

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 905 251**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.05.2013** **PCT/KR2013/004430**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2013** **WO13176455**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2013** **E 13794039 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.12.2021** **EP 2853263**

54 Título: **Forma de recubrimiento multicapa de composición farmacéutica administrada por vía oral que contiene ácido graso omega-3 o éster alquílico del mismo y fármaco a base de estatina**

30 Prioridad:

22.05.2012 KR 20120054351

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.04.2022

73 Titular/es:

KUHNIL PHARM. CO. LTD. (100.0%)
33 Georimak-gil Jiksan-eup Seobuk-gu Cheonan-
si
Chungcheongnam-do 331-811, KR

72 Inventor/es:

CHO, JAE-PYOUNG;
LEE, PUNG-SOK;
LEE, SEUL-A;
JEONG, MIN-HO y
LEE, MASE

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

Observaciones:

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

ES 2 905 251 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

Forma de recubrimiento multicapa de composición farmacéutica administrada por vía oral que contiene ácido graso omega-3 o éster alquílico del mismo y fármaco a base de estatina

Campo técnico

La presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica en forma recubierta con múltiples capas que incluye un ácido graso omega-3 y un éster alquílico del mismo y un fármaco a base de estatina, y más particularmente, a una composición farmacéutica en forma recubierta con múltiples capas que incluye una capa de recubrimiento protectora de un polímero específico dispuesto entre un núcleo de cápsula de gelatina que incluye un ácido graso omega-3 o un éster alquílico del mismo y una capa de recubrimiento de fármaco que incluye un fármaco a base de estatina.

Antecedentes de la técnica

Un ácido graso omega-3 asimismo se denomina ácido graso insaturado omega-3, ácido graso altamente insaturado omega-3 o ácido graso poliinsaturado (PUFA). Son ejemplos típicos, el ácido docosahexaenoico (DHA), el ácido eicosapentaenoico (EPA), el ácido araquidónico (ARA), el ácido docosapentaenoico, el ácido α -linolénico y combinaciones de los mismos. Puede utilizarse un ácido graso omega-3 en una forma de éster alquílico del mismo, por ejemplo DHA o EPA; por ejemplo, como etil-éster de DHA o EPA. Actualmente se encuentran disponibles comercialmente productos farmacéuticos que incluyen aproximadamente 90% o más de éster etílico de ácido graso omega-3 (habitualmente denominado "éster etílico de ácido omega-3 al 90%") como principio activo, bajo el nombre de producto "Omacor" o "LOVAZATM", en el mercado, incluyendo Corea, Europa y EE.UU. Un ácido graso omega-3 o un éster alquílico del mismo se utiliza para el tratamiento de pacientes con un tipo mixto de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (tipo II b) a niveles de triglicéridos incontrolables.

Un fármaco a base de estatina es un inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa y se utiliza para reducir los niveles sanguíneos de colesterol. Entre los ejemplos de fármacos basados en estatina se incluyen simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, lovastatina, pitavastatina, cerivastatina, fluvastatina, mevastatina y pravastatina.

