no se ionizan ya que poseen grupos hidrófilos como alcohol, fenol, éter o amida) y surfactantes catiónicos (en presencia de agua se disocian en un catión orgánico anfífilo y en un anión normalmente de tipo halogenuro).<sup>25</sup>

Los comprimidos de EZM tienen laurilsulfato sódico y los comprimidos de ATV presentan en el recubrimiento de la película polisorbato 80 (Tween 80).

Los superdisgregantes son sustancias cuyo fin es romper o disgregar un comprimido en pequeñas partículas para disolver más rápido el principio activo. De esta forma, permiten aumentar el área superficial disponible y promover una rápida liberación del fármaco mejorando la biodisponibilidad. Al mismo tiempo, mejoran la compresibilidad, la resistencia a la fractura, la friabilidad, y no producen un impacto negativo en formulaciones que contienen altas dosis de fármaco. Normalmente son efectivos a bajas concentraciones, entre el 1-10%. Los superdisgregantes sintéticos más empleados en la actualidad son: croscovidona, croscarmelosa sódica y glicolato sódico de almidón.<sup>26</sup> Tanto ATV como EZM presentan en su formulación croscarmelosa sódica.

#### **5.4.3 Estructuras amorfas y dispersiones sólidas**

El polimorfismo es la capacidad que posee una sustancia de existir en varias formas cristalinas con una diferente disposición espacial de las moléculas que forman el cristal.

Todos y cada uno de los polimorfos de un mismo compuesto tienen energías diferentes, ya que la disposición de las moléculas en la red cristalina es distinta. Esto hace que solo uno de todos los posibles polimorfos sea termodinámicamente estable y, por tanto, el resto de los polimorfos tenderán a transformarse en él.<sup>27</sup>

Se puede distinguir entre, forma cristalina, que se repite a lo largo de las tres dimensiones del espacio la disposición de los átomos, moléculas o iones, y el estado amorfo que se caracteriza por una solidificación de las moléculas de forma desordenada.<sup>27,28</sup>

Las formas amorfas tienen una temperatura característica a la cual sus propiedades experimentan cambios importantes. Esta temperatura se denomina temperatura de transición vítrea (Tg), y es el punto en el que las moléculas presentan mayores cambios de movilidad. Por debajo de esta temperatura la forma amorfa será frágil y se dice que está en estado vítreo. En este estado, la falta de movilidad hace que la forma amorfa persista durante más tiempo. En el caso de que la sustancia se conserve por encima de Tg, la forma amorfa será elástica, tendrá mayor movilidad, lo que supone una rápida conversión a la forma cristalina. La forma amorfa presenta mayor solubilidad, pero no suele ser comercializada por su baja estabilidad química, su mayor higroscopicidad y su tendencia a cristalizar.

El fenómeno del polimorfismo tiene numerosas implicaciones en la industria farmacéutica. Por ello, es importante conocer el número de polimorfos que puede tener el principio activo, la estabilidad de todos ellos y si las formas metaestables pueden ser estabilizadas para que el polimorfo sea estable, soluble y sobreviva en la misma forma a las condiciones de procesado y fabricación del comprimido sin experimentar ninguna transformación.<sup>27</sup>

Se considera dispersión sólida a la dispersión de uno o más principios activos hidrófobos en una matriz inerte en estado sólido preparada por disolución en solvente orgánico, fusión del vehículo o por una combinación de disolución y fusión. Cuando la dispersión sólida entra en contacto con el medio acuoso, el vehículo inerte se disuelve y libera el fármaco poco soluble, aumenta el área de la superficie, aumentando la velocidad y la biodisponibilidad. Muchos excipientes solubles en agua se emplean como vehículos de las dispersiones, entre los que destacan: azúcares (dextrosa, manitol, sacarosa), ácidos (ácido cítrico, tartárico) y materiales poliméricos (PVP, PEG-4000, PEG-6000, HPMC, MC, ciclodextrinas).<sup>28,29</sup>

Las dispersiones sólidas son capaces de reducir el tamaño de partícula, mejorar la humectabilidad y dispersabilidad, cambiar el fármaco de forma cristalina a forma amorfa y reducir la aglomeración y la agregación de partículas, aunque el proceso de elaboración es costoso y es difícil reproducir las características fisicoquímicas.<sup>29</sup>

