

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 392**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 31/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2012 E 12760271 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2015 EP 2688558**

54 Título: **Composición de un complejo oral que comprende un éster de ácidos grasos omega-3 y un inhibidor de HMG-CoA reductasa**

30 Prioridad:

23.03.2011 KR 20110025940

29.04.2011 KR 20110041168

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.11.2015

73 Titular/es:

**HANMI PHARM. CO., LTD. (100.0%)
893-5 Hajeo-ri Paltan-myeon Hwaseong-si
Gyeonggi-do 445-910, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, YONG IL;
YOON, EUN JIN;
IM, HO TAEK;
SHIN, YOON SUB;
PARK, JAE HYUN y
WOO, JONG SOO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 550 392 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición de un complejo oral que comprende un éster de ácidos grasos omega-3 y un inhibidor de HMG-CoA reductasa.

SECTOR DE LA INVENCIÓN

- 5 La presente invención se refiere a una composición de un complejo oral que comprende ésteres de ácidos grasos omega-3 y un inhibidor de HMG-CoA reductasa.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 Los aceites de animales marinos, también conocidos habitualmente como aceites de pescado, son las fuentes principales de ácidos grasos omega-3, es decir, los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), que modulan el metabolismo de los lípidos. Los ácidos grasos omega-3, sin efectos secundarios, aumentan el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL) en suero, reduciendo los triglicéridos del suero (TG), la presión de la sangre sistólica y diastólica, el ritmo cardíaco, y la activación del complejo de coagulación de la sangre factor VII-fosfolípidos.

15 Los medicamentos de ácidos grasos omega-3 disponibles en la actualidad son etil ésteres de ácidos grasos omega-3 (a los que se hará referencia a continuación como "ésteres de ácidos grasos omega-3"), una concentración etil esterificada de ácidos grasos omega-3, es decir, ácidos grasos poli-insaturados procedentes de aceites de pescado que contienen DHA y EPA, y son comercializados con la marca OMACOR®. Estos ésteres de ácidos grasos omega-3 son formulados en general en forma de cápsula, tal como cápsulas de gelatina, tal como se da a conocer en las patentes US N°s 5.502.077, 5.656.667 y 5.698.594.

20 Además de productos de fermentación natural, mevastatina y lovastatina (MEVACOR®; ver patente US N° 4.231.938), existen diferentes tipos de inhibidores de HMG-CoA reductasa sintéticos y semisintéticos incluyendo simvastatina (ZOCOR®; ver patente US N° 4.444.784), sal sódica de pravastatina (PRAVACHOL®; ver patente US N° 4.346.227), sal sódica de fluvastatina (LESCOL®; ver patente US N° 5.354.772), sal cálcica de atorvastatina (LIPITOR®; ver patente US N° 5.273.995), sal sódica de cerivastatina (también conocida como rivastatina; ver patente US N° 5.177.080), sal cálcica de resuvastatina (CRESTOR®; ver patente KR N° 105431) y sal cálcica de pitavastatina (LIVARO®; ver patente KR N° 101149). Estos inhibidores de HMG-CoA reductasa contienen 3-hidroxi lactonas o correspondientes ácidos dihidroxi de anillo abierto, y se refieren frecuentemente como "estatinas". Las estatinas han sido utilizadas típicamente como tratamiento para mantener los niveles de colesterol dentro de un rango normal. Las estatinas pueden inhibir HMG-CoA reductasa que regula la síntesis del colesterol reduciendo la producción de colesterol, o puede reducir la lipoproteína de baja densidad (LDL) del colesterol en suero al regular de manera ascendente receptores de LDL en el hígado. De este modo, la función principal de las estatinas es disminuir el colesterol LDL. Las estatinas son conocidas por reducir el riesgo de enfermedad coronaria (CHD) en un tercio, pero tienen efectos limitados sobre TG y HDL en suero.

35 Los pacientes con hipercolesterolemia y dislipidemia mixta muestran elevados niveles de LDL y TG. Es ventajoso utilizar una combinación farmacéutica de ésteres de ácidos grasos omega-3 y estatinas porque es aplicable para el tratamiento de niveles elevados tanto de LDL como de TG.

40 Por lo tanto, el desarrollo de una combinación farmacéutica de ésteres de ácidos grasos omega-3 y estatinas puede ser útil para el tratamiento de hiperlipidemia al aumentar HDL en suero, reduciendo al mismo tiempo los niveles de LDL y TG. Por lo tanto, se han llevado a cabo muchas investigaciones sobre la formulación combinada de ésteres de ácidos grasos omega-3. Por ejemplo, la Publicación de Patente U.S N° 2007/0212411 ha dado a conocer formulaciones combinadas de OMACOR® al llevar a cabo, de manera secuencial, recubrimiento barrera de polímero, recubrimiento del medicamento y recubrimiento superior. Entre los ejemplos de ingredientes farmacéuticos activos que se pueden utilizar para los recubrimientos se incluyen simvastatina, fenofibrato, pravastatina, propranolol, enalapril y prioglitazona.