Se ha realizado investigación activa sobre la coadministración de un ácido graso omega-3, tal como éster etílico de ácido omega-3 al 90% y un fármaco a base de estatina. Por ejemplo, se informa de que la coadministración de éster etílico de ácido omega-3 al 90% y atorvastatina (por ejemplo, LipitorTM) resulta más eficiente para controlar los niveles de colesterol total, triglicéridos (TG) y lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), en comparación con la administración de únicamente atorvastatina (Bays, H.E.B., et al., Effects of prescription omega-3-acid esters on non-high-density lipoprotein cholesterol when administered with escalated doses of atorvastatin. Mayo. Clin. Proc., 85, 122-128 (2010)). Se ha informado de que la coadministración de éster etílico de ácido omega-3 al 90% y atorvastatina presenta un efecto sinérgico sobre la mejora de los niveles de TG, de lipoproteína de alta densidad (HDL) y de colesterol, en comparación con la administración de éster etílico de ácido omega-3 al 90% o atorvastatina por sí sola (Chan, D.C., et al., Factorial study of the effects of atorvastatin and fish oil on dyslipidaemia in visceral obesity. Eur. J. Clin. Invest., 32, 429-436, 2002). Según se indica, la coadministración de éster etílico de ácido omega-3 al 90% y rosuvastatina resulta en un perfil de lípidos mejorado en comparación con la monoterapia y asimismo podría utilizarse como terapia alternativa para pacientes con hiperlipemia mixta (Lee, S.U., et al., Comparison of rosuvastatin plus omega-3 fatty acids combination therapy and rosuvastatin monotherapy in the treatment of mixed hyperlipidemia: An 8-week randomized trial. Atherosclerosis supplement, 2009, vol. 10, p. 489). Según se indica, la coadministración de OmacorTM y un fármaco a base de estatina puede mejorar el perfil de lípidos en pacientes con hipertrigliceridemia persistente, en comparación con la monoterapia, que se atribuye a efectos de mejora de LDL y VLDL de un fármaco a base de estatina y la secreción reducida de VLDL en el hígado debido al éster etílico de ácido omega-3 al 90% (Bays, H., et al., Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiological mechanisms of action and clinical implications, Expert Review of Cardiovascular Therapy, 2008, 6(3), 391-409 y Maki, K.C., et al., Omega-3 fatty acids for the treatment of elevated triglycerides Clin Lipidology, 2009, 4(4), 425-437). Además, se ha informado de que la coadministración de EPA como ingrediente del éster etílico de ácido omega-3 al 90% con un fármaco a base de estatina puede mejorar significativamente los niveles de colesterol sérico total y de TG e incrementar los niveles de HDL en pacientes con enfermedad cardiovascular y, de esta manera, puede ser una terapia eficiente para tratar la hiperlipidemia (Farooqui, A., et al., Comparison of biochemical effects of statin and fish oil in the brain: The battle of titans. Brain Research Reviews, 2007, 56, 443-471).

Se han realizado intentos para desarrollar formulaciones compuestas que incluyen un ácido graso omega-3, tal como éster etílico de ácido omega-3 al 90% y un fármaco a base de estatina. Por ejemplo, la publicación de patente coreana nº 10-2007-0038553 da a conocer una composición farmacéutica que incluye un ácido graso omega-3 y un fármaco a base de estatina (pravastatina). Según la divulgación, la estabilidad de dicha formulación es altamente dependiente de los tipos de sales, y puede generarse aproximadamente 3% de lactona y entre aproximadamente 2% y aproximadamente 3% de otros productos de degradación. La publicación de patente

coreana nº 10-2007-0083715 da a conocer una suspensión que incluye una microcápsula que consiste en un fármaco a base de estatina (por ejemplo, simvastatina) y un polímero con el fin de garantizar la estabilidad del fármaco a base de estatina. La publicación de patente coreana nº 10-2007-0108945 da a conocer una composición farmacéutica en una forma de solución homogénea que incluye un fármaco a base de estatina en un sistema de solventes que incluye un ácido graso omega-3, aunque aproximadamente menos de 10% del fármaco a base de estatina se mantiene sin disolver en el sistema de solventes, debido a la no disolución completa del fármaco a base de estatina en el sistema de solventes.

Divulgación

Problema técnico

La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica en forma recubierta con múltiples capas que bloquea fundamentalmente el contacto entre un ácido graso omega-3 y un fármaco a base de estatina. Los presentes inventores han encontrado que tras la formación de una capa de recubrimiento con fármaco que incluye el fármaco a base de estatina sobre un núcleo de cápsula de gelatina que incluye el ácido graso omega-3 mediante recubrimiento acuoso (por ejemplo, utilizando una solución acuosa de etanol al 20%), el procedimiento de recubrimiento no es sustancialmente posible debido a la adhesión de los núcleos de cápsula de gelatina entre sí y puede producirse la deformación de la forma de los núcleos de cápsula de gelatina durante el procedimiento de recubrimiento. Sin embargo, los presentes inventores asimismo han encontrado que dichos problemas en el procedimiento de recubrimiento pueden resolverse mediante la introducción de una capa de recubrimiento de barrera que incluye un polímero específico. Los presentes inventores han investigado además diversos tipos de agente de recubrimiento que presentan buena compatibilidad con el fármaco a base de estatina, y han encontrado un éster alquílico del mismo, una capa de recubrimiento de barrera específico y una capa de recubrimiento de fármaco que incluye un fármaco a base de estatina.