Un estudio reciente confirma las ventajas que presenta la preparación de ATV cálcica en dispersión sólida amorfa mediante una técnica de secado por pulverización. Utiliza la HPMC como polímero hidrófilo formador de la matriz y además favorece la transformación del fármaco a su forma amorfa. Todo ello, hace aumentar la solubilidad y el perfil de disolución. También mejora la biodisponibilidad debido a la mayor concentración de principio activo en el tracto gastrointestinal.<sup>30</sup>

Por otro lado, otro estudio demuestra que las dispersiones sólidas amorfas aceleran la velocidad de disolución y producen soluciones sobresaturadas que conducen a solubilidades más altas. Una solución sobresaturada tiene una concentración de soluto que supera el límite al disolver la forma cristalina termodinámicamente estable. Se preparan dispersiones sólidas usando EZM y ácido poliacrílico (PAA), polivinilpirrolidona (PVP) e hidroxipropilmetilcelulosa acetil succinato (HPMC-AS). La presencia de HPMC-AS retrasó el inicio de la cristalización en mayor medida (hasta 6h). En función del polímero que se emplea la EZM presenta diferentes perfiles de liberación, niveles de sobresaturación y cinética de disolución.<sup>31</sup>

El objetivo de un estudio fue investigar la eficacia farmacológica de las dispersiones sólidas de ATV con PVP-K30 elaboradas mediante el método evaporación disolvente. La muestra de principio activo se analizó por XRD (difractometría de rayos X), DSC (calorimetría diferencial

de barrido) y SEM (microscopía electrónica de barrido). Los estudios in vivo revelaron que la administración oral de ATV en forma dispersión sólida durante 14 días junto con una dieta alta en grasas condujo a una disminución significativa de los niveles de colesterol total y LDL en ratas hipercolesterolémicas. La cristalinidad del fármaco se redujo y las características de disolución del fármaco mejoraron. Hay que destacar que presenta efectos beneficiosos frente a la esteatosis hepática, patología que se caracteriza por la acumulación de grasa en el hígado.<sup>32</sup>

## **5.5 HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGÓTICA**

La hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo) es una enfermedad rara y potencialmente mortal que se caracteriza por la presencia de niveles plasmáticos de colesterol total mayores de 500 mg/dl, xantomas extensos y enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) prematura y progresiva. Los estudios experimentales han demostrado la baja capacidad de unión e internalización de las partículas de LDL, generalmente causada por mutaciones en los dos alelos del gen que codifica el receptor de LDL. Además, algunos pacientes pueden presentar mutaciones en otros genes, como APOB, PCSK9 y LDLRAP1, también implicados en la captación de LDL.

El Grupo de Consenso sobre la HF de la Sociedad Europea de Arterioesclerosis recomienda que la terapia hipolipemiente se inicie lo antes posible puesto que, si no reciben tratamiento, la mayoría de estos pacientes desarrollan aterosclerosis sintomática antes de los 20 años y normalmente fallecen antes de los 30 años. Por ello, ha generado una guía clínica para la detección y el tratamiento precoz de los pacientes con HFHo en Europa, siendo un documento de referencia a la hora de tomar decisiones sobre la atención médica que debe prestarse a estos pacientes. Anteriormente, no existían guías de práctica clínica exclusivas a esta patología, estando incluidas en las guías de manejo más generales.

De acuerdo con las guías recientemente publicadas, los objetivos terapéuticos del nivel de LDL en pacientes con HFHo tienen que ser menores de 100 mg/dl en adultos; estar por debajo 135 mg/dl en niños y de 75 mg/dl en sujetos con ECVA clínica. Sin embargo, este Grupo de Consenso es consciente de que estos objetivos son difíciles de conseguir y reconoce que la heterogeneidad genética y fenotípica de la HFHo puede traducirse en una amplia variabilidad de la respuesta a las terapias hipolipemiantes, tanto convencionales como novedosas. Está comprobada la eficacia de las estatinas, pero incluso con las dosis más altas de las estatinas más eficaces (atorvastatina y rosuvastatina), solo se observan reducciones entre un 10 y 25% de LDL en la mayoría de los pacientes. La adición de ezetimiba, produce una disminución de un 10/15-45%, por lo que el tratamiento conjunto proporciona una reducción mayor (30-40%). La terapia combinada junto con los fibratos y sequestradores de ácidos biliares, se considera un tratamiento de tercera línea, aunque su uso puede estar limitado por su tolerabilidad y disponibilidad.

