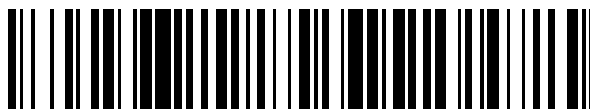


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 540**

51 Int. Cl.:

A61K 31/202	(2006.01) A61K 47/42	(2007.01)
A61K 31/505	(2006.01)	
A61K 31/22	(2006.01)	
A61K 31/232	(2006.01)	
A61P 3/06	(2006.01)	
A61P 7/02	(2006.01)	
A61P 9/10	(2006.01)	
A61K 9/48	(2006.01)	
A61K 47/04	(2006.01)	
A61K 47/12	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2011** **PCT/JP2011/064976**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2012** **WO12002464**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2011** **E 11800926 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018** **EP 2664328**

54 Título: **Preparación de compuesto de ácido graso omega-3**

30 Prioridad:

30.06.2010 JP 2010150611

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

25.04.2019

73 Titular/es:

MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
7 Yotsuya 1-chome Shinjuku-ku
Tokyo 160-8515, JP

72 Inventor/es:

FUJII HIROSATO;
ITO HIROMITSU y
YAMAGATA MOTOO

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes

ES 2 710 540 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

Preparación de compuesto de ácido graso omega-3

La presente invención proporciona una cápsula blanda que comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácidos grasos poliinsaturados ω 3 y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en compuestos de estatina, y una preparación de compuesto y un método de fabricación de la misma.

La occidentalización de la dieta ha dado como resultado un aumento de pacientes que padecen enfermedades relacionadas con el estilo de vida tales como hiperlipidemia, diabetes e hipertensión. Algunas de estas enfermedades conducen finalmente a enfermedades arterioscleróticas tales como infarto de miocardio, angina de pecho e infarto cerebral. Es importante reducir los factores de riesgo tales como hiperlipidemia, diabetes, hipertensión y hábito de fumar lo más posible con el fin de prevenir enfermedades arterioscleróticas o mejorar la calidad de vida. Como resultado de un estudio epidemiológico principal realizado sobre la incidencia de hiperlipidemia y arteriopatías coronarias, la concentración de colesterol total en suero (abreviado a continuación en el presente documento como "T-Cho") o la concentración de triglicéridos en suero (abreviado a continuación en el presente documento como "TG") muestran una correlación positiva con la aparición de las arteriopatías coronarias. En particular, la concentración de colesterol de lipoproteínas de baja densidad en suero (abreviado a continuación en el presente documento como "LDL-Cho") muestra una correlación positiva mucho más fuerte con las mismas. Por otro lado, la concentración de colesterol de lipoproteínas de alta densidad en suero (abreviado a continuación en el presente documento como "HDL-Cho") muestra una correlación negativa con las mismas.

Se conocen ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (abreviados a continuación en el presente documento como "AGPI ω 3") incluyendo ácido α -linolénico, ácido icosapentaenoico (denominado a continuación en el presente documento "EPA") y ácido docosahexaenoico (denominado a continuación en el presente documento "DHA"). Los AGPI omega-3 y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables (denominados a continuación en el presente documento "sales/ésteres de AGPI ω 3") muestran diversas acciones incluyendo acción antiarteriosclerótica, acción inhibidora de la agregación plaquetaria, acción hipolipidemiante, acción antiinflamatoria, acción antitumoral y acción central, y por tanto se incorporan en diversos productos alimenticios o están comercialmente disponibles como productos alimenticios saludables o productos farmacéuticos.

Un éster etílico de EPA de alta pureza (denominado a continuación en el presente documento "EPA-E") está comercialmente disponible en Japón con los nombres comerciales de Epadel y Epadel S (fabricados por Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.) como fármacos para aliviar úlceras, dolor y escalofríos asociados con arteriosclerosis obliterante y para tratar hiperlipidemia. Cápsulas blandas que contienen aproximadamente el 46% en peso de EPA-E y aproximadamente el 38% en peso de éster etílico de DHA (denominado a continuación en el presente documento "DHA-E") están comercialmente disponibles en EE.UU., Europa y otros países con los nombres comerciales de Omacor y Lovaza como agentes terapéuticos para hipertrigliceridemia.

Un compuesto de estatina (también denominado a continuación en el presente documento estatina) es un nombre genérico usado para hacer referencia a un fármaco para reducir niveles de colesterol en sangre inhibiendo la acción de HMG-CoA reductasa. En un ensayo clínico a gran escala se obtuvo el resultado de que la aparición de arteriopatías coronarias se suprimió mediante el uso de compuestos de estatina en la terapia para hiperlipidemia.

Actualmente hay seis estatinas disponibles en Japón como productos farmacéuticos. Basándose en las propiedades fisicoquímicas ($\log P_{7,4}$; coeficiente de reparto en agua-octanol a un pH de 7,4), estas estatinas se clasifican en dos grupos incluyendo estatinas solubles en agua (pravastatina (-0,84), rosuvastatina (-0,33)) y estatinas solubles en grasa (atorvastatina (1,11), simvastatina (1,60) y similares). (Documento no de patente 1) La pravastatina sódica, rosuvastatina cálcica y atorvastatina cálcica que son los productos farmacéuticos correspondientes tienen coeficientes de reparto (coeficiente de reparto en octanol-agua) de -0,33 (documento no de patente 2), -0,3 $\pm$ 0,1 (documento no de patente 3) y 1,21 (documento no de patente 4), respectivamente.

En los últimos años, está desarrollándose activamente una preparación farmacéutica individual (preparación de compuesto) que contiene una pluralidad de principios farmacéuticamente activos en el campo farmacéutico con el fin de mejorar, por ejemplo, el sinergismo farmacodinámico, la reducción de efectos secundarios, la conveniencia para pacientes y el cumplimiento.

Se llevó a cabo un ensayo clínico controlado aleatorizado a gran escala (ensayo JELIS) para conocer el efecto de Epadel sobre la supresión de la aparición de cardiopatías isquémicas en pacientes a los que se les administra una estatina para el tratamiento de hiperlipidemia, y su análisis principal muestra la evidencia de que la incidencia de acontecimientos coronarios principales es significativamente baja en el grupo al que se le administra Epadel en combinación según la comparación entre el grupo que recibe administración y el grupo que no recibe administración. (Documento no de patente 5) Cuando se centra la atención en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el estilo de vida, se considera significativo para el medicamento tener en cuenta los efectos clínicos de los AGPI ω 3 y las estatinas y para desarrollar preparaciones de compuesto que contienen ambos fármacos.

Se han realizado diversos informes sobre preparaciones (preparaciones de compuesto) que contienen cada una dos principios farmacéuticamente activos en las que se encapsulan un éster alquílico de AGPI ω 3 y una estatina que son líquidos a temperatura ambiente. Sin embargo, deben resolverse varios problemas para suministrar preparaciones estables a lo largo de los periodos de fabricación, distribución y almacenamiento, y estas preparaciones aún no se encuentran en uso práctico.

Compuestos de estatina tales como pravastatina sódica y atorvastatina cálcica hidratada son inhibidores de HMG-CoA reductasa y se usan como excelentes fármacos orales para tratar hiperlipidemia o hipercolesterolemia. Sin embargo, ya se conoce que tales compuestos de estatina tienen una estructura de ácido 3,5-dihidroxi-6-heptenoico con sustitución en 7 y son inestables con respecto a una alta temperatura, alta humedad y luz debido a la estructura molecular y se desestabilizan en exceso debido a la lactonización intramolecular, isomerización, oxidación, descomposición o similares en la región ácida y que no pueden obtenerse preparaciones estables a menos que al menos el pH sea de más de 7. Con el fin de resolver este problema se ha notificado una preparación que usa excipientes alcalinos a un pH de más de 9 tales como carbonato de calcio, fosfato de disodio anhidro, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y óxido de magnesio (documentos de patente 1, 2, 3) y una preparación que usa metasilicato-aluminato de magnesio a un pH de más de 9 como estabilizante (documentos de patente 4, 5, 6). Sin embargo, no hay ninguna aplicación a cápsulas blandas o a fármacos combinados con sales/ésteres de AGPI ω 3 y la aplicabilidad es incierta.

El principal componente de la gelatina ampliamente usada en cápsulas es proteína. Se sabe que la proteína tiene la propiedad de modificarse fácilmente mediante la aplicación de factores físicos (por ejemplo, calentamiento, congelación, agitación vigorosa) y factores químicos (por ejemplo, adición de ácidos, bases, productos químicos orgánicos e iones de metales pesados), perdiendo por tanto la solubilidad en agua para volverse insoluble. De hecho, cuando se usa gelatina en el recubrimiento de cápsula, se sabe que la solubilidad del recubrimiento tiende generalmente a reducirse a lo largo del tiempo mediante reticulación provocada por la interacción de moléculas de gelatina con un material encapsulado o el material tras la descomposición. Es decir, el recubrimiento de cápsula de gelatina puede modificarse dependiendo de la condición de formulación y existe una preocupación de que pueda perderse la función como composición farmacéutica.

Se ha notificado una cápsula de gelatina blanda obtenida suspendiendo una microcápsula que comprende al menos un polímero y una estatina en un éster alquílico de AGPI ω 3. (Documento de patente 7) Aunque el procedimiento de fabricación se realice a una temperatura de 40°C, puede impedirse que la estatina se descomponga incorporando la estatina en la microcápsula tras combinar la estatina en un componente líquido farmacéuticamente activo que contiene el éster alquílico de AGPI ω 3 en una gran cantidad. Sin embargo, la cantidad de estatina que va a incorporarse está limitada porque la estabilidad durante la distribución y el almacenamiento tras la fabricación es incierta, la cantidad de microcápsula es del 1 al 60% de la cantidad total de la preparación y el contenido de estatina en la microcápsula es del 1 al 40% de la cantidad total de la microcápsula. Además, esta técnica sólo se aplica a estatinas solubles en grasa y no es seguro que pueda aplicarse a estatinas solubles en agua.