Solución técnica

Según un aspecto de la presente divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para la administración oral, incluyendo: (a) un núcleo de cápsula de gelatina que contiene un ácido graso omega-3 o un éster alquílico del mismo, (b) una primera capa de recubrimiento formada mediante recubrimiento, sobre el núcleo de cápsula de gelatina, de hidroxipropilmetilcelulosa y un copolímero de metacrilato de butilo, (2-desmetilaminoetil)metacrilato y metacrilato de metilo en una relación de peso de 1:2:1, en la que la relación de peso de hidroxipropilmetilcelulosa y copolímero de metacrilato de butilo, (2-desmetilaminoetil)metacrilato y metacrilato de metilo en una relación de peso de 1:2:1 en la primera capa de recubrimiento se encuentra comprendida en un intervalo de entre aproximadamente 1:0.8 y aproximadamente 1:10, y (c) una segunda capa de recubrimiento formada mediante recubrimiento, sobre la primera capa de recubrimiento, de una solución de recubrimiento que contiene un fármaco a base de estatina, en el que el fármaco a base de estatina es un inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa.

El éster alquílico de ácido graso omega-3 puede ser un éster etílico de ácido graso omega-3.

La relación de peso de hidroxipropilmetilcelulosa y el copolímero de metacrilato de butilo, (2-desmetilaminoetil)metacrilato y metacrilato de metilo en una relación de peso de 1:2:1 en la primera capa de recubrimiento puede encontrarse comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:9.

La solución de recubrimiento que contiene un fármaco a base de estatina puede obtenerse mediante disolución de atorvastatina o una sal de la misma y por lo menos un agente de recubrimiento seleccionado de entre el grupo que consiste en polietilenglicol, alginato sódico, hidroxipropilmetilcelulosa y alcohol polivinílico en agua, etanol o en una solución acuosa de etanol. La cantidad del agente de recubrimiento puede encontrarse comprendida en un intervalo de entre aproximadamente 1 parte en peso y aproximadamente 20 partes en peso respecto a 1 parte en peso de la atorvastatina o una sal de la misma.

La solución de recubrimiento que contiene un fármaco a base de estatina puede obtenerse mediante disolución de rosuvastatina o una sal de la misma y por lo menos un agente de recubrimiento seleccionado de entre el grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa y alcohol polivinílico en agua, etanol o en una solución acuosa de etanol. La cantidad del agente de recubrimiento puede encontrarse comprendida en un intervalo de entre aproximadamente 1 parte en peso y aproximadamente 20 partes en peso respecto a 1 parte en peso de la rosuvastatina o una sal de la misma.

La solución de recubrimiento que contiene un fármaco a base de estatina puede obtenerse mediante disolución de pitavastatina o una sal de la misma e hidroxipropilmetilcelulosa en agua, etanol o en una solución acuosa de etanol. La cantidad de la hidroxipropilmetilcelulosa puede encontrarse comprendida en un intervalo de entre aproximadamente 1 parte en peso y aproximadamente 50 partes en peso respecto a 1 parte en peso de la pitavastatina o una sal de la misma.

La segunda capa de recubrimiento puede incluir además por lo menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en tocoferol, di-alfa-tocoferil polietilenglicol-1000 succinato y acetato de tocoferilo. La cantidad del antioxidante puede encontrarse comprendida en un intervalo de entre aproximadamente 0.1 partes en peso y aproximadamente 1 parte en peso del fármaco a base de estatina.

La composición farmacéutica para la administración oral según cualquiera de las formas de realización anteriormente indicadas puede incluir además una tercera capa de recubrimiento formada mediante recubrimiento, sobre la segunda capa de recubrimiento, de una solución de recubrimiento que contiene por lo menos un agente de recubrimiento seleccionado de entre el grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, un copolímero de metacrilato de butilo, (2-desmetilaminoetil)metacrilato y metacrilato de metilo en una relación de peso de 1:2:1, carboximetilcelulosa, copolímero de alcohol polivinílico-polietilenglicol, acetato de polivinilo y alcohol polivinílico. La solución de recubrimiento para la tercera capa de recubrimiento puede incluir además por lo menos un agente de protección de la luz seleccionado de entre el grupo que consiste en talco, cera de carnauba, etilvainillina, óxido de titanio y óxido de hierro.