La eliminación extracorpórea de LDL, aunque sea una estrategia terapéutica cara y compleja, es coste-efectiva y debe considerarse un tratamiento eficaz ya que permite reducir un 55-70%, teniendo que remitir al paciente a un centro especializado en ello. Es preferible iniciarlo antes de los 5 años y no más tarde de los 8.

Recientemente han surgido nuevas moléculas cuyo mecanismo de acción se basa en alterar la producción y secreción de lipoproteínas con apoB, en lugar de aumentar su eliminación. Estos fármacos son Lomitapida, aprobada hace poco por la FDA y por la EMA como terapia complementaria en pacientes mayores de 18 años con o sin aféresis de LDL, y Mipomersen aprobado por la FDA y rechazado por la EMA, también como terapia complementaria en pacientes mayores de 12 años sin aféresis de LDL.<sup>33</sup>

**Lomitapida.** Es un inhibidor oral de la proteína de transferencia microsómica de triglicéridos (MTP), que es responsable de transferir triglicéridos y fosfolípidos a quilomicrones y VLDL durante su ensamblaje en el intestino y el hígado, respectivamente, lo que produce una reducción de la secreción de estas lipoproteínas a la circulación. Un ensayo clínico abierto, muestra que este fármaco a las dosis máximas toleradas junto con el tratamiento estándar, redujo los niveles plasmáticos de LDL y apoB alrededor de un 50% y de Lp(a) un 15%, con una disminución duradera de LDL durante un período adicional de seguimiento. Los acontecimientos adversos que se observan de forma más frecuente son síntomas gastrointestinales (náuseas, flatulencia y diarrea) y acumulación de grasa hepática. Está contraindicada con inhibidores moderados y potentes del CYP3A4.<sup>33</sup>

**Mipomersen.** Se trata de un oligonucleótido antisentido, administrado mediante inyección subcutánea, cuya diana es el ARNm de la apoB. El resultado de un ensayo clínico, refleja que administrado con el tratamiento hipolipemiante es capaz de reducir aproximadamente el 25% de los niveles plasmáticos de LDL, el 27% de apoB y el 31% de Lp(a). Los efectos adversos más habituales son reacciones en el lugar de inyección, algunas de las cuales son de larga duración, síntomas pseudogripales y elevación de las transaminasas.<sup>33,34</sup>

**PCSK9.** Es una serina proteasa que favorece la degradación intracelular de los RLDL hepáticos, disminuyendo su reciclaje hacia la membrana, lo que ocasiona una reducción del número de RLDL, por tanto, un aumento de los niveles de LDL. Actualmente, se encuentran en etapas avanzadas de investigación anticuerpos monoclonales para inhibir PCSK9 y así reducir los niveles de LDL. Los estudios en fase I y II han mostrado que es bien tolerado y no se han producido efectos adversos graves. Además, no presenta interacciones con estatinas u otros fármacos ya que los anti-PCSK9 no se metabolizan por el CYP450.<sup>34</sup>

## 6. CONCLUSIONES

---

La hipercolesterolemia es una enfermedad de elevada incidencia que afecta a la eliminación de LDL de la sangre y favorece el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Un estilo de vida saludable junto con la dieta mediterránea contribuye a la prevención y el tratamiento de niveles altos de LDL y, en consecuencia, disminuye el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.

El tratamiento de primera línea son las estatinas debido a su eficacia hipolipemiante, aunque presentan efectos secundarios siendo los más frecuentes miopatías y rbdomiólisis. Cuando se añade ezetimiba a la terapia con estatinas, aumenta la reducción de los niveles de LDL y mejoran los resultados cardiovasculares ya que se trata de principios activos con diferente mecanismo de acción.