Se ha notificado una cápsula preparada combinando al menos una sal/éster de AGPI ω 3, al menos una estatina y opcionalmente al menos un disolvente hidrófilo y/o al menos un tensioactivo y/u otro solubilizante y/u otro excipiente (documento de patente 8). Sin embargo, sería difícil controlar el contenido del componente de estatina dentro de un intervalo permisible predeterminado durante la fabricación porque no se menciona la estabilidad de la cápsula y por tanto es incierta, existe una preocupación sobre los efectos secundarios debido a un alto contenido de tensioactivo y la estatina no se disuelve completamente en el AGPI ω 3. Además, esta técnica sólo se aplica a estatinas solubles en grasa y no es seguro que pueda aplicarse a estatinas solubles en agua.

Se ha notificado una composición farmacéutica que comprende una cápsula dura o blanda que contiene una sal/éster de AGPI ω 3 como primer principio farmacéutico activo, un portador y opcionalmente un solubilizante y un recubrimiento de una estatina que sirve como segundo principio farmacéutico activo formado sobre la cápsula dura o blanda (documento de patente 9). Sin embargo, la composición farmacéutica tendrá dificultades para controlar el contenido del componente de estatina dentro de un intervalo permisible predeterminado y presentará una etapa complicada y un bajo rendimiento cuando se forme el recubrimiento.

Se ha notificado una cápsula sin costuras que comprende un éster alquílico de AGPI ω 3 encapsulado en forma de una composición farmacéutica líquida, en la que (1) una estatina que sirve como principio farmacéuticamente activo sólido se dispersa en una capa de cubierta de cápsula, (2) la estatina se dispersa en la composición farmacéutica líquida o (3) la estatina se aplica sobre la capa de cubierta de cápsula que no tiene ningún principio farmacéuticamente activo (documento de patente 10). Sin embargo, dado que no se menciona la estabilidad y es incierta en las formas de (1) y (3) y el componente sólido está presente en el recubrimiento de cápsula en la forma de (1), existe una preocupación sobre la estabilidad de la cápsula sin costuras y se considera que es difícil aumentar la cantidad del principio farmacéuticamente activo sólido; y en las formas de (2) y (3), la composición farmacéutica tendrá dificultades para controlar el contenido del componente de estatina tal como se describió anteriormente dentro de un intervalo permisible predeterminado y presentará un bajo rendimiento. Además, esta técnica sólo se aplica a estatinas solubles en grasa y no es seguro que pueda aplicarse a estatinas solubles en agua.

El documento WO2008/000731 da a conocer una composición farmacéutica que puede contener ácidos omega-

polienoicos, tales como EPA y DHA, y una estatina, tal como simvastatina.

Lista de referencias

Bibliografía no de patente

Documento no de patente 1: Pharmacology & Therapeutics, vol. 113, págs. 378-393 (2007)

- 5 Documento no de patente 2: Drug Interview Form "Mevalotin", revisada en julio de 2010, 7ª edición, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

Documento no de patente 3: Drug Interview Form "Crestor", revisada en enero de 2011, 10ª edición, AstraZeneca K.K., Shionogi & Co., Ltd.

- 10 Documento no de patente 4: Drug Interview Form "Lipitor", revisada en junio de 2010, 18ª edición, Astellas Pharma Inc., Pfizer Inc.

Documento no de patente 5: Lancet, vol. 369, págs. 1090-1098 (2007)

Bibliografía de patente

Documento de patente 1: documento JP 05-246844 A;

Documento de patente 2: documento JP 02-006406 A;

- 15 Documento de patente 3: documento JP 2003-073270 A;

Documento de patente 4: documento JP 2003-2829 A;

Documento de patente 5: documento JP 2004-002473 A;

Documento de patente 6: documento JP 3719679 B;

Documento de patente 7: documento WO 2006/045865 (documento JP 2008-517040 A);

- 20 Documento de patente 8: documento WO 2006/096806 (documento JP 2008-533029 A)

Documento de patente 9: documento WO 2007/103557 (documento JP 2009-529531 A)

Documento de patente 10: documento WO 2009/087938

- 25 La presente invención proporciona una cápsula blanda que contiene una sal/éster de AGPI ω 3 y un compuesto de estatina y una preparación de compuesto en forma de la cápsula blanda. La invención proporciona más particularmente una cápsula blanda estable que puede suprimir la descomposición del compuesto de estatina y/o la modificación/insolubilización del recubrimiento de cápsula a lo largo del periodo de fabricación, periodo de distribución y periodo de almacenamiento, una preparación de compuesto en forma de la cápsula blanda así como un método de fabricación la misma y un método de uso de la misma.

- 30 Los inventores de la presente invención han realizado un intenso estudio y como resultado han encontrado que los problemas anteriormente descritos pueden resolverse tal como se describe a continuación. Por tanto se ha completado la presente invención. Surgió la necesidad de impedir que un compuesto de estatina se descompusiera cuando se combina una sal/éster de AGPI ω 3 con el compuesto de estatina (en particular un compuesto de estatina soluble en agua tal como pravastatina o rosuvastatina) en forma de una cápsula blanda y particularmente una cápsula de gelatina sin costuras. Entonces, se encontró que la descomposición del compuesto de estatina se suprime ajustando el pH del recubrimiento de gelatina a un nivel ligeramente alcalino y que la estabilidad y particularmente la estabilidad en almacenamiento del compuesto de estatina se mejoran drásticamente usando
- 35 particularmente un carbonato como tampón. También se encontró que la incorporación de un carbonato y/o un metasilicato-aluminato y/o un fosfato en el recubrimiento de gelatina aumenta la estabilidad en almacenamiento del compuesto de estatina. También se encontró que puede suprimirse la modificación/insolubilización del recubrimiento de gelatina al tiempo que se mantiene la estabilidad del compuesto de estatina añadiendo al menos uno seleccionado del grupo que consiste en gelatina succinilada, un ácido orgánico, particularmente ácido tartárico, gelatina hidrolizada y trehalosa al recubrimiento de gelatina. Se encontró además que puede suprimirse igualmente la modificación/insolubilización del recubrimiento de gelatina al tiempo que se mantiene la estabilidad del compuesto
- 40 de estatina aplicando un polímero soluble en agua, particularmente hidroxipropilmetilcelulosa (abreviado a continuación en el presente documento como "HPMC") a la superficie interna del recubrimiento de cápsula.
- 45

La presente invención proporciona una preparación de compuesto en forma de una cápsula blanda que tiene un contenido de cápsula y un recubrimiento de cápsula, comprendiendo la preparación al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácidos grasos poliinsaturados ω 3 y sales, ésteres alquílicos o ésteres de mono, di o triglicéridos farmacéuticamente aceptables de los mismos contenido en el contenido de cápsula y al menos uno

seleccionado del grupo que consiste en compuestos de estatina solubles en agua contenido en el contenido de cápsula o el recubrimiento de cápsula, en la que el recubrimiento de cápsula comprende a) una gelatina y b) al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un carbonato, un metasilicato-aluminato y un fosfato, en la que el recubrimiento de cápsula tiene un pH ajustado a de 7,0 a 9,5, midiéndose el pH cuando el recubrimiento de cápsula está disuelto en agua a una razón en peso de 0,5 a 10.

En las reivindicaciones dependientes se exponen realizaciones preferidas.

La presente memoria descriptiva da a conocer además las siguientes 29 realizaciones.

1. Una cápsula blanda que comprende al menos uno seleccionado de sales/ésteres de AGPI ω 3 y al menos uno seleccionado de compuestos de estatina, en la que un recubrimiento de cápsula tiene un pH ajustado a de 7,0 a 9,5.
2. La cápsula blanda según el punto 1, en la que el al menos uno seleccionado de las sales/ésteres de AGPI ω 3 está contenido en un contenido de cápsula y el al menos uno seleccionado de los compuestos de estatina está contenido en el recubrimiento de cápsula.
3. La cápsula blanda según el punto 1 ó 2, en la que el recubrimiento de cápsula contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un carbonato, un metasilicato-aluminato y un fosfato.
4. La cápsula blanda según uno cualquiera de los puntos 1 a 3, en la que el recubrimiento de cápsula contiene un carbonato y/o un metasilicato-aluminato.
5. La cápsula blanda según uno cualquiera de los puntos 1 a 4, en la que el recubrimiento de cápsula contiene hidrogenocarbonato de sodio y/o metasilicato-aluminato de magnesio.
6. La cápsula blanda según uno cualquiera de los puntos 1 a 5, en la que el recubrimiento de cápsula contiene gelatina.
7. La cápsula blanda según uno cualquiera de los puntos 1 a 6, en la que el recubrimiento de cápsula contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en gelatina succinilada, un ácido orgánico, gelatina hidrolizada y trehalosa.
8. La cápsula blanda según el punto 7, en la que el ácido orgánico es ácido tartárico.
9. La cápsula blanda según uno cualquiera de los puntos 1 a 8, en la que se forma una película de un polímero soluble en agua sobre una superficie interna del recubrimiento de cápsula.
10. La cápsula blanda según el punto 9, en la que el polímero soluble en agua es HPMC.
11. La cápsula blanda según uno cualquiera de los puntos 1 a 10, en la que los compuestos de estatina son compuestos de estatina solubles en agua.
12. La cápsula blanda según uno cualquiera de los puntos 1 a 11, en la que los compuestos de estatina comprenden al menos uno seleccionado del grupo que consiste en pravastatina y rosuvastatina, y sales e hidratos de las mismas.
13. La cápsula blanda según uno cualquiera de los puntos 1 a 12, en la que los compuestos de estatina comprenden pravastatina sódica y/o rosuvastatina cálcica.
14. La cápsula blanda según uno cualquiera de los puntos 1 a 12, en la que las sales/ésteres de AGPI ω 3 comprenden al menos uno seleccionado de EPA y DHA y sales y ésteres de los mismos.
15. La cápsula blanda según uno cualquiera de los puntos 1 a 14, en la que las sales/ésteres de AGPI ω 3 comprenden EPA-E y/o DHA-E.
16. La preparación de compuesto que está en forma de la cápsula blanda según uno cualquiera de los puntos 1 a 15.
17. Método de fabricación de una cápsula blanda que comprende al menos uno seleccionado de sales/ésteres de AGPI ω 3 y uno o más compuestos de estatina o una preparación de compuesto en forma de la cápsula blanda, comprendiendo el método:
 - 1) una etapa de ajustar una disolución de recubrimiento de cápsula a un pH de 7,0 a 9,5;
 - 2) una etapa de disolver los compuestos de estatina en la disolución de recubrimiento de cápsula;
 - 3) una etapa de preparar un contenido de cápsula que contiene las sales/ésteres de AGPI ω 3; y
 - 4) una etapa de obtener la cápsula blanda a partir del contenido de cápsula y la disolución de recubrimiento de cápsula.