45 Las Publicaciones de Patentes coreanas N° 2007-0038553, 2007-0108945 y 2009-0086078 dan a conocer composiciones farmacéuticas que consisten en mezcla directa de ésteres de ácidos grasos omega-3 con estatinas, no obstante, la estabilidad del medicamento no puede ser garantizada cuando se efectúa la mezcla directa. Asimismo, las Publicaciones de Patentes coreanas N° 2007-0108945 y 2007-0083715 se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden estatinas o micro-cápsulas de las mismas. Las composiciones son formuladas en forma de cápsulas blandas, mezcladas con aceites de ácidos grasos omega-3 que provocan una liberación retardada de estatina, de manera que la tasa de disolución de la estatina es mucho más lenta que la de los medicamentos de estatina disponibles comercialmente.

5 En la actualidad, no hay medicamentos de composición de un complejo que comprendan ésteres de ácidos grasos omega-3 e inhibidor de HMG-CoA reductasa que tengan la misma tasa de disolución de la estatina como los medicamentos de estatina comerciales. Por lo tanto, existía la necesidad de desarrollar una composición de un complejo que comprenda ésteres de ácidos grasos omega-3 e inhibidores de HMG-CoA reductasa que sean farmacéuticamente estables; poseyendo la misma tasa de disolución y eficacia que los medicamentos comerciales de estatina; y que no muestre un comportamiento de liberación retardada incluso después de un periodo prolongado de almacenamiento.

RESUMEN DE LA INVENCION

10 De acuerdo con lo anterior, es un objetivo de la presente invención dar a conocer una composición de un complejo oral que comprende ésteres de ácidos grasos omega-3 y rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que muestre una tasa mejorada de liberación de rosuvastatina y que no muestre un comportamiento de liberación retardada incluso después de un largo periodo de almacenamiento.

Otro objetivo de la presente invención consiste en dar a conocer un procedimiento para la preparación de una composición de un complejo oral.

15 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se da a conocer una composición de un complejo oral que comprende: (a) un núcleo de cápsula blanda que comprende ésteres de ácidos grasos omega-3; (b) una primera capa de recubrimiento que envuelve el núcleo de cápsula blanda y que comprende un material de recubrimiento hidrofóbico; y (c) una segunda capa de recubrimiento depositada sobre la primera capa de recubrimiento, que comprende (i) rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (ii) alcohol polivinílico (PVA), un copolímero por injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (PVA-PEG), o una mezcla de los mismos.

20 De acuerdo con otro objeto de la presente invención, se da a conocer un procedimiento para preparar la composición de un complejo oral, que comprende las etapas de: (1) preparar un núcleo de cápsula blanda que comprende ésteres de ácidos grasos omega-3; (2) formar una primera capa de recubrimiento que envuelve el núcleo de cápsula blanda y que comprende un material de recubrimiento hidrofóbico; y (3) formar una segunda capa de recubrimiento sobre la primera capa de recubrimiento, que comprende (i) rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (ii) PVA, copolímero de injerto PVA-PEG, o una mezcla de los mismos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los anteriores y otros objetivos y características de la presente invención quedarán evidentes de la descripción siguiente de la invención, en relación con los dibujos adjuntos, que muestran respectivamente:

30 Figura 1: tiempos de desintegración de las cápsulas obtenidas en los Ejemplos Comparativos 1, 3 y Ejemplos 1 a 7;

Figura 2: tiempos de desintegración dependiendo de la cantidad de etil celulosa en las cápsulas obtenidas en el Ejemplo Comparativo 3 y Ejemplos 1 a 7;

Figura 3: los cambios en el contenido de agua de las cápsulas obtenidas en los Ejemplos Comparativos 1, 3 y Ejemplos 1 a 7; y

35 Figura 4: los cambios en las tasas de disolución de rosuvastatina en las cápsulas obtenidas en los Ejemplos Comparativos 2, 4, 5 y Ejemplos 8 a 12.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

40 La composición de un complejo oral de la invención se caracteriza por comprender: (a) un núcleo de cápsula blanda que comprende ésteres de ácidos grasos omega-3; (b) una primera capa de recubrimiento que envuelve el núcleo de cápsula blanda y comprende un material de recubrimiento hidrofóbico; y (c) una segunda capa de recubrimiento depositada sobre la primera capa de recubrimiento, que comprende los ingredientes de (i) rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (ii) PVA, copolímero de injerto PVA-PEG, o una mezcla de los mismos.

A continuación, los componentes contenidos en la composición de un complejo oral de la presente invención se describirán de manera detallada.

(a) Núcleo de cápsula blanda

El núcleo de cápsula blanda de la composición de un complejo de acuerdo con la composición de la presente invención comprende ésteres de ácidos grasos omega-3 como primer ingrediente farmacéuticamente activo.

En una realización de la presente invención, los ésteres de ácidos grasos omega-3 pueden comprender etil ésteres de EPA y DHA en una cantidad de 80% en peso o más, preferentemente, como mínimo, 40% en peso de etil éster de EPA, y como mínimo, 34% en peso de etil éster de DHA. Preferentemente, los ésteres de ácidos grasos omega-3 pueden comprender etil éster de ácidos grasos omega-3 en una cantidad de 90% en peso o más.

- 5 La cantidad de ésteres de ácidos grasos omega-3 presentes en el núcleo de cápsula blanda puede ser de 100 mg a 2,000 mg.

En una realización preferente de la presente invención, la cantidad de ésteres de ácidos grasos omega-3 puede ser de 70% a 95% en peso, basado en el peso total del núcleo de cápsula blanda, sin que ello sea limitativo.

- 10 Asimismo, el núcleo de cápsula blanda puede ser preparado de manera convencional para fabricar cápsulas blandas utilizando materiales típicos para cápsulas blandas, por ejemplo, gelatinas.

(b) Primera capa de recubrimiento

- 15 En la composición de un complejo oral de la presente invención, la primera capa de recubrimiento comprende un material de recubrimiento hidrofóbico que envuelve el núcleo de cápsula blanda a efectos de impedir un cambio en el contenido de agua dentro del núcleo de cápsula blanda que pueda afectar la tasa de disolución de la segunda capa de recubrimiento que contiene rosuvastatina y el aumento de materiales relacionados. Cuando la rosuvastatina es aplicada como recubrimiento directamente sobre el núcleo de cápsula blanda, conteniendo éster de ácidos grasos omega-3, entonces, el contenido de agua de la cápsula puede afectar el contenido de la rosuvastatina, reduciendo su tasa de disolución e incrementando los materiales relacionados. En la presente invención, no obstante, la primera capa de recubrimiento que comprende un material de recubrimiento hidrofóbico se utiliza entre el núcleo de cápsula blanda que contiene un éster de ácidos grasos omega-3 y la segunda capa de recubrimiento que contiene rosuvastatina, minimizando el efecto del contenido de agua y otros peligros potenciales.

- 20 Se pueden incluir entre los ejemplos de material de recubrimiento hidrofóbico el acetato de celulosa, polivinil acetato, etil celulosa, y copolímeros del ácido metacrílico, es decir, Eudragit®, preferentemente etil celulosa. La cantidad de material de recubrimiento hidrofóbico utilizado puede ser, basándose en la cantidad total de la primera capa de recubrimiento, de 15% a 75% en peso, preferentemente de 16% a 75% en peso, más preferentemente de 16% a 72% en peso. Si la cantidad de material de recubrimiento hidrofóbico utilizado es menor de 15% en peso, el cambio en el contenido de agua se hace más grande, provocando deterioro de la estabilidad de almacenamiento al reducir el contenido de rosuvastatina y la tasa de disolución así como también el aumento de los materiales utilizados.

- 30 La primera capa de recubrimiento puede comprender además materiales de recubrimiento convencionales tales como hidroxipropil metil celulosa (HPMC) e hidroxilpropil celulosa (HPC), que se utilizan en general en el sector farmacéutico. Además, la primera capa de recubrimiento puede comprender además otros aditivos farmacéuticamente aceptables tales como desintegrantes, diluyentes, estabilizantes, materiales de unión, y modificadores de deslizamiento hasta el punto en que no afecten de manera adversa la tasa de desintegración de la cápsula.

- 35 La primera capa de recubrimiento puede ser preparada disolviendo o dispersando el material de recubrimiento hidrofóbico en agua, etanol, o una mezcla de los mismos, preferentemente en el disolvente mixto, obteniendo una solución de recubrimiento y aplicando a continuación la solución sobre la superficie del núcleo de cápsula blanda.

- 40 La primera capa de recubrimiento puede estar aplicada sobre el núcleo de cápsula blanda en una cantidad de 2 partes en peso o más, preferentemente de 4 a 10 partes en peso, basándose en 100 partes en peso del núcleo de cápsula blanda.

(c) Segunda capa de recubrimiento

- 45 En la composición de un complejo oral de la presente invención, la segunda capa de recubrimiento comprende los ingredientes: (i) rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como segundo ingrediente farmacéutico activo, y (ii) PVA, copolímero de injerto PVA-PEG o una mezcla de los mismos, como material de recubrimiento, que permite una liberación rápida de rosuvastatina cuando está disuelta y que impide también la liberación retardada de rosuvastatina después de ser almacenada.

La segunda capa de recubrimiento puede ser preparada por disolución o dispersión de dichos ingredientes (i) y (ii) en agua, etanol, o una mezcla de los mismos, preferentemente en el disolvente mixto, para obtener una solución de recubrimiento, seguido de la aplicación de la solución sobre la superficie de la primera capa de recubrimiento.

La cantidad del ingrediente (i) utilizado en la segunda capa de recubrimiento puede ser de 1 mg a 50 mg, y la cantidad del ingrediente (ii) utilizado puede ser de 25% a 85% en peso, preferentemente de 25% a 80% en peso, basado en el peso total de la segunda capa de recubrimiento.

5 La segunda capa de recubrimiento puede comprender además HPMC, polivinilpirrolidona (PVP), o una mezcla de los mismos, y también puede comprender, si es necesario, otros aditivos farmacéuticamente aceptables tales como estabilizantes alcalinos.

La segunda capa de recubrimiento puede ser aplicada como recubrimiento sobre la primera capa de recubrimiento en una cantidad de 3 a 30 partes en peso, preferentemente de 5 a 20 partes en peso, basándose en 100 partes en peso del núcleo de cápsula blanda.

10 La presente invención da a conocer también un procedimiento para la preparación de la composición de un complejo oral de la presente invención, que comprende las siguientes etapas de: (1) preparar un núcleo de cápsula blanda que comprende ésteres de ácidos grasos omega-3; (2) formar una primera capa de recubrimiento que envuelve el núcleo de cápsula blanda y comprende un material de recubrimiento hidrofóbico; y (3) formar una segunda capa de recubrimiento sobre la primera capa de recubrimiento, que comprende los ingredientes de (i) rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (ii) PVA, copolímero de injerto PVA-PEG, o una mezcla de los mismos.

15 De manera específica, el procedimiento para preparar la composición de un complejo oral de la presente invención puede comprender las siguientes etapas de: (1) preparar un núcleo de cápsula blanda que contiene ésteres de ácidos grasos omega-3 de manera convencional para la fabricación de cápsulas blandas; (2) formar una primera capa de recubrimiento que envuelve el núcleo de cápsula blanda disolviendo el material de recubrimiento hidrofóbico en un disolvente adecuado para recubrimiento barrera, por ejemplo, en una mezcla de etanol y agua, aplicando la solución de recubrimiento sobre el núcleo de cápsula blanda, y a continuación, secando la solución; y (3) formar una segunda capa de recubrimiento sobre la primera capa de recubrimiento por disolución de los ingredientes (i) y (ii) con estabilizantes alcalinos y/u otros aditivos farmacéuticamente aceptables en un disolvente adecuado, por ejemplo, en una mezcla de etanol y agua, aplicando la solución de recubrimiento sobre la superficie de la primera capa de recubrimiento, y secando a continuación la solución.

La composición de un complejo oral de la presente invención puede ser formulada en forma de cápsulas, y puede ser administrada por vía oral.

20 La composición de un complejo oral de la presente invención puede mostrar una tasa de liberación de rosuvastatina o su sal farmacéuticamente aceptable de 80% o más en un tampón de citrato de 0,05M dentro de un periodo de 30 min, preferentemente dentro de 10 min; y sin liberación retardada después de almacenamiento durante 6 meses a 40°C bajo una humedad relativa de 75% (RH). Los anteriores resultados de prueba indican una buena tasa de disolución y estabilidad de almacenamiento, y por lo tanto, es posible su utilización en formas compuestas.

25 La composición de un complejo oral de la presente invención contiene tanto ésteres de ácidos grasos omega-3 como rosuvastatina, como ingredientes farmacéuticamente activos, que pueden aumentar el nivel de HDL en suero reduciendo al mismo tiempo los niveles de LDL y TG. Por lo tanto, se puede utilizar para prevenir de manera efectiva o para tratar la hipertrigliceridemia, hipercolesteremia, enfermedades arteriales coronarias (CAHD), dislipidemia, y niveles incrementados de colesterol LDL en suero, y se puede utilizar también para prevenir o tratar enfermedades cardiovasculares.

EJEMPLOS

40 Se facilitan los siguientes Ejemplos para ilustrar realizaciones preferentes de la presente invención, pero no están destinados a limitar el alcance de la misma.

Preparación de un núcleo de cápsula blanda

Ejemplo Comparativo 1: Cápsula blanda que comprende éster de ácidos grasos omega-3

45 Se preparó una cápsula blanda con 1.000 mg de aceites de ésteres de ácidos grasos omega-3 utilizando un procedimiento convencional para la fabricación de cápsulas blandas de gelatina.

Ejemplo Comparativo 2: Cápsula blanda que comprende ésteres de ácidos grasos omega-3 y rosuvastatina

Se preparó una cápsula blanda repitiendo los procedimientos del Ejemplo Comparativo 1, excepto en la utilización de una mezcla homogénea de 1.000 mg de aceites de ésteres de ácidos grasos omega-3 y 10 mg de rosuvastatina.

Primer recubrimiento

Ejemplo Comparativo 3: Cápsula blanda de ésteres de ácidos grasos omega-3 con recubrimiento barrera convencional.

5 De acuerdo con los ingredientes descritos en la Tabla 1, se añadieron hidroxipropil metil celulosa (HPMC 2910, Shinetsu Co. Ltd., Japón), polietilenglicol (PEG 6000, Sanyo Chemical Industries, Ltd., Japón) y polivinilpirrolidona (PVP K-30, BASF SE, Alemania) a una mezcla de etanol y agua, y a continuación, se mezclaron para obtener una solución de recubrimiento.

10 La solución de recubrimiento fue aplicada como recubrimiento sobre la superficie del núcleo de cápsula blanda preparadas en el Ejemplo Comparativo 1 utilizando un dispositivo de recubrimiento (SFC-30, SEJONG Co., Ltd.), en el que la temperatura del aire suministrado era de 45°C y la temperatura del producto se ajustó a 30°C. El producto fue secado durante 30 minutos para eliminar disolvente residual, de manera que se obtuvo una cápsula blanda con recubrimiento barrera.

Ejemplos 1 a 7: Cápsula blanda de ésteres de ácidos grasos omega-3 con recubrimiento barrera hidrofóbico.

15 De acuerdo con los ingredientes descritos en la Tabla 1, se preparó una cápsula blanda con un recubrimiento barrera hidrofóbico repitiendo los procedimientos del Ejemplo Comparativo 3, excepto la adición de etil celulosa (Dow Chemical Company, US) como material de recubrimiento hidrofóbico.

Las composiciones de cápsulas blandas y recubrimientos barrera se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1

	Ej. Comp. 3	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7
Núcleo de cápsula blanda	Ej. Comp. 1							
HPMC 2910 (% en peso)	80	72	64	48	32	16	8	0
PEG 6000 (% en peso)	10	10	10	10	10	10	10	10
PVP K-30 (% en peso)	10	10	10	10	10	10	10	10
Etil celulosa (% en peso)	0	8	16	32	48	64	72	80
Etanol (mg)	(1040)	(1040)	(1040)	(1040)	(1040)	(1040)	(1040)	(1040)
Agua destilada (mg)	(440)	(440)	(440)	(440)	(440)	(440)	(440)	(440)
Cantidad total de la primera capa de recubrimiento (% en peso)	100	100	100	100	100	100	100	100
Contenido EC en la primera capa de recubrimiento (% en peso)	0	8.0	16.0	32.0	48.0	64.0	72.0	80.0

20 **Segundo recubrimiento**

Ejemplos Comparativos 4 a 6: Cápsula blanda de éster de ácidos grasos omega-3 con recubrimiento de rosuvastatina

25 Se añadieron sal cálcica de rosuvastatina, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC 2910, Shinetsu Co., Ltd., Japón), polietilenglicol (PEG 6000, Sanyo Chemical Industries, Ltd., Japón) y PVA (Kurary Co., Ltd., Japón) a una mezcla de etanol y agua, y a continuación, se mezcló para obtener una solución de recubrimiento.

La solución de recubrimiento fue aplicada sobre la superficie de las cápsulas blandas de ésteres de ácidos grasos omega-3 obtenidas en los Ejemplos Comparativos 1, 3 y Ejemplo 5, respectivamente, utilizando un dispositivo de recubrimiento (SFC-3, SEJONG Co., Ltd.), en el que la temperatura de suministro del aire era de 45°C y la temperatura del producto fue ajustada a 30°C. Los productos fueron secados durante 30 minutos para eliminar disolvente residual, de manera que se obtuvieron composiciones complejas.

Ejemplos 8 a 12: Cápsula blanda de ésteres de ácidos grasos omega-3 con recubrimiento de rosuvastatina

Se añadieron a una mezcla de etanol y agua rosuvastatina cálcica, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC 2910, Shinetsu Co., Ltd., Japón), y polietilenglicol (PEG 6000, Sanyo Chemical Industries, Ltd., Japón). Además, se añadieron a la misma PVA (Kurary Co., Ltd., Japón) o copolímero de injerto PVA-PEG (Kollicoat IR, BASF SE, Alemania), y a continuación, se mezcló para obtener una solución de recubrimiento.

La solución de recubrimiento fue aplicada sobre la superficie de la cápsula blanda de éster de ácidos grasos omega-3 obtenida en el Ejemplo 5, utilizando un dispositivo de recubrimiento (SFC-3, SEJONG Co., Ltd.), en el que la temperatura del aire suministrado era de 45°C y la temperatura del producto se ajustó a 30°C. Los productos fueron secados durante 30 minutos para eliminar disolvente residual, de manera que se obtuvieron composiciones complejas.

Las composiciones de segundas capas de recubrimiento se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2

	Ej. Comp. 4	Ej. Comp. 5	Ej. Comp. 6	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 10	Ej. 11	Ej. 12
Núcleo de cápsula blanda (con primer recubrimiento)	Ej. Comp. 1	Ej. Comp. 3	Ej. 5	Ej. 5	Ej. 5	Ej. 5	Ej. 5	Ej. 5
Rosuvastatina cálcica (mg)	10.4	10.4	10.4	10.4	10.4	10.4	10.4	10.4
HPMC 2910(P645) (mg)	10	10	54	36	26	10	0	0
PEG 6000 (mg)	5.6	5.6	5.6	5.6	5.6	5.6	5.6	5.6
PVA (mg)	44	44	0	18	28	44	54	0
Kollicoat IR (mg)	0	0	0	0	0	0	0	54
Etanol (mg)	(644)	(644)	(644)	(644)	(644)	(644)	(460)	(460)
Agua destilada (mg)	(276)	(276)	(276)	(276)	(276)	(276)	(460)	(460)
Peso total de la segunda capa de recubrimiento (mg)	70	70	70	70	70	70	70	70
Contenido de PVA o Kollicoat en la segunda capa de recubrimiento (% en peso)	62.9	62.9	0.0	25.7	40.0	62.9	77.1	77.1
PVA/(HPMC+PVA) (% en peso)	81.5	81.5	0.0	33.3	51.9	81.5	100.0	100.0

EVALUACIÓN

20 Prueba 1: Prueba de desintegración de las cápsulas blandas con recubrimiento barrera

Se llevó a cabo una prueba de desintegración de la cápsula blanda preparada en el Ejemplo Comparativo 1, la cápsula blanda con recubrimiento barrera preparada en el Ejemplo Comparativo 3 y las cápsulas blandas con recubrimiento hidrofóbico preparadas en los Ejemplos 1 a 7, de acuerdo con el procedimiento descrito en el proceso de prueba general de la farmacopea coreana. Los resultados se muestran en las figuras 1 y 2.

Tal como se ha mostrado en las figuras 1 y 2, la cápsula blanda preparada en los Ejemplos Comparativos 1 y 3 mostró resultados satisfactorios en cuanto al tiempo de desintegración, que fue menor de 20 minutos de acuerdo con las normas de la farmacopea coreana.

5 También, se obtuvieron resultados satisfactorios de las cápsulas blandas preparadas en los Ejemplos 1 a 7. La cápsula blanda preparada en el Ejemplo 7, no obstante, mostró un retraso en el tiempo de desintegración debido al excipiente hidrofóbico añadido, es decir, etil celulosa, en una cantidad superior a 75% en peso para impedir el cambio en el contenido de agua.

10 Por lo tanto, se observó que la cantidad preferible de material de recubrimiento hidrofóbico en la primera capa de recubrimiento es de 75% en peso o menos, más preferentemente 72% en peso o menos, basándose en el peso de la primera capa de recubrimiento, a efectos de satisfacer las normas de la prueba de desintegración.

Prueba 2: Tasa de absorción de agua de cápsulas blandas con recubrimiento barrera

15 Las cápsulas preparadas en los Ejemplos Comparativos 1 y 3, y en los Ejemplos 1 a 7 fueron secadas durante 6 días con 30% RH, y el contenido de agua del recubrimiento de la cápsula de gelatina fue objeto de medición. El cambio de contenido de agua fue observado midiendo la pérdida de peso en el secado de acuerdo con el procedimiento descrito en el procedimiento general de prueba de la farmacopea coreana, de manera que las mediciones fueron tomadas a 90°C en estado de equilibrio, en el que el peso de la muestra ya no cambia y, a continuación, se registraron los resultados como contenido inicial de agua.

20 Las muestras fueron comprobadas también en cuanto a efecto de prevención de penetración de agua al repetir el procedimiento de medición después de 24 horas de exposición a 25°C/60% RH, y los resultados se registraron como contenido final de agua, que se han mostrado en la figura 3.

Tal como se muestra en la figura 3, las cápsulas blandas sin recubrimiento y recubrimiento barrera final, tal como se preparó en el Ejemplo Comparativo 1 y 3, respectivamente, mostró un cambio relativamente grande de contenido de agua, es decir, 6% o más, en comparación con el contenido inicial de agua.

25 No obstante, las cápsulas blandas con recubrimiento hidrofóbico conteniendo etil celulosa preparada en los Ejemplos 1 a 7 tuvieron como resultado un cambio ligero en el contenido de agua. En particular, las cápsulas blandas con recubrimiento hidrofóbico conteniendo etil celulosa en una cantidad de 16% o más, resultaron solamente un cambio del 3% o menos del contenido de agua, lo que muestra que la utilización de etil celulosa mejora significativamente la estabilidad de la composición al reducir la absorción de agua en 50% o más, en comparación con recubrimientos sin etil celulosa. Además, se puede observar que la cantidad preferible del material de recubrimiento hidrofóbico utilizado en la primera capa de recubrimiento es de 15% a 75% en peso, más preferentemente de 16% a 75% en peso, todavía más preferentemente de 16% a 72% en peso, basándose en el peso de la primera capa de recubrimiento.

Prueba 3: Tasa de disolución de rosuvastatina

35 Se llevó a cabo una prueba de disolución de rosuvastatina en un dispositivo Crestor® (AstraZeneca plc, Reino Unido) utilizando un medicamento de control, y las composiciones complejas preparadas en los Ejemplos Comparativos 2, 4 a 6, y los Ejemplos 8 a 12.

40 La prueba fue llevada a cabo, basándose en el procedimiento de las palas ("paddle") de la farmacopea coreana, a 50 rpm utilizando un medio de disolución de 900 mL de tampón de ácido cítrico a 0,05 M y los medios fueron recogidos después de 10 minutos, midiéndose entonces sus tasas de disolución inicial. Asimismo, las muestras fueron almacenadas en botellas estancadas de HDPE durante seis meses en condiciones de almacenamiento aceleradas (40°C/75% RH) y se midieron sus tasas de disolución. Los resultados se muestran en la figura 4.

45 Tal como se muestra en la figura 4, la composición de un complejo preparada en el Ejemplo Comparativo 2 tenía una tasa de disolución baja de rosuvastatina desde el momento de medición inicial. Las composiciones complejas preparadas en los Ejemplos Comparativos 4 y 5 tenían tasas de disolución inicial de 80% o superior, pero dichas tasas se deterioraron después de seis meses de almacenamiento acelerado. Asimismo, la composición de un complejo preparada en el Ejemplo Comparativo 6, que no contenía PVA o copolímero de injerto PVA-PEG alguno, tenía una tasa de disolución poco satisfactoria en comparación con las composiciones complejas de los Ejemplos 8 a 12.

50 Por otra parte, las composiciones complejas preparadas en los Ejemplos 8 a 12, en las que la primera capa de recubrimiento contiene material de recubrimiento hidrofóbico, es decir, etil celulosa, en una cantidad de 16% a 72% en peso y la segunda capa de recubrimiento contiene PVA o copolímero de injerto PVA-PEG con rosuvastatina, tenía tasas de disolución inicial de 80% o superiores. Asimismo, las composiciones complejas mostraron poco o

ningún retraso de liberación incluso después de 6 meses de almacenamiento acelerado, mostrando tasas de disolución farmacéuticamente estables. De acuerdo con ello, se puede observar de los resultados que la composición de un complejo de la presente invención tiene eficacia *in vivo*.

- 5 Si bien la invención ha sido descrita con respecto a las realizaciones específicas anteriores, se debe reconocer que se pueden introducir diferentes modificaciones y cambios en la invención por los técnicos en la materia que se incluirán dentro del alcance de la invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Composición de un complejo oral, que comprende:
- (a) un núcleo de cápsula blanda que comprende ésteres de ácidos grasos omega-3;
 - (b) una primera capa de recubrimiento que envuelve el núcleo de cápsula blanda y comprende un material de recubrimiento hidrofóbico; y
 - (c) una segunda capa de recubrimiento depositada sobre la primera capa de recubrimiento, que comprende:
 - (i) rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
 - (ii) alcohol polivinílico, alcohol polivinílico-copolímero de injerto de polietilenglicol o una mezcla de los mismos.
2. Composición de un complejo oral, según la reivindicación 1, en la que los ésteres de ácidos grasos omega-3 comprenden etil ésteres de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico en una cantidad de 80% en peso o más.
3. Composición de un complejo oral, según la reivindicación 1, en la que los ésteres de ácidos grasos omega-3 se encuentran presentes en una cantidad comprendida entre 100 mg y 2.000 mg.
4. Composición de un complejo oral, según la reivindicación 1, en la que el material de recubrimiento hidrofóbico es seleccionado del grupo que consiste en acetato de celulosa, acetato de polivinilo, etil celulosa, copolímeros del ácido metacrílico y una mezcla de los mismos.
5. Composición de un complejo oral, según la reivindicación 1, en la que el material de recubrimiento hidrofóbico se encuentra presente en una cantidad comprendida entre 15% y 75% en peso, basándose en la cantidad total de la primera capa de recubrimiento.
6. Composición de un complejo oral, según la reivindicación 1, en la que la rosuvastatina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se encuentran presentes en una cantidad comprendida entre 1 mg y 50 mg.
7. Composición de un complejo oral, según la reivindicación 1, en la que el alcohol polivinílico, alcohol polivinílico-copolímero de injerto de polietilenglicol o la mezcla de los mismos se encuentra presente en una cantidad comprendida entre 25% y 85% en peso, basándose en la cantidad total de la segunda capa de recubrimiento.
8. Composición de un complejo oral, según la reivindicación 1, que muestra una tasa de liberación de rosuvastatina o su sal farmacéuticamente aceptable de 80% o más en un tampón citrato 0,05 M dentro de 10 min.
9. Procedimiento para la preparación de la composición de un complejo oral, según la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
- (1) preparación de un núcleo de cápsula blanda que comprende ésteres de ácidos grasos omega-3;
 - (2) formar una primera capa de recubrimiento que envuelve el núcleo de cápsula blanda y comprende un material de recubrimiento hidrofóbico; y
 - (3) formar una segunda capa de recubrimiento depositada sobre la primera capa de recubrimiento, que comprende:
 - (i) rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
 - (ii) alcohol polivinílico, copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol, o una mezcla de los mismos.

FIG. 1

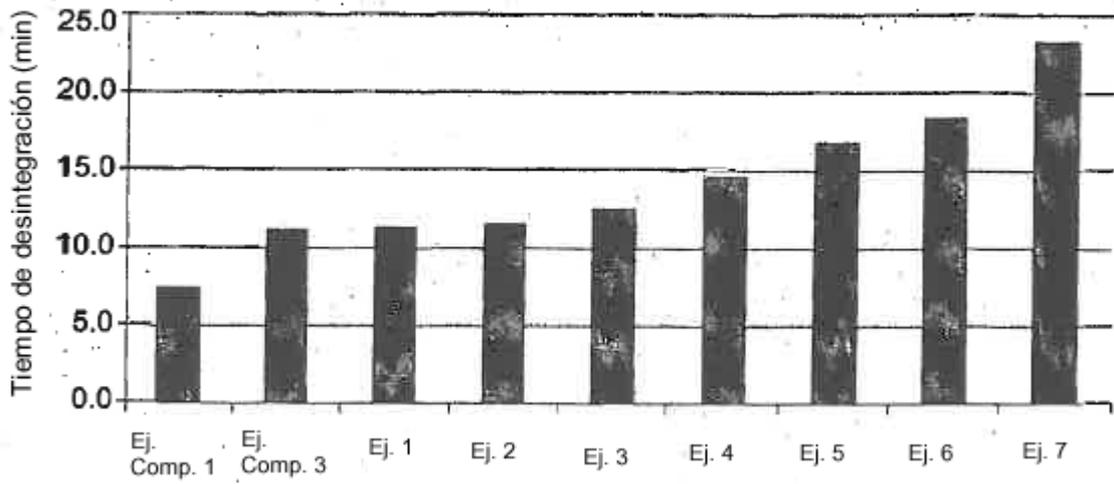


FIG. 2

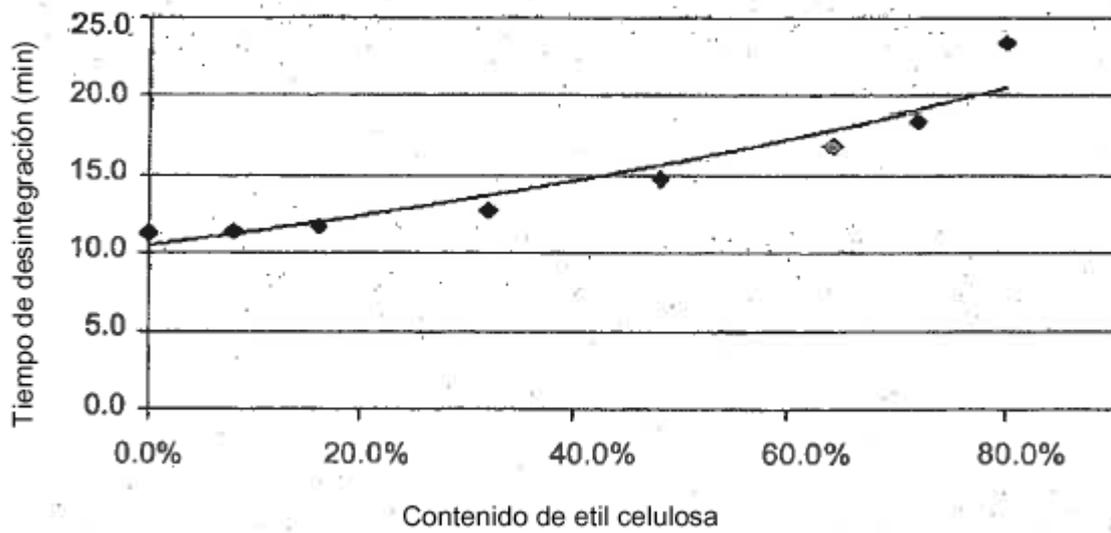


FIG. 3

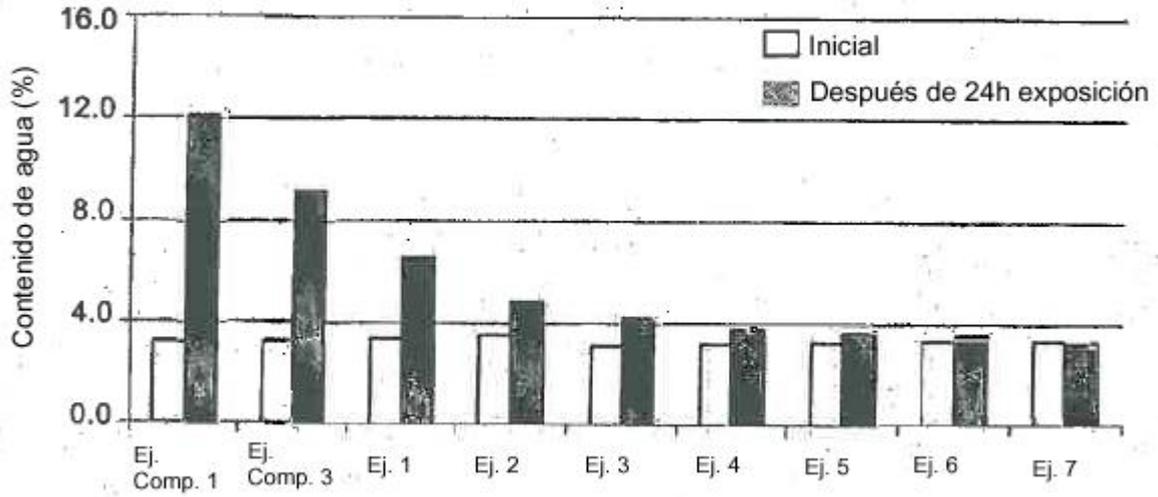


FIG. 4