Atorvastatina y ezetimiba son fármacos con baja solubilidad, los cuales presentan una velocidad de disolución reducida que limita su biodisponibilidad oral. Los nuevos avances tecnológicos han permitido disminuir el tamaño de partícula, incorporar surfactantes y superdisgregantes y utilizar formas amorfas y dispersiones sólidas, para mejorar la solubilidad. Los estudios realizados hasta el momento demuestran los beneficios que presentan estos recursos para mejorar las características de disolución de dichos fármacos hipolipemiantes y de esta manera alcanzar mayores concentraciones plasmáticas.

En los últimos años, se han descubierto nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica: la inhibición de la proteína de transferencia microsómica de triglicéridos (Lomitapida), la inhibición de la producción hepática de apoB (Mipomersen) y la inhibición de una serina proteasa que favorece la degradación de los receptores LDL hepáticos (PCSK9). Este tipo de enfoque resulta prometedor para optimizar el descenso de LDL y probablemente en un futuro próximo cobrará mucha importancia.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

---

1. Maldonado Saavedra O, Ramírez Sánchez I, García Sánchez J, Ceballos Reyes G, Méndez Bolaina E. Colesterol: Función biológica e implicaciones médicas. Rev mexicana de ciencias farmacéuticas. 2012; Vol.43 No.2.
2. Hipercolesterolemia, Sociedad Española de Medicina Interna [Internet] Disponible en: <https://www.fesemi.org/informacion-pacientes/conozca-mejor-suenfermedad/hipercolesterolemia> (marzo, 2020)
3. Pérez de Isla L., Mata P. y Leguina I. Hipercolesterolemia: una llamada a la acción. Deusto Business School Health, 2017.
4. Villar Álvarez F, Mata López P, Plaza Pérez I, Pérez Jiménez F, Maiquez Galán A, Casanovas Lenguas J.A, et al. Recomendaciones para el control de la colesterolemia en España. Rev Esp Salud Pública 2000; Vol. 74 No. 5-6, 457-74.
5. Nota de prensa. La mitad de la población española tiene el colesterol elevado [Internet]. Sociedad Española de Cardiología. [Internet]. Disponible en: <https://secardiologia.es/comunicacion/notas-de-prensa/notas-de-prensa-sec/4237-mitad-de-poblacion-espanola-tiene-colesterol-elevado> (marzo, 2020)
6. Valenzuela B. A, Ronco M. A. Fitoesteroles y fitoestanoles: aliados naturales para la protección de la salud cardiovascular. Revista chilena de nutrición. 2004; 31, 161-169.
7. Cachofeiro, V. Alteraciones del colesterol y enfermedad cardiovascular. Libro de la salud cardiovascular. Madrid, 2000. p. 131-139.
8. Nota de Prensa. Los expertos consideran las estatinas como uno de los mayores avances farmacológicos en 20 años. Sociedad Española de Cardiología [Internet]. Disponible en: <https://secardiologia.es/comunicacion/notas-de-prensa/notas-de-prensa-sec/5192> (marzo, 2020)