18. El método según el punto 17, que comprende además una etapa de añadir un carbonato y/o un metasilicato-aluminato a la disolución de recubrimiento de cápsula.
19. El método según los puntos 17 a 18, que comprende además una etapa de añadir hidrogenocarbonato de sodio y/o metasilicato-aluminato de magnesio a la disolución de recubrimiento de cápsula.
- 5 20. El método según uno cualquiera de los puntos 17 a 19, que comprende además una etapa de añadir gelatina a la disolución de recubrimiento de cápsula.
21. El método según uno cualquiera de los puntos 17 a 20, que comprende además:
una etapa de añadir al menos uno seleccionado del grupo que consiste en gelatina succinilada, un ácido orgánico, gelatina hidrolizada y trehalosa a la disolución de recubrimiento de cápsula.
- 10 22. El método según uno cualquiera de los puntos 17 a 21, en el que el ácido orgánico es ácido tartárico.
23. El método según uno cualquiera de los puntos 17 a 22, que comprende además:
1) una etapa de añadir un polímero soluble en agua a las sales/ésteres de AGPI ω 3 (contenido de cápsula); y/o
2) una etapa de formar una película del polímero soluble en agua sobre una superficie interna del recubrimiento de cápsula.
- 15 24. El método según el punto 23, en el que el polímero soluble en agua es HPMC.
25. El método según uno cualquiera de los puntos 17 a 24, en el que los compuestos de estatina son compuestos de estatina solubles en agua.
26. El método según uno cualquiera de los puntos 17 a 25, en el que los compuestos de estatina comprenden al menos uno seleccionado del grupo que consiste en pravastatina y rosuvastatina, y sales e hidratos de las mismas.
- 20 27. El método según uno cualquiera de los puntos 17 a 26, en el que los compuestos de estatina comprenden pravastatina sódica y/o rosuvastatina cálcica.
28. El método según uno cualquiera de los puntos 17 a 27, en el que las sales/ésteres de AGPI ω 3 comprenden al menos uno seleccionado de EPA y DHA y sales y ésteres de los mismos.
- 25 29. El método según uno cualquiera de los puntos 17 a 28, en el que las sales/ésteres de AGPI ω 3 comprenden EPA-E y/o DHA-E.

Efectos ventajosos de la invención

La presente invención puede estabilizar los compuestos de estatina y particularmente compuestos de estatina solubles en agua y/o suprimir la modificación o insolubilización del recubrimiento de cápsula y particularmente recubrimiento de gelatina durante la fabricación, distribución y/o almacenamiento de la cápsula blanda que contiene la sal/éster de AGPI ω 3 y compuesto de estatina, y la preparación de compuesto en forma de la cápsula blanda.

Por tanto, la cápsula blanda y la preparación de compuesto según la presente invención tienen ventajas tales como una buena estabilidad durante la fabricación, idoneidad para almacenamiento a largo plazo y buena biodisponibilidad de los componentes combinados mostrada mediante la supresión de la modificación o insolubilización del recubrimiento de cápsula y particularmente el recubrimiento de gelatina. Además, el método de fabricación de la cápsula blanda y la preparación de compuesto según la presente invención tiene ventajas tales como un número reducido de etapas de fabricación, fabricación fácil, ajuste adecuado de las cantidades de componentes combinados y buen rendimiento.

La preparación de compuesto de la presente invención puede usarse como agente profiláctico o terapéutico para hiperlipidemia u otras enfermedades.

La presente invención se describe en detalle a continuación.

En la presente invención, los AGPI ω 3 son ácidos grasos, cada uno de los cuales contiene una pluralidad de dobles enlaces carbono-carbono en la molécula y tiene el primer doble enlace en la tercera posición desde el lado de grupo metilo. Los ejemplos típicos de los mismos incluyen ácido α -linolénico, EPA, DHA, ácido eicosatrienoico, ácido estearidónico, ácido eicosatetraenoico, ácido clupanodónico, ácido tetracosapentaenoico y ácido nisínico. A menos que se especifique lo contrario, el término "sales/ésteres de AGPI ω 3" tal como se usa en la presente invención incluye no sólo los AGPI ω 3 sino también sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las sales/ésteres de AGPI ω 3 usados en la presente invención pueden ser productos sintéticos, semisintéticos o naturales, o estar en forma de aceite natural que contiene tales ácidos grasos poliinsaturados. Los productos

naturales pueden ser los extraídos a partir de aceite natural que contiene las sales/ésteres de AGPI ω 3 mediante un método conocido o los que se han procesado adicionalmente para producir productos en bruto o productos purificados adicionalmente. Los productos semisintéticos incluyen sales/ésteres de AGPI ω 3 producidos mediante microorganismos, y también incluyen los obtenidos sometiendo esas sales/ésteres de AGPI ω 3 o sales/ésteres de AGPI ω 3 naturales a tratamientos químicos tales como esterificación e intercambio de éster. En la presente invención, las sales/ésteres de AGPI ω 3 pueden usarse de manera individual o en combinación de dos o más de los mismos.

Las sales/ésteres de AGPI ω 3 a modo de ejemplo que pueden usarse preferiblemente en la presente invención incluyen EPA y/o DHA, y EPA es más preferible. Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables de los AGPI ω 3 incluyen bases inorgánicas tales como sales de sodio y sales de potasio; bases orgánicas tales como sales de bencilamina y sales de dietilamina; y sales de aminoácidos básicos tales como sales de arginina y sales de lisina. Los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos son ésteres alquílicos tales como ésteres etílicos; y ésteres de mono, di y triglicéridos. Los ésteres etílicos y ésteres de triglicéridos son preferibles, y los ésteres etílicos son más preferibles. Dicho de otro modo, EPA-E, éster de triglicérido de EPA, DHA-E y éster de triglicérido de DHA son preferibles, EPA-E y DHA-E son más preferibles, y EPA-E es incluso más preferible.

La pureza de las sales/ésteres de AGPI ω 3 no está particularmente limitada, y en general el contenido de las sales/ésteres de AGPI ω 3 en los ácidos grasos totales del contenido de cápsula es preferiblemente de al menos el 25% en peso, más preferiblemente al menos el 45% en peso, incluso más preferiblemente al menos el 70% en peso, todavía incluso más preferiblemente al menos el 85% en peso y lo más preferiblemente al menos el 96,5% en peso. La pureza de EPA-E + DHA-E es preferiblemente alta. Por ejemplo, el contenido de EPA-E + DHA-E en las sales/ésteres de AGPI ω 3 es preferiblemente de al menos el 50% en peso, más preferiblemente al menos el 60% en peso, incluso más preferiblemente al menos el 90% en peso y lo más preferiblemente al menos el 99% en peso. Dicho de otro modo, la pureza de las sales/ésteres de AGPI ω 3 en los ácidos grasos totales del contenido de cápsula es preferiblemente alta, la pureza de EPA + DHA que son las sales/ésteres de AGPI ω 3 es más preferiblemente alta, y la pureza de EPA es incluso más preferiblemente alta.

Por ejemplo, en el caso de usar EPA-E y DHA-E, la razón de composición de EPA-E con respecto a DHA-E y la razón de contenido de EPA-E y DHA-E con respecto a los ácidos grasos totales no están particularmente limitadas si la pureza de EPA en la composición de la preparación está dentro del intervalo anteriormente definido. La razón de composición de EPA-E con respecto a DHA-E (EPA-E/DHA-E) es preferiblemente de al menos 0,8, más preferiblemente al menos 1,0 e incluso más preferiblemente al menos 1,2.

La composición de la preparación puede contener ácidos grasos poliinsaturados distintos de las sales/ésteres de AGPI ω 3 (por ejemplo, ácido linoleico, ácido γ -linolénico y ácido dihomo- γ -linolénico) y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, pero el ácido araquidónico está contenido de manera deseable en una pequeña cantidad, preferiblemente en una cantidad de menos del 2% en peso y más preferiblemente menos del 1% en peso. Es particularmente preferible una realización en la que no está contenido sustancialmente nada de ácido araquidónico.

El contenido de las sales/ésteres de AGPI ω 3 en la preparación de compuesto de la presente invención no está particularmente limitado y es habitualmente de al menos el 50% en peso, preferiblemente al menos el 80% en peso, más preferiblemente al menos el 85% en peso e incluso más preferiblemente al menos el 90% en peso del contenido de cápsula.

En comparación con aceite de pescado y concentrados de aceite de pescado, las sales/ésteres de AGPI ω 3 usados en la presente invención contienen menos impurezas tales como ácidos grasos saturados y ácido araquidónico que no se prefieren para prevenir acontecimientos cardiovasculares, y pueden mostrar sus efectos sin provocar ningún problema de sobrenutrición o ingesta excesiva de vitamina A. Las sales/ésteres de AGPI ω 3 en forma de éster tienen una estabilidad superior frente a la oxidación que el aceite de pescado que está principalmente en forma de triglicérido y puede obtenerse una composición suficientemente estable añadiendo un antioxidante habitualmente usado.

La sal/éster de AGPI ω 3 que puede usarse es una cápsula blanda que contiene EPA-E a una alta pureza (al menos el 96,5% en peso) (nombre comercial, Epadel; fabricado por Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.) que está disponible en Japón como agente terapéutico para hiperlipidemia. Por ejemplo, también puede usarse Lovaza, que es una mezcla de EPA-E y DHA-E y está comercialmente disponible en EE.UU. como agente terapéutico para hipertrigliceridemia.

La sal/éster de AGPI ω 3 usado también puede ser aceite de pescado purificado. Los derivados de monoglicérido, diglicérido y triglicérido de las sales/ésteres de AGPI ω 3 o combinaciones de los mismos constituyen realizaciones preferibles. Diversos productos que contienen las sales/ésteres de AGPI ω 3 están comercialmente disponibles, tal como se muestran a modo de ejemplo mediante Incromega F2250, F2628, E2251, F2573, TG2162, TG2779, TG2928, TG3525 y E5015 (Croda International PLC, Yorkshire, Inglaterra), y EPAX6000FA, EPAXSOOTG, EPAX4510TG, EPAX2050TG, EPAX7010EE, K85TG, K85EE y K80EE (Pronova Biopharma, Lysaker, Noruega).

Estos productos pueden adquirirse y usarse.

Los "compuestos de estatina" tal como se usan en la presente invención se refieren a inhibidores de HMG-CoA reductasa y, a menos que se especifique lo contrario, incluyen no sólo los propios compuestos de estatina sino también sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (por ejemplo, sales de sodio y sales de calcio) e hidratos de los mismos. Los compuestos de estatina a modo de ejemplo incluyen cerivastatina, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina y pitavastatina, y sales e hidratos de las mismas, tales como pravastatina sódica, cerivastatina sódica, atorvastatina cálcica hidratada, fluvastatina sódica, rosuvastatina cálcica y pitavastatina cálcica. De estos compuestos de estatina descritos anteriormente, los "compuestos de estatina solubles en agua" tal como se usa en la presente invención son pravastatina, rosuvastatina y sus correspondientes sales y en particular pravastatina sódica y rosuvastatina cálcica.

El compuesto de estatina usado es preferiblemente un compuesto soluble en agua y más específicamente pravastatina sódica o rosuvastatina cálcica.

En la presente invención, las estatinas se incorporan en cualquier forma. Por ejemplo, puede disolverse o dispersarse una estatina en un contenido de cápsula que contiene una sal/éster de AGPI ω 3 o aplicarse a un recubrimiento de cápsula mediante un método adecuado conocido, o disolverse o dispersarse en un recubrimiento de cápsula. Sin embargo, en una forma preferida, se incorpora una estatina en un recubrimiento de cápsula disolviéndola en un líquido de recubrimiento de cápsula y encapsulándola mediante un método adecuado conocido.

El contenido de estatina en la preparación de compuesto de la presente invención no está particularmente limitado y es habitualmente de desde el 0,01% en peso hasta el 20% en peso, preferiblemente desde el 0,01% en peso hasta el 10% en peso y más preferiblemente desde el 0,01% en peso hasta el 5% en peso de la preparación de compuesto.

En la presente invención, la razón de combinación de sal/éster de AGPI ω 3 con respecto a estatina es habitualmente de 6000:1 a 3:1 y preferiblemente de 2000:1 a 10:1, pero puede ajustarse de manera apropiada dependiendo, por ejemplo, de los tipos de la sal/éster de AGPI ω 3 y estatina usados, tipo de enfermedad, intensidad de los síntomas, peso corporal y edad de un paciente al que se le administra la misma. Por ejemplo, la razón de combinación es habitualmente de 270:1 a 20:1 y preferiblemente de 180:1 a 40:1 en el caso de incorporar EPA-E y/o DHA-E y pravastatina sódica, y es habitualmente de 1000:1 a 40:1 y preferiblemente de 720:1 a 80:1 en el caso de rosuvastatina cálcica.

En la presente invención, la forma de cápsula no está necesariamente limitada y es preferible una cápsula blanda rotatoria o una cápsula sin costuras y es más preferible una cápsula sin costuras.

En la presente invención, la sal/éster de AGPI ω 3 está contenido en el contenido de cápsula. El contenido de cápsula puede contener aditivos generales que van a describirse a continuación.

La composición del recubrimiento de cápsula en la cápsula blanda y la preparación de compuesto de la presente invención es tal como se define en la reivindicación 1. Los componentes a modo de ejemplo incluyen carragenanos, pectina, pululano, alginato de sodio, almidón, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa y diversos componentes conocidos. La gelatina no está limitada sino que pueden usarse gelatinas conocidas incluyendo gelatinas tratadas con ácido, gelatinas tratadas con álcali, gelatinas anfóteras y gelatinas químicamente modificadas. Estas gelatinas pueden usarse de manera individual o en combinación de dos o más. Son preferibles gelatinas tratadas con ácido o gelatinas tratadas con álcali. Las gelatinas se derivan, por ejemplo, de huesos de vaca, piel de vaca, huesos de cerdo, piel de cerdo, escamas de pescado y piel de pescado, y preferiblemente de huesos de vaca, piel de vaca, huesos de cerdo y piel de cerdo, aunque la fuente no se limita a las mismas.

Las gelatinas a modo de ejemplo incluyen las usadas habitualmente en la fabricación de cápsulas blandas, por ejemplo, gelatinas farmacéuticas (gelatinas y gelatinas purificadas) tal como se define en la farmacopea japonesa, decimosexta edición. Las gelatinas pueden usarse en combinación de dos o más de las mismas. Además, el recubrimiento de cápsula puede contener un plastificante.

Los plastificantes que pueden usarse preferiblemente incluyen los usados habitualmente en la fabricación de cápsulas blandas, tal como se muestran a modo de ejemplo mediante polialcoholes tales como glicerina (por ejemplo, glicerina concentrada), etilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol y polipropilenglicol; y alcoholes de azúcar tales como sorbitol, manitol y xilitol. Los plastificantes pueden usarse en combinación de dos o más de los mismos. De estos, glicerina y sorbitol son preferibles. También es preferible usar glicerina en combinación con sorbitol. En este caso, glicerina y sorbitol se usan preferiblemente en una razón en peso de 1:5 a 5:1 y más preferiblemente de 1:3 a 3:1.

En la cápsula blanda y particularmente la cápsula sin costuras de la presente invención, la disolución de recubrimiento de cápsula contiene preferiblemente la gelatina y el plastificante de modo que la razón en peso entre los mismos puede ser de 10:1 a 1:10 y más preferiblemente de 10:1 a 1:1.

La razón en peso entre la disolución de recubrimiento de cápsula y el contenido de cápsula es habitualmente de

10:1 a 1:10 y preferiblemente de 3:1 a 1:10.

Además, pueden añadirse opcionalmente diversos aditivos habitualmente usados en el recubrimiento de cápsula, tal como se muestran a modo de ejemplo mediante plastificantes tales como aminoácidos, ácido cítrico, glicerina y sorbitol; conservantes; colorantes tales como tintes y óxido de titanio; y ácidos orgánicos.

- 5 La composición de recubrimiento de cápsula puede fabricarse disolviendo la gelatina, el plastificante y opcionalmente diversos aditivos en agua mediante mezclado a temperatura ambiente o temperatura elevada.

En sentido general, el recubrimiento de cápsula puede fabricarse realizando una película a partir de la composición de recubrimiento de cápsula, conformándola para dar una forma predeterminada y secando. El contenido de humedad en el recubrimiento de cápsula secado no está limitado y es preferiblemente del 3 al 20% en peso y lo más preferiblemente del 5 al 15% en peso.

La conformación del recubrimiento de cápsula y el momento del relleno de material varían con el tipo de la cápsula fabricada.

En la cápsula blanda y la preparación de compuesto de la presente invención, la estabilidad de estatina se mejora ajustando el pH del recubrimiento de cápsula a un nivel ligeramente alcalino. El recubrimiento de cápsula tiene un pH de 7,0 a 9,5, preferiblemente de 7,0 a 9,0, más preferiblemente de 7,0 a 8,0 y lo más preferiblemente de 7,5 a 8,0. El pH del recubrimiento de cápsula es habitualmente el de la disolución de recubrimiento de cápsula y puede ser el pH medido del recubrimiento de cápsula. El pH medido del recubrimiento de cápsula es el pH medido cuando el recubrimiento de cápsula está disuelto en agua a una razón en peso de 0,5 a 10.

Pueden aplicarse adicionalmente diversos componentes aditivos para mejorar la estabilidad de estatina y los ejemplos de los mismos incluyen fosfatos tales como monohidrogenofosfato de calcio, monohidrogenofosfato de sodio, fosfato de trisodio, hidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de calcio, hidrogenofosfato de sodio, fosfato de dipotasio, dihidrogenofosfato de potasio, dihidrogenofosfato de calcio y dihidrogenofosfato de sodio e hidratos de los mismos; carbonatos tales como carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio y carbonato de magnesio e hidratos de los mismos; metasilicato-aluminato de magnesio y otros metasilicato-aluminatos; y silicato-aluminato de magnesio y otros silicato-aluminatos. Un carbonato, un fosfato o un metasilicato-aluminato son preferibles, un carbonato o un metasilicato-aluminato son más preferibles y un carbonato es incluso más preferible. Estos aditivos están habitualmente contenidos en el recubrimiento en una cantidad del 0,2 al 8% en peso y más preferiblemente del 0,5 al 5% en peso.

En la cápsula blanda y preparación de compuesto de la presente invención, el recubrimiento de cápsula y particularmente el recubrimiento de gelatina se procesan de manera deseable con unos medios de prevención de la modificación o insolubilización. Más específicamente, es posible añadir al menos uno seleccionado del grupo que consiste en gelatina succinilada, un ácido orgánico, gelatina hidrolizada y trehalosa a la disolución de recubrimiento de cápsula, añadir un polímero soluble en agua a la sal/éster de AGPI ω 3 (contenido de cápsula) y/o aplicar un polímero soluble en agua a la superficie interna del recubrimiento de cápsula.

El ácido orgánico no está necesariamente limitado. Los ejemplos del mismo incluyen ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, inositoles fosforilados tales como fitina, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido málico y ácido maleico, y se prefiere ácido tartárico. Estos ácidos orgánicos están habitualmente contenidos en el recubrimiento en una cantidad del 0,2 al 10% en peso y preferiblemente del 1,0 al 5% en peso. La gelatina succinilada está habitualmente contenida en el recubrimiento en una cantidad del 1 al 40% en peso y más preferiblemente del 5 al 20% en peso. La gelatina hidrolizada está habitualmente contenida en el recubrimiento en una cantidad del 1 al 50% en peso y más preferiblemente del 5 al 25% en peso. La trehalosa está habitualmente contenida en el recubrimiento en una cantidad del 1 al 35% en peso y más preferiblemente del 4 al 16% en peso. Tras la adición de dos o más de los compuestos anteriores, las cantidades de adición de los compuestos respectivos también pueden reducirse adicionalmente hasta por debajo de los intervalos preferidos.

Pueden usarse de manera individual o en combinación polímeros solubles en agua incluyendo polímeros de uso general habitualmente usados en agentes farmacéuticos tales como HPMC, hidroxipropilcelulosa (denominada a continuación en el presente documento "HPC"), metilcelulosa (denominada a continuación en el presente documento "MC") y polivinilpirrolidona (denominada a continuación en el presente documento "PVP"). HPMC, HPC y PVP son preferibles en cuanto a la resistencia al aceite y HPMC es particularmente preferible. Puede formarse una película sobre la superficie interna del recubrimiento de cápsula suspendiendo cualquiera de estos polímeros solubles en agua en el contenido de cápsula y encapsulándolo. Estos polímeros solubles en agua están habitualmente contenidos en el contenido de cápsula en una cantidad del 0,5 al 20% en peso y preferiblemente del 1,0 al 10% en peso.

La adición de al menos uno seleccionado del grupo que consiste en gelatina succinilada, un ácido orgánico, gelatina hidrolizada y trehalosa a la disolución de recubrimiento de cápsula también puede combinarse con la adición de un polímero soluble en agua a la sal/éster de AGPI ω 3 (contenido de cápsula) y/o aplicación de un polímero soluble en agua a la superficie interna del recubrimiento de cápsula. En este caso, las cantidades de adición de los respectivos compuestos también pueden reducirse adicionalmente hasta por debajo de los intervalos preferidos.

El método de encapsulación no está necesariamente limitado en la presente invención y pueden aplicarse diversos métodos conocidos, tal como se muestran a modo de ejemplo mediante un método de cápsulas sin costuras mediante inmersión en fluido desde una boquilla doble concéntrica y un método de cápsulas blandas por medio de un procedimiento rotatorio usando una máquina rotatoria de llenado de cápsulas blandas.

El periodo de dosificación y administración de la sal/éster de AGPI ω 3 y estatina que pueden usarse en la preparación de compuesto de la presente invención se determinan para ser suficientes para la expresión de la acción prevista y pueden aumentarse o reducirse de manera adecuada dependiendo de la vía de administración, frecuencia de administración diaria, intensidad de síntomas, peso corporal, edad y similares. La dosificación individual de la sal/éster de AGPI ω 3 y estatina puede usarse como referencia y la dosificación de uno o ambos de los mismos puede reducirse teniendo en cuenta el efecto aditivo o sinérgico de ambos componentes. En un caso de este tipo, también se espera el efecto de reducir los efectos secundarios de los respectivos componentes.

Cuando se administra por vía oral, la sal/éster de AGPI ω 3 se administra a una dosis en cuanto a EPA-E de 0,1 a 5 g/día, preferiblemente de 0,2 a 3 g/día y más preferiblemente de 0,4 a 1,8 g/día. La estatina se administra a una dosis en cuanto a pravastatina sódica de 0,1 a 100 mg/día, preferiblemente de 1 a 80 mg/día y más preferiblemente de 2 a 20 mg/día, y a una dosis en cuanto a rosuvastatina cálcica de 0,1 a 100 mg/día, preferiblemente de 0,5 a 40 mg/día y más preferiblemente de 1 a 20 mg/día. La preparación de compuesto de la presente invención se administra en una única dosis diaria o en dos o tres dosis divididas, pero puede dividirse opcionalmente en varias dosis más pequeñas para su administración. La absorción de la sal/éster de AGPI ω 3 se ve afectada por la dieta y por tanto la preparación de compuesto se administra preferiblemente durante o tras las comidas y más preferiblemente justo después de las comidas (en un plazo de 30 minutos).

La preparación de compuesto de la presente invención puede contener además un conservante y un antioxidante. Los ejemplos del conservante incluyen parahidroxibenzoato de etilo y parahidroxibenzoato de propilo. Los ejemplos del antioxidante incluyen antioxidantes solubles en agua tales como ácido ascórbico, ácido eritróico, hidrogenosulfito de sodio y piro-sulfito de sodio; y antioxidantes solubles en aceite tales como hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, galato de propilo, galato de propilo, una quinona farmacéuticamente aceptable, astaxantina y α -tocoferol, acetato de tocoferol y palmitato-ascorbato. Los antioxidantes solubles en agua y los antioxidantes solubles en aceite pueden añadirse a la disolución de recubrimiento de cápsula y la sal/éster de AGPI ω 3, respectivamente.

Pueden seleccionarse de manera apropiada un portador o medio, un colorante, un material saborizante, opcionalmente un aceite vegetal, o adicionalmente un disolvente orgánico no tóxico o un agente solubilizante no tóxico (por ejemplo, glicerina), un emulsionante, un agente de suspensión (por ejemplo, Tween 80, disolución de goma arábica), un agente isotónico, un compuesto de ajuste del pH, un estabilizante, una sustancia saborizante, un agente saborizante, un conservante, un antioxidante, un promotor de la absorción y otros aditivos adecuados habitualmente usados y combinarse para preparar una preparación de compuesto adecuada.

Ejemplos

La presente invención se describe a continuación a modo de ejemplos.

(Ejemplo 1)

A la mezcla obtenida mezclando 310,5 g de gelatina (Nippi, Inc.), 33,0 g de sorbitol, 31,5 g de glicerina concentrada, 3,0 g de etanol anhidro, 9,6 g de hidrogenocarbonato de sodio y agua purificada, se le añadieron 0,5 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH, y se añadieron 9,0 g de pravastatina sódica y agua purificada y se disolvieron para obtener una disolución de recubrimiento con una cantidad total de 1500 g y un pH de 8,5 a 9,0. Se usó EPA-E como líquido de cápsula. Se sumergieron la disolución de recubrimiento y el líquido de cápsula en fluido a través de una boquilla doble concéntrica para obtener cápsulas. Después, se secaron esas cápsulas para obtener cápsulas sin costura con un diámetro de aproximadamente 4 mm que contenían EPA-E y pravastatina sódica a una razón de formulación de 90:1. Se pusieron las cápsulas sin costura fabricadas en una bolsa laminada con aluminio. Se purgó la bolsa con nitrógeno, se selló herméticamente y se almacenó. La formulación de la disolución de recubrimiento se muestra en la tabla 1.

[Tabla 1]

Tabla 1

Componente	Formulación (% en peso)
Pravastatina sódica	0,60
Gelatina	20,70
Sorbitol	2,20
Glicerina concentrada	2,10
Etanol anhidro	0,20
Hidrogenocarbonato de sodio	0,64
Disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l	q.s.
Agua purificada	q.s.
Total	100,00

(Ejemplo 2)

A la mezcla obtenida mezclando 310,5 g de gelatina, 33,0 g de sorbitol, 31,5 g de glicerina concentrada, 3,0 g de etanol anhidro, 18,0 g de metasilicato-aluminato de magnesio, 12,0 g de dihidrogenofosfato de sodio dihidratado y agua purificada, se le añadieron 0,5 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH, y se añadieron 9,0 g de pravastatina sódica y agua purificada y se disolvieron para obtener una disolución de recubrimiento con una cantidad total de 1500 g y un pH de 8,5 a 9,0. Se usó EPA-E como líquido de cápsula. Después, se prepararon cápsulas sin costura y se almacenaron mediante el mismo método que en el ejemplo 1. La formulación de la disolución de recubrimiento se muestra en la tabla 2.

[Tabla 2]

Tabla 2

Componente	Formulación (% en peso)
Pravastatina sódica	0,60
Gelatina	20,70
Sorbitol	2,20
Glicerina concentrada	2,10
Etanol anhidro	0,20
Metasilicato-aluminato de magnesio	1,20
Dihidrogenofosfato de sodio dihidratado	0,80
Disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l	q.s.
Agua purificada	q.s.
Total	100,00

(Ejemplo 3)

A la mezcla obtenida mezclando 310,5 g de gelatina, 33,0 g de sorbitol, 31,5 g de glicerina concentrada, 3,0 g de etanol anhidro, 12,0 g de dihidrogenofosfato de sodio dihidratado y agua purificada, se le añadieron 0,5 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH, y se añadieron 9,0 g de pravastatina sódica y agua purificada y se disolvieron para obtener una disolución de recubrimiento con una cantidad total de 1500 g y un pH de 8,5 a 9,5. Se usó EPA-E como líquido de cápsula. Después, se prepararon cápsulas sin costura y se almacenaron mediante el mismo método que en el ejemplo 1. La formulación de la disolución de recubrimiento se muestra en la tabla 3.

[Tabla 3]

Tabla 3

Componente	Formulación (% en peso)
Pravastatina sódica	0,60
Gelatina	20,70
Sorbitol	2,20
Glicerina concentrada	2,10
Etanol anhidro	0,20
Dihidrogenofosfato de sodio dihidratado	0,80
Disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l	q.s.
Agua purificada	q.s.
Total	100,00

(Ejemplo 4)

A la mezcla obtenida mezclando 375,0 g de gelatina, 33,0 g de sorbitol, 31,5 g de glicerina concentrada, 3,0 g de etanol anhidro, 9,6 g de hidrogenocarbonato de sodio y agua purificada, se le añadieron 0,5 mol/l de hidróxido de

sodio para ajustar el pH, y se añadió agua purificada para obtener una disolución de recubrimiento con una cantidad total de 1500 g y un pH de 8,5 a 9,0. Por separado, se suspendieron 10,0 g de pravastatina sódica en 900,0 g de EPA-E y se usó la suspensión como líquido de cápsula. Después, se prepararon cápsulas sin costura y se almacenaron mediante el mismo método que en el ejemplo 1. La formulación de la disolución de recubrimiento se muestra en la tabla 4.

[Tabla 4]

Tabla 4

Componente		Formulación (% en peso)
Disolución de recubrimiento	Gelatina	25,0
	Sorbitol	2,20
	Glicerina concentrada	2,10
	Etanol anhidro	0,20
	Hidrogenocarbonato de sodio	0,64
	Disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l	q.s.
	Agua purificada	q.s.
	Total	100,00

(Ejemplo 5)

A la mezcla obtenida mezclando 414,0 g de gelatina, 44,0 g de sorbitol, 42,0 g de glicerina concentrada, 4,0 g de etanol anhidro, 6,4 g de hidrogenocarbonato de sodio y agua purificada, se le añadieron 0,5 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH, y se añadieron 12,0 g de pravastatina sódica y agua purificada y se disolvieron para obtener una disolución de recubrimiento con una cantidad total de 2000 g y un pH de 7,5 a 8,0. Por separado, se mezcló etanol anhidro en una cantidad correspondiente al 1,3% en peso con EPA-E y se usó la mezcla como líquido de cápsula. Después, se prepararon cápsulas sin costura y se almacenaron mediante el mismo método que en el ejemplo 1. La formulación de la disolución de recubrimiento se muestra en la tabla 5.

[Tabla 5]

Tabla 5

Componente		Formulación (% en peso)
Disolución de recubrimiento	Pravastatina sódica	0,60
	Gelatina	20,70
	Sorbitol	2,20
	Glicerina concentrada	2,10
	Etanol anhidro	0,20
	Hidrogenocarbonato de sodio	0,32
	Disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l	q.s.
	Agua purificada	q.s.
	Total	100,00

(Ejemplo 6)

A la mezcla obtenida mezclando 400,0 g de gelatina, 50,0 g de gelatina succinilada (Nippi, Inc.), 44,0 g de sorbitol, 42,0 g de glicerina concentrada, 4,0 g de etanol anhidro, 6,4 g de hidrogenocarbonato de sodio y agua purificada, se le añadieron 0,5 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH, y se añadieron 12,0 g de pravastatina sódica y agua purificada y se disolvieron para obtener una disolución de recubrimiento con una cantidad total de 2000 g y un pH de 7,5 a 8,0. Por separado, se mezcló etanol anhidro en una cantidad correspondiente al 1,3% en peso con EPA-E y se usó la mezcla como líquido de cápsula. Después, se prepararon cápsulas sin costura y se almacenaron mediante el mismo método que en el ejemplo 1. La formulación de la disolución de recubrimiento se muestra en la tabla 6.

[Tabla 6]

Tabla 6

Componente	Formulación (% en peso)
Pravastatina sódica	0,60
Gelatina	20,00
Gelatina succinilada	2,50
Sorbitol	2,20
Glicerina concentrada	2,10
Etanol anhidro	0,20
Hidrogenocarbonato de sodio	0,32
Disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l	q.s.
Agua purificada	q.s.
Total	100,00

(Ejemplo 7)

A la mezcla obtenida mezclando 400,0 g de gelatina, 50,0 g de gelatina succinilada, 44,0 g de sorbitol, 42,0 g de glicerina concentrada, 4,0 g de etanol anhidro, 6,4 g de hidrogenocarbonato de sodio y agua purificada, se le añadieron 0,5 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH, y se añadieron 12,0 g de pravastatina sódica y agua purificada y se disolvieron para obtener una disolución de recubrimiento con una cantidad total de 2000 g y un pH de 8,0 a 8,5. Por separado, se mezcló etanol anhidro en una cantidad correspondiente al 1,3% en peso con EPA-E y se usó la mezcla como líquido de cápsula. Después, se prepararon cápsulas sin costura y se almacenaron mediante el mismo método que en el ejemplo 1. La formulación de la disolución de recubrimiento se muestra en la tabla 7.

[Tabla 7]

Tabla 7

Componente	Formulación (% en peso)
Pravastatina sódica	0,60
Gelatina	20,00
Gelatina succinilada	2,50
Sorbitol	2,20
Glicerina concentrada	2,10
Etanol anhidro	0,20
Hidrogenocarbonato de sodio	0,32
Disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l	q.s.
Agua purificada	q.s.
Total	100,00

(Ejemplo 8)

A la mezcla obtenida mezclando 414,0 g de gelatina, 44,0 g de sorbitol, 42,0 g de glicerina concentrada, 4,0 g de etanol anhidro, 6,4 g de hidrogenocarbonato de sodio y agua purificada, se le añadieron 12,0 g de ácido tartárico e hidróxido de sodio para ajustar el pH, y se añadieron 12,0 g de pravastatina sódica y agua purificada y se disolvieron para obtener una disolución de recubrimiento con una cantidad total de 2000 g y un pH de 7,5 a 8,0. Por separado, se mezcló etanol anhidro en una cantidad correspondiente al 1,3% en peso con EPA-E y se usó la mezcla como líquido de cápsula. Después, se prepararon cápsulas sin costura y se almacenaron mediante el mismo método que en el ejemplo 1. La formulación de la disolución de recubrimiento se muestra en la tabla 8.

[Tabla 8]

Tabla 8

Componente	Formulación (% en peso)
Pravastatina sódica	0,60
Gelatina	20,70
Ácido tartárico	0,60
Sorbitol	2,20
Glicerina concentrada	2,10
Etanol anhidro	0,20
Hidrogenocarbonato de sodio	0,32
Hidróxido de sodio	q.s.
Agua purificada	q.s.
Total	100,00

(Ejemplo 9)

A la mezcla obtenida mezclando 400,0 g de gelatina, 50,0 g de gelatina succinilada, 44,0 g de sorbitol, 42,0 g de glicerina concentrada, 4,0 g de etanol anhidro, 6,4 g de hidrogenocarbonato de sodio y agua purificada, se le añadieron 12,0 g de ácido tartárico e hidróxido de sodio para ajustar el pH, y se añadieron 12,0 g de pravastatina sódica y agua purificada y se disolvieron para obtener una disolución de recubrimiento con una cantidad total de 2000 g y un pH de 7,5 a 8,0. Por separado, se mezcló etanol anhidro en una cantidad correspondiente al 1,3% en peso con EPA-E y se usó la mezcla como líquido de cápsula. Después, se prepararon cápsulas sin costura y se almacenaron mediante el mismo método que en el ejemplo 1. La formulación de la disolución de recubrimiento se muestra en la tabla 9.

[Tabla 9]

Tabla 9

Componente		Formulación (% en peso)
Disolución de recubrimiento	Pravastatina sódica	0,60
	Gelatina	20,00
	Gelatina succinilada	2,50
	Ácido tartárico	0,60
	Sorbitol	2,20
	Glicerina concentrada	2,10
	Etanol anhidro	0,20
	Hidrogenocarbonato de sodio	0,32
	Hidróxido de sodio	q.s.
	Agua purificada	q.s.
Total		100,00

(Ejemplo 10)

A la mezcla obtenida mezclando 414,0 g de gelatina, 44,0 g de sorbitol, 42,0 g de glicerina concentrada, 4,0 g de etanol anhidro, 6,4 g de hidrogenocarbonato de sodio y agua purificada, se le añadieron 0,5 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH, y se añadieron 12,0 g de pravastatina sódica y agua purificada y se disolvieron para obtener una disolución de recubrimiento con una cantidad total de 2000 g y un pH de 7,5 a 8,0. Por separado, se dispersaron 30 g de HPMC (TC-5E disponible de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) en 970 g de EPA-E y se usó la dispersión como líquido de cápsula. Después, se repitió el método del ejemplo 1 para preparar cápsulas sin costura de dos capas que tenían, cada una, una capa de HPMC formada entre el recubrimiento de gelatina y el líquido de cápsula. Se pusieron las cápsulas sin costura en una bolsa laminada con aluminio. Se purgó la bolsa con nitrógeno, se selló herméticamente y se almacenó. La formulación de la disolución de recubrimiento se muestra en la tabla 10.

[Tabla 10]

Tabla 10

Componente		Formulación (% en peso)
Disolución de recubrimiento	Pravastatina sódica	0,60
	Gelatina	20,70
	Sorbitol	2,20
	Glicerina concentrada	2,10
	Etanol anhidro	0,20
	Hidrogenocarbonato de sodio	0,32
	Disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l	q.s.
	Agua purificada	q.s.
	Total	100,00

(Ejemplo 11)

A la mezcla obtenida mezclando 69,0 kg de gelatina, 30,3 kg de glicerina concentrada, 2,07 kg de hidrogenocarbonato de sodio y agua purificada, se le añadieron hidróxido de sodio y agua purificada para ajustar el pH para así obtener una disolución de recubrimiento con una cantidad total de 160 kg y un pH de 8,5 a 9,0. Por separado, se suspendieron 10,0 g de pravastatina sódica en 900,0 g de EPA-E y se usó la suspensión como líquido de cápsula. Se usó la disolución de recubrimiento para preparar una lámina de gelatina. Se perforaron cápsulas a partir de la lámina usando troqueles a medida que se llenó líquido de cápsula en las mismas para obtener cápsulas blandas mediante un procedimiento rotatorio. Se pusieron las cápsulas blandas fabricadas en una bolsa laminada con aluminio y se selló la bolsa herméticamente. La formulación de la disolución de recubrimiento se muestra en la tabla 11.

[Tabla 11]

Tabla 11

Componente		Formulación (% en peso)
Disolución de recubrimiento	Gelatina	100,0
	Glicerina concentrada	44,0
	Hidrogenocarbonato de sodio	3,0
	Hidróxido de sodio	q.s.
	Agua purificada	q.s.
	Total	232,0

(Ejemplo 12)

A la mezcla obtenida mezclando 33,2 kg de gelatina, 33,2 kg de gelatina succinilada, 19,9 kg de glicerina concentrada, 1,99 kg de hidrogenocarbonato de sodio y agua purificada, se le añadieron hidróxido de sodio y agua purificada para ajustar el pH para así obtener una disolución de recubrimiento con una cantidad total de 160 kg y un pH de 8,5 a 9,0. Por separado, se suspendieron 10,0 g de pravastatina sódica en 900,0 g de EPA-E y se usó la suspensión como líquido de cápsula. Después, se prepararon cápsulas blandas y se almacenaron mediante el mismo método que en el ejemplo 11. La formulación de la disolución de recubrimiento se muestra en la tabla 12.

[Tabla 12]

Tabla 12

Componente		Formulación (% en peso)
Disolución de recubrimiento	Gelatina	50,0
	Gelatina succinilada	50,0
	Glicerina concentrada	30,0
	Hidrogenocarbonato de sodio	3,0
	Hidróxido de sodio	q.s.
	Agua purificada	q.s.
	Total	241,0

(Ejemplo 13)

A la mezcla obtenida mezclando 33,2 kg de gelatina, 33,2 kg de gelatina succinilada, 19,9 kg de glicerina concentrada, 1,99 kg de hidrogenocarbonato de sodio, 3,85 kg de metasilicato-aluminato de magnesio y agua purificada, se le añadieron hidróxido de sodio y agua purificada para ajustar el pH para así obtener una disolución de recubrimiento con una cantidad total de 160 kg y un pH de 8,5 a 9,0. Por separado, se suspendieron 10,0 g de pravastatina sódica en 900,0 g de EPA-E y se usó la suspensión como líquido de cápsula. Después, se prepararon cápsulas blandas y se almacenaron mediante el mismo método que en el ejemplo 11. La formulación de la disolución de recubrimiento se muestra en la tabla 13.

[Tabla 13]

Tabla 13

Componente		Formulación (% en peso)
Disolución de recubrimiento	Gelatina	50,0
	Gelatina succinilada	50,0
	Glicerina concentrada	30,0
	Hidrogenocarbonato de sodio	3,0
	Metasilicato-aluminato de magnesio	5,8
	Hidróxido de sodio	q.s.
	Agua purificada	q.s.
	Total	241,0

(Ejemplo 14)

A la mezcla obtenida mezclando 33,2 kg de gelatina, 33,2 kg de gelatina succinilada, 19,9 kg de glicerina concentrada, 1,99 kg de hidrogenocarbonato de sodio y agua purificada, se le añaden hidróxido de sodio y agua purificada para ajustar el pH para así obtener una disolución de recubrimiento con una cantidad total de 160 kg y un pH de 7,5 a 8,5. Por separado, se suspenden 10,0 g de pravastatina sódica en 900,0 g de EPA-E y se usa la suspensión como líquido de cápsula. Después, se preparan cápsulas blandas y se almacenan mediante el mismo método que en el ejemplo 11. La formulación de la disolución de recubrimiento se muestra en la tabla 14.

[Tabla 14]

Tabla 14

Componente		Formulación (% en peso)
Disolución de recubrimiento	Gelatina	50,0
	Gelatina succinilada	50,0
	Glicerina concentrada	30,0
	Hidrogenocarbonato de sodio	3,0
	Hidróxido de sodio	q.s.
	Agua purificada	q.s.
	Total	241,0

(Ejemplo 15) (ejemplo de referencia)

A la mezcla obtenida mezclando 310,5 g de gelatina, 33,0 g de sorbitol, 31,5 g de glicerina concentrada, 3,0 g de etanol anhidro y agua purificada, se le añadieron 0,5 mol/l de hidróxido de sodio para ajustar el pH, y se añadieron 9,0 g de pravastatina sódica y agua purificada y se disolvieron para obtener una disolución de recubrimiento con una cantidad total de 1500 g y un pH de 8,5 a 9,0. Se usó EPA-E como líquido de cápsula. Después, se prepararon cápsulas sin costura y se almacenaron mediante el mismo método que en el ejemplo 1. La formulación de la disolución de recubrimiento se muestra en la tabla 15.

[Tabla 15]

Tabla 15

Componente		Formulación (% en peso)
Disolución de recubrimiento	Pravastatina sódica	0,60
	Gelatina	20,70
	Sorbitol	2,20
	Glicerina concentrada	2,10
	Etanol anhidro	0,20
	Disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l	q.s.
	Agua purificada	q.s.
	Total	100,00

(Ejemplos 16-1 a 16-15)

Se repiten los métodos descritos en los ejemplos 1 a 15 excepto porque se sustituye pravastatina sódica por rosuvastatina cálcica y se usan EPA-E y rosuvastatina cálcica a una razón de formulación de 720:1, obteniendo así cápsulas sin costura con un diámetro de aproximadamente 4 mm o cápsulas blandas rotatorias. Después, se almacenan las cápsulas mediante el mismo método que en el ejemplo 1. La formulación de cada disolución de recubrimiento se muestra en la tabla 16.

[Tabla 16]

Tabla 16

Ejemplo		16-1	16-2	16-3	16-4	16-5
Componente		Formulación (% en peso)				
Disolución de recubrimiento	Rosuvastatina cálcica	0,075	0,075	0,075	-	0,075
	Gelatina	20,70	20,70	20,70	25,00	20,70
	Gelatina succinilada	-	-	-	-	-
	Ácido tartárico	-	-	-	-	-
	Sorbitol	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20
	Glicerina concentrada	2,10	2,10	2,10	2,10	2,10
	Etanol anhidro	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
	Hidrogenocarbonato de sodio	0,64	-	-	0,64	0,32
	Metasilicato-aluminato de magnesio	-	1,20	-	-	-
	Dihidrogenofosfato de sodio dihidratado	-	0,80	0,80	-	-
	Disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
	Agua purificada	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
	Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
	pH	8,5-9,0	8,5-9,0	8,5-9,5	8,5-9,0	7,5-8,0

Ejemplo		16-6	16-7	16-8	16-9	16-10
Componente		Formulación (% en peso)				
Disolución de recubrimiento	Rosuvastatina cálcica	0,075	0,075	0,075	0,075	0,075
	Gelatina	20,00	20,00	20,70	20,00	20,70
	Gelatina succinilada	2,50	2,50	-	2,50	-
	Ácido tartárico	-	-	0,60	0,60	-
	Sorbitol	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20
	Glicerina concentrada	2,10	2,10	2,10	2,10	2,10
	Etanol anhidro	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
	Hidrogenocarbonato de sodio	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32
	Metasilicato-aluminato de magnesio	-	-	-	-	-
	Dihidrogenofosfato de sodio dihidratado	-	-	-	-	-
	Disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
	Agua purificada	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
	Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
	pH	7,5-8,0	8,0-8,5	7,5-8,0	7,5-8,0	7,5-8,0

Ejemplo		16-11	16-12	16-13	16-14	16-15
Componente		Formulación (% en peso)				
Disolución de recubrimiento	Rosuvastatina cálcica	-	-	-	-	0,075
	Gelatina	100,00	50,00	50,00	50,00	20,70
	Gelatina succinilada	-	50,00	50,00	50,00	-
	Ácido tartárico	-	-	-	-	-
	Sorbitol	-	-	-	-	2,20
	Glicerina concentrada	44,00	30,00	30,00	30,00	2,10
	Etanol anhidro	-	-	-	-	0,20
	Hidrogenocarbonato de sodio	3,00	3,00	3,00	3,00	-
	Metasilicato-aluminato de magnesio	-	-	5,80	-	-
	Dihidrogenofosfato de sodio dihidratado	-	-	-	-	-
	Disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
	Agua purificada	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
	Total	232,00	241,00	241,00	241,00	100,00
	pH	8,5-9,0	8,5-9,0	8,5-9,0	7,5-8,5	8,5-9,0

(Ejemplo comparativo 1)

- 5 A la mezcla obtenida mezclando 372,6 g de gelatina, 39,6 g de sorbitol, 37,8 g de glicerina concentrada, 3,6 g de etanol anhidro y agua purificada, se le añadieron 10,8 g de pravastatina sódica y agua purificada y se disolvieron para obtener una disolución de recubrimiento con una cantidad total de 1800 g y un pH de hasta 7,0. Por separado, se mezcló etanol anhidro en una cantidad correspondiente al 1,5% en peso con EPA-E y se usó la mezcla como líquido de cápsula. Después, se prepararon cápsulas sin costura y se almacenaron mediante el mismo método que en el ejemplo 1. La formulación de la disolución de recubrimiento se muestra en la tabla 17.
- 10

[Tabla 17]

Tabla 17

Componente		Formulación (% en peso)
Disolución de recubrimiento	Pravastatina sódica	0,60
	Gelatina	20,70
	Sorbitol	2,20
	Glicerina concentrada	2,10
	Etanol anhidro	0,20
	Agua purificada	q.s.
	Total	100,00

(Ejemplo comparativo 2)

- 5 La mezcla obtenida mezclando 77,29 kg de gelatina, 34,16 kg de glicerina concentrada y agua purificada tenía una cantidad total de 180 kg y un pH de hasta 7,0 y se usó como disolución de recubrimiento. Por separado, se suspendieron 10,0 g de pravastatina sódica en 900,0 g de EPA-E y se usó la suspensión como líquido de cápsula. Después, se prepararon cápsulas blandas y se almacenaron mediante el mismo método que en el ejemplo 11. La formulación de la disolución de recubrimiento se muestra en la tabla 18.

[Tabla 18]

10 Tabla 18

Componente		Formulación (% en peso)
Disolución de recubrimiento	Gelatina	100.0
	Glicerina concentrada	44.2
	Agua purificada	q.s.
	Total	232.9

(Ejemplo de prueba 1)

* Estabilización de pravastatina sódica (cápsulas sin costura)

- 15 Se mantuvieron las cápsulas sin costura respectivas de los ejemplos 1 a 9 y 15 y del ejemplo comparativo 1 a 40°C o 50°C para realizar una prueba de envejecimiento. Se extrajeron análogos de pravastatina sódica de las cápsulas sin costura al comienzo, tras el almacenamiento a 40°C y una humedad relativa del 75% (indicada como HR del 75% en la tabla) durante 4 semanas (indicado como 4S en la tabla) o tras el almacenamiento a 50°C durante 10 días, y se analizaron mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (abreviada como "HPLC") según un procedimiento convencional. Las cantidades totales de los análogos de cápsula sin costura se muestran en la tabla 19.

[Tabla 19]

20 Tabla 19

	Comienzo	40°C, HR del 75%, 4S	50°C, 10 días
Ejemplo 1	0,14%	0,13%	-
Ejemplo 2	0,19%	0,17%	-
Ejemplo 3	0,20%	0,50%	-
Ejemplo 4	0,21%	0,19%	-
Ejemplo 5	0,19%	-	0,21%
Ejemplo 6	0,20%	-	0,19%
Ejemplo 7	0,25%	-	0,25%
Ejemplo 8	0,20%	-	0,19%
Ejemplo 9	0,17%	-	0,19%
Ejemplo 15	0,27%	1,00%	-
Ejemplo comparativo 1	1,08%	8,75%	-

- 25 La cantidad total de los análogos de pravastatina sódica en el ejemplo comparativo 1 era de más del 1% al comienzo y aumentó hasta el 8% o más tras la prueba acelerada a alta temperatura, mientras que en cada uno de los ejemplos 1 a 9 era de hasta el 0,50% no sólo al comienzo sino también tras la prueba acelerada a alta temperatura. La cantidad total de los análogos de pravastatina sódica en el ejemplo 15 era de hasta el 0,50% al comienzo y del 1% tras la prueba acelerada a alta temperatura. Dicho de otro modo, las cápsulas sin costura de la presente invención mostraron un efecto estabilizante de estatina durante la fabricación y almacenamiento de las mismas. En particular, los ejemplos 1 a 9 en los que se añadieron un carbonato, un fosfato o un metasilicato-aluminato mostraron un efecto estabilizante de estatina particularmente alto durante el almacenamiento de las mismas.

(Ejemplo de prueba 2)

* Supresión de la modificación de gelatina

Recubrimiento A, recubrimiento B

- 5 Se preparó cada una de las disoluciones de recubrimiento cuya formulación se muestra en la tabla 20, se aplicó a una placa de Petri y se secó para preparar un recubrimiento de gelatina. Se sumergió el recubrimiento de gelatina así preparado en EPA-E, se purgó con nitrógeno, se selló herméticamente y se almacenó a 60°C durante 10 días. Después, se evaluó el aspecto del recubrimiento.

Recubrimiento C, recubrimiento D

- 10 Se preparó cada una de las disoluciones de recubrimiento cuya formulación se muestra en la tabla 20, se conformó para dar una forma de barra usando una jeringa y se secó para preparar un recubrimiento de gelatina en forma de barra con un peso de aproximadamente 0,3 g. Se sumergió el recubrimiento de gelatina así preparado en EPA-E, se purgó con nitrógeno, se selló herméticamente y se almacenó a 50°C durante 10 días. Se disolvió el recubrimiento almacenado en 900 ml de agua caliente a 37°C. Se filtró la disolución a través de un filtro con un tamaño de poro de 1 µm y se calculó la razón de insolubilización ratio (%) mediante la siguiente fórmula basándose en el peso seco de la sustancia insoluble en el filtro.

Razón de insolubilización (%) = {peso seco (mg) de sustancia insoluble / peso (mg) de recubrimiento usado en la prueba} x 100

[Tabla 20]

Tabla 20

Componente		Recubrimiento A	Recubrimiento B	Recubrimiento C	Recubrimiento D
Disolución de recubrimiento	Pravastatina sódica	0,60	0,60	0,60	0,60
	Gelatina	20,00	20,70	20,74	20,71
	Gelatina succinilada	2,50	-	-	-
	Polvo de gelatina hidrolizada	-	-	3,21	-
	Ácido tartárico	-	1,20	-	-
	Sorbitol	2,20	2,20	2,20	-
	Trehalosa	-	-	-	2,20
	Glicerina concentrada	2,10	2,10	2,10	2,10
	Etanol anhidro	0,20	0,20	0,20	0,20
	Hidrogenocarbonato de sodio	0,32	0,32	0,32	0,32
	Disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
	Agua purificada	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Total		100,00	100,00	100,00	100,00
pH		7,5-8,0	7,5-8,0	7,5-8,0	7,5-8,0
Resultado de evaluación del aspecto del recubrimiento (almacenamiento a 60°C durante 10 días)		bueno	bueno	-	-
Resultado de evaluación de la razón de insolubilización (almacenamiento a 50°C durante 10 días)		-	-	bueno	bueno

- 20 Evaluación del aspecto del recubrimiento: bueno: sin cambios desde el comienzo de la prueba; malo: formación de película delgada

Evaluación de la razón de insolubilización: buena: menos del 0,3%; mala: el 0,3% o más

- 25 En los recubrimientos A y B en los que se añadieron gelatina succinilada y ácido tartárico, respectivamente, no hubo ningún cambio en el aspecto del recubrimiento ni siquiera tras el almacenamiento a 60°C durante 10 días. En los recubrimientos C y D en los que se añadieron polvo de gelatina hidrolizada y trehalosa, respectivamente, la razón de insolubilización era de menos del 0,3% incluso tras el almacenamiento a 50°C durante 10 días. Es decir, la adición de gelatina succinilada, ácido tartárico, polvo de gelatina hidrolizada o trehalosa al recubrimiento de la cápsula blanda de la presente invención fue eficaz en la supresión de la modificación o insolubilización del recubrimiento durante el almacenamiento.

- 30 (Ejemplo de prueba 3)

* Estabilización de pravastatina sódica (cápsulas blandas obtenidas mediante un procedimiento rotatorio)

5 Se mantuvieron las cápsulas blandas respectivas de los ejemplos 11 a 13 y del ejemplo comparativo 2 a 40°C para realizar una prueba de envejecimiento. Se extrajeron análogos de pravastatina sódica a partir de las cápsulas blandas al comienzo y tras el almacenamiento a 40°C y una humedad relativa del 75% durante 2 semanas o 4 semanas, y se analizaron mediante HPLC según un procedimiento convencional. Las cantidades totales de los análogos de las cápsulas blandas se muestran en la tabla 21.

[Tabla 21]

Tabla 21

	Comienzo	40°C, HR del 75%, 2S	40°C, 4S
Ejemplo 11	0,16%	-	0,21%
Ejemplo 12	0,16%	-	0,58%
Ejemplo 13	0,19%	-	0,67%
Ejemplo comparativo 2	1,98%	12,10%	-

10 La cantidad total de los análogos de pravastatina sódica en el ejemplo comparativo 2 era de más del 1% al comienzo y aumentó hasta el 12% o más tras el almacenamiento a 40°C durante 2 semanas, mientras que en cada uno de los ejemplos 11 a 13 era de hasta el 0,7% no sólo al comienzo sino también tras la prueba acelerada a alta temperatura. Dicho de otro modo, las cápsulas blandas de la presente invención mostraron un efecto estabilizante de estatina durante la fabricación y el almacenamiento de las mismas.

REIVINDICACIONES

1. Preparación de compuesto en forma de una cápsula blanda que tiene un contenido de cápsula y un recubrimiento de cápsula, comprendiendo la preparación al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácidos grasos poliinsaturados ω3 y sales, ésteres alquílicos o ésteres de mono, di o triglicéridos farmacéuticamente aceptables de los mismos contenido en el contenido de cápsula y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en compuestos de estatina solubles en agua contenido en el contenido de cápsula o el recubrimiento de cápsula, en la que el recubrimiento de cápsula comprende a) una gelatina y b) al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un carbonato, un metasilicato-aluminato y un fosfato, en la que el recubrimiento de cápsula tiene un pH ajustado a de 7,0 a 9,5, midiéndose el pH cuando el recubrimiento de cápsula está disuelto en agua a una razón en peso de 0,5 a 10.
2. Preparación de compuesto según la reivindicación 1, en la que dicho b) es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un carbonato y un metasilicato-aluminato de magnesio.
3. Preparación de compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en la que el recubrimiento de cápsula contiene además al menos uno seleccionado del grupo que consiste en una gelatina succinilada, un ácido orgánico, una gelatina hidrolizada y una trehalosa.
4. Preparación de compuesto según la reivindicación 3, en la que el ácido orgánico es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, inositoles fosforilados tales como fitina, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido málico y ácido maleico.
5. Preparación de compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que los compuestos de estatina solubles en agua comprenden al menos uno seleccionado del grupo que consiste en pravastatina y rosuvastatina, y sales e hidratos de las mismas.
6. Preparación de compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el recubrimiento de cápsula comprende a) el 0,01-20% en peso de al menos uno seleccionado del grupo que consiste en compuestos de estatina solubles en agua, b) una gelatina y c) el 0,2-8% en peso de al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un carbonato, un metasilicato-aluminato de magnesio y un fosfato, basándose en la preparación de compuesto.