Efectos ventajosos

Tal como se ha indicado anteriormente, según una o más formas de realización de la presente divulgación, una composición farmacéutica en forma de recubrimiento con múltiples capas introduce una capa de recubrimiento de barrera que incluye un polímero específico dispuesto entre una capa de cápsula de gelatina que incluye ácido graso omega-3 o un éster alquílico del mismo y una capa de recubrimiento de fármaco que incluye un fármaco a base de estatina, bloqueando fundamentalmente de esta manera la deformación de un núcleo de cápsula de gelatina y la adhesión de los núcleos de cápsula de gelatina entre sí que puede producirse durante la formación de la capa de recubrimiento de fármaco que incluye un fármaco a base de estatina mediante recubrimiento acuoso. La composición farmacéutica en forma de recubrimiento con múltiples capas según cualquiera de las formas de realización puede incluir una capa de recubrimiento de fármaco que contiene fármaco a base de estatina, que incluye un agente de recubrimiento que es altamente compatible con el fármaco a base de estatina y, de esta manera, puede presentar una estabilidad mejorada.

Modo de la invención

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "ácido graso omega-3" puede referirse a cualquiera de entre un graso insaturado omega-3 (ω -3), un ácido graso altamente insaturado omega-3 o ácido graso poliinsaturado (PUFA). Entre los ejemplos de ácido graso omega-3 se incluyen el ácido docosahexaenoico (DHA), el ácido eicosapentaenoico (EPA), el ácido araquidónico (ARA), el ácido docosapentaenoico, el ácido α -linolénico y combinaciones de los mismos. La expresión "un éster alquílico de ácido graso omega-3" puede referirse a un derivado de un ácido graso omega-3 con un grupo alquilo unido al mismo mediante un enlace éster, por ejemplo, un éster alquílico de DHA, un éster alquílico de EPA o combinaciones de los mismos. Entre otros ejemplos de un éster alquílico de ácido graso omega-3 se incluyen 90% o más de un éster etílico de ácido graso omega-3, comúnmente denominado "ésteres etílicos de ácido omega-3 al 90%", que es un principio activo de Omacor™ o LOVAZA™. En una o más formas de realización de la presente divulgación, una composición farmacéutica de administración oral puede incluir una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido graso omega-3 o éster etílico de ácido omega-3 al 90%. La cantidad terapéuticamente eficaz en la presente memoria puede ser de aproximadamente 1,000 mg en una forma de dosis unitaria, aunque no se encuentra limitada a la misma.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "fármaco a base de estatina" puede incluir simvastatina o una sal de la misma (por ejemplo, una sal amónica, una sal sódica o similar), atorvastatina o una sal de la misma (por ejemplo, una sal cálcica, una sal sódica o similar), rosuvastatina o una sal de la misma (por ejemplo, una sal cálcica, una sal sódica, una sal metilamina, una sal de cinc, una sal de estroncio, una sal de bario, una sal de cadmio, una sal de cesio o similar), lovastatina o una sal de la misma (por ejemplo, una sal sódica, una sal amónica o similar), pitavastatina o una sal de la misma (por ejemplo, una sal cálcica, una sal sódica o similar), cerivastatina o una sal de la misma (por ejemplo, una sal sódica o similar), fluvastatina o una sal de la misma (por ejemplo, una sal sódica o similar), mevastatina o una sal de la misma (por ejemplo, una sal sódica o similar), pravastatina o una sal de la misma (por ejemplo, una sal sódica de la misma, y pitavastatina o una sal de la misma. En una o más formas de realización de la presente divulgación, la composición farmacéutica puede incluir una cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco a base de estatina, que puede determinarse fácilmente basándose en las referencias dadas a conocer. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede incluir aproximadamente 5 mg de rosuvastatina o una sal de la misma, aproximadamente 5 mg de atorvastatina o una sal de la misma, o aproximadamente 2 mg de pitavastatina o una sal de la misma, en una forma de dosis unitaria. Sin embargo, las formas de realización no se encuentran limitadas a las mismas.

Según un aspecto de la presente divulgación, una composición farmacéutica para la administración oral, que incluye: (a) un núcleo de cápsula de gelatina que contiene un ácido graso omega-3 o un éster alquílico del mismo, (b) una primera capa de recubrimiento formada mediante recubrimiento, sobre el núcleo de cápsula de gelatina, de hidroxipropilmetilcelulosa y un copolímero de metacrilato de butilo, (2-desmetilaminoetil)metacrilato y

metacrilato de metilo en una relación de peso de 1:2:1, en la que la relación de peso de hidroxipropilmetilcelulosa y copolímero de metacrilato de butilo, (2-desmetilaminoetil)metacrilato y metacrilato de metilo en una relación de peso de 1:2:1 en la primera capa de recubrimiento se encuentra comprendida en un intervalo de entre aproximadamente 1:0.8 y aproximadamente 1:10, y (c) una segunda capa de recubrimiento formada mediante recubrimiento, sobre la primera capa de recubrimiento, de una solución de recubrimiento que contiene un fármaco a base de estatina, en el que el fármaco a base de estatina es un inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa.

Para diseñar una composición farmacéutica en forma de recubrimiento con múltiples capas que bloquea fundamentalmente el contacto entre un ácido graso omega-3 y un fármaco a base de estatina, los presentes inventores han sometido a ensayo la aplicabilidad de procedimientos de recubrimiento acuoso. Sin embargo, los presentes inventores han encontrado que tras la formación de una capa de recubrimiento con fármaco que incluye el fármaco a base de estatina sobre un núcleo de cápsula de gelatina que incluye el ácido graso omega-3 mediante recubrimiento acuoso (por ejemplo, utilizando una solución acuosa de etanol al 20%), el procedimiento de recubrimiento no resulta sustancialmente posible debido a la adhesión de los núcleos de cápsula de gelatina entre sí y puede producirse la deformación de la forma de los núcleos de cápsula de gelatina durante el procedimiento de recubrimiento. Los presentes inventores asimismo han encontrado que dichos problemas en el procedimiento de recubrimiento pueden resolverse mediante la introducción de una capa de recubrimiento de barrera que incluye un polímero específico. El polímero para la primera capa de recubrimiento puede incluir hidroxipropilmetilcelulosa y un copolímero de metacrilato de butilo, (2-desmetilaminoetil)metacrilato y metacrilato de metilo en una relación de peso de 1:2:1 (por ejemplo, Eudragit™ E, Eudragit™ E PO, o similar). La relación de peso de hidroxipropilmetilcelulosa y el copolímero de metacrilato de butilo, (2-desmetilaminoetil)metacrilato y metacrilato de metilo en una relación de peso de 1:2:1 en la primera capa de recubrimiento puede encontrarse comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:9, y en algunas otras formas de realización, de aproximadamente 1:4.

Los presentes inventores han investigado además diversos tipos de agentes de recubrimiento que presentan buena compatibilidad con el fármaco a base de estatina y han encontrado que el diseño de una capa de recubrimiento de fármaco que incluye un fármaco a base de estatina con un agente de recubrimiento específico para el mismo puede mejorar la estabilidad.

En algunas formas de realización, la solución de recubrimiento que contiene un fármaco a base de estatina puede obtenerse mediante disolución de atorvastatina o una sal de la misma y por lo menos un agente de recubrimiento seleccionado de entre el grupo que consiste en polietilenglicol, alginato sódico, hidroxipropilmetilcelulosa y alcohol polivinílico en agua, etanol o en una solución acuosa de etanol. La cantidad del agente de recubrimiento puede encontrarse comprendida en un intervalo de entre aproximadamente 1 parte en peso y aproximadamente 20 partes en peso respecto a 1 parte en peso de la atorvastatina o una sal de la misma.

En algunas formas de realización, la solución de recubrimiento que contiene un fármaco a base de estatina puede obtenerse mediante disolución de rosuvastatina o una sal de la misma y por lo menos un agente de recubrimiento seleccionado de entre el grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa y alcohol polivinílico en agua, etanol o en una solución acuosa de etanol. La cantidad del agente de recubrimiento puede encontrarse comprendida en un intervalo de entre aproximadamente 1 parte en peso y aproximadamente 20 partes en peso respecto a 1 parte en peso de la rosuvastatina o una sal de la misma.

En algunas otras formas de realización, la solución de recubrimiento que contiene un fármaco a base de estatina puede obtenerse mediante disolución de pitavastatina o una sal de la misma e hidroxipropilmetilcelulosa en agua, etanol o en una solución acuosa de etanol. La cantidad de la hidroxipropilmetilcelulosa puede encontrarse comprendida en un intervalo de entre aproximadamente 1 parte en peso y aproximadamente 50 partes en peso respecto a 1 parte en peso de la pitavastatina o una sal de la misma.

En algunas formas de realización, la segunda capa de recubrimiento de la composición farmacéutica de administración oral puede incluir además por lo menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en tocoferol, di-alfa-tocoferil polietilenglicol-1000 succinato y acetato de tocoferilo. La cantidad del antioxidante puede encontrarse comprendida en un intervalo de entre aproximadamente 0.1 partes en peso y aproximadamente 1 parte en peso del fármaco a base de estatina. En algunas otras formas de realización, la segunda capa de recubrimiento puede incluir, además, por ejemplo, un estabilizador, un adsorbente, un ajustador del pH, un plastificador o similar, que incluye, por ejemplo, un estabilizador, un adsorbente, un ajustador del pH, un plastificador o similar utilizados comúnmente en el campo farmacéutico. El estabilizador puede incluir, por ejemplo, bicarbonato sódico, óxido de magnesio, silicato cálcico, citrato sódico, fosfato sódico o similar, aunque sin limitarse a los mismos. El adsorbente puede incluir, por ejemplo, oleato sódico, aunque sin limitarse al mismo. El ajustador del pH puede incluir, por ejemplo, hidróxido sódico, aunque sin limitarse al mismo. El plastificador puede incluir, por ejemplo, citrato de trietilo, aunque sin limitarse al mismo.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica para la administración oral puede incluir además una tercera capa de recubrimiento que puede minimizar el contacto con el oxígeno y la humedad para mejorar la

estabilidad del fármaco a base de estatina. Por ejemplo, la composición farmacéutica para la administración oral puede incluir además una tercera capa de recubrimiento formada mediante recubrimiento, sobre la segunda capa de recubrimiento, de una solución de recubrimiento que contiene por lo menos un agente de recubrimiento seleccionado de entre el grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, un copolímero de metacrilato de butilo, (2-desmetilaminoetil)metacrilato y metacrilato de metilo en una relación de peso de 1:2:1, carboximetilcelulosa, copolímero de alcohol polivinílico-polietilenglicol, acetato de polivinilo y alcohol polivinílico. La cantidad del agente de recubrimiento para la tercera capa de recubrimiento puede ser de aproximadamente 10% en peso o menos del peso total de la cápsula final, por ejemplo en el intervalo de entre aproximadamente 3% en peso y aproximadamente 5% en peso del peso total de la cápsula final, aunque sin limitación. En algunas formas de realización, la solución de recubrimiento para la tercera capa de recubrimiento puede incluir además: por lo menos un agente de protección de la luz seleccionado de entre el grupo que consiste en talco, cera de carnauba, etilvainillina, óxido de titanio y óxido de hierro, y/o un pigmento, por ejemplo, Red 40. La tercera capa de recubrimiento puede formarse mediante un método de recubrimiento común utilizando una solución de recubrimiento preparada mediante disolución de un agente de recubrimiento, un agente de protección de la luz y/o un pigmento en un solvente apropiado, por ejemplo, alcohol isopropílico, metanol, etanol, acetona, agua destilada o una mezcla de los mismos.

A continuación, una o más formas de realización de la presente divulgación se describen en detalle haciendo referencia a los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1. Evaluación de la compatibilidad de