9. Pascual Fuster V, Meco López J. Guía de Alimentación Cardiosaludable en Atención Primaria, Instituto Flora. 2ª Ed. Barcelona, 2007.
10. Efectos de la fibra dietética sobre el colesterol y las enfermedades cardiovasculares Infoalimenta. [Internet]. Disponible en: <http://infoalimenta.com/ciencia/78/65/efectos-de-la-fibra-dietetica-sobre-el-colesterol-y-las-enfermedades-cardiovasculares/> (marzo, 2020)
11. Villalobos FAM, Lemus HLL, Reyes Escogido M de LR & Emiliano JR. Uso de Probióticos para el Control de la Hipercolesterolemia. Archivos de Medicina. 2017; Vol. 13 No. 4:2.
12. Barbería Layana J.J. Tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra; 1994. Vol.2 No.5.
13. Tratamiento farmacológico, Fundación Hipercolesterolemia Familiar [Internet] Disponible en: <https://www.colesterolfamiliar.org/tratamiento/tratamiento-de-las-hipercolesterolemias-familiares/tratamiento-farmacologico/> (marzo, 2020)
14. Gurram K, Deshpande PB, Kar SS, Navak UY, Udupa N & Reddy MS. Role of Components in the Formation of Self-microemulsifying Drug Delivery Systems. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. Mayo-Junio 2015; Vol.77 No.3, 249–257.
15. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet] Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (marzo, 2020)
16. Fernández Sanchis D. Factores de elección de estatinas para los algoritmos de prescripción. Rev de la O.F.I.L. 2014; Vol.24 No.2, 115-130.
17. Aulton M.E. Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2ª Ed. Elsevier. Barcelona, 2004.
18. Muñoz de los Ríos MD. Diseño, caracterización y aplicaciones clínicas de formulaciones orales y transdérmicas de clorhidrato de metadona. Tesis. Universidad de Granada, 2018.
19. Martínez Pacheco R, Vila Jato J. Tratado de tecnología farmacéutica (Vol III). Síntesis, Madrid, 2017.
20. Televi A, Quiroga P, Esperanza M. Procesos biofarmacéuticos: su relación con el diseño de formas farmacéuticas y el éxito de la farmacoterapia. 1ª Ed. Editorial de la Universidad de la Plata, Argentina, 2016.
21. Zhi Hui Loh, Asim Kumar Samanta, Paul Wan Sia Henga. 2015. Overview of milling techniques for improving the solubility of poorly water-soluble drugs. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2015; Vol.10, 255-274.

22. Lagunas V. Preparación y caracterización de nanocristales de atorvastatina obtenidos por el método de nanoprecipitación. Rev Tlamati Sabiduría. 2016; Vol.7 No.2.
23. Zapata Catzin G.A. Síntesis y caracterización de poliuretanos con atorvastatina para sistemas de liberación. Tesis. Centro de Investigación Científica de Yucatán, México, 2017.
24. Hashem, F.M, Al-Sawahli, M.M., Nasr, M., Ahmed, O.A. Optimized zein nanospheres for improved oral bioavailability of atorvastatin. Internacional Journal of Nanomedicine. 2015; Vol.10 No.1, 4059-69.
25. Salager J.L. Surfactantes: tipos y usos. Laboratorio FIRP. Mérida, Venezuela, 2002.
26. Hernández-Torres J.E. & Melgoza-Contreras L.M. (2014). Principales superdisgregantes sintéticos, mecanismos y factores que influyen en su actividad. Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farma. 2014; Vol.43 No.2, 234-247.
27. Prohens R & Puigjaner C. Polimorfismo en la industria farmacéutica. El Farmacéutico. Barcelona, 2007; No.373, 58-68.
28. Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica Vol I: Aspectos fundamentales de los Sistemas farmacéuticos y Operaciones básicas. Editorial Síntesis, Madrid, 2001.
29. Dhirendra, K., et al., Solid dispersions: A review. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences. Abril 2009; Vol.22 No.2, 234-246.
30. Kwon, Giri, Song, Bae, Lee, Kim. Spray-Dried Amorphous Solid Dispersions of Atorvastatin Calcium for Improved Supersaturation and Oral Bioavailability. Pharmaceutics. Septiembre 2019; Vol.11 No.9, 461.
31. Elkhabaz A, Sarkar S, Dinh J, Simpson G, Taylor L. Variation in Supersaturation and Phase Behavior of Ezetimibe Amorphous Solid Dispersions upon Dissolution in Different Biorelevant Media. Molecular Pharmaceutics. Enero 2018; Vol.15 No.1, 193-206.
32. Jahangiri A, Barzegar-Jalali M, Garjani A, Javadzadeh Y, Hamishehkar H, Afroozian A et al. Pharmacological and histological examination of atorvastatin-PVP K30 solid dispersions. Powder Technology. Septiembre 2015; Vol.286, 538-545.
33. Ascaso J, Mata P, Arbona C, Civeira F, Valdivielso P, Masana L. Hipercolesterolemia familiar homocigótica: adaptación a España del documento de posición del grupo de consenso sobre hipercolesterolemia familiar de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis. Documento de Consenso de la Sociedad SEA y la FHF. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis. 2015; Vol.27 No.2, 80-96.
34. Cuevas A, Farías M, Alonso R. Nuevos fármacos para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Revista médica de Chile. 2014; Vol.142 No.7, 880-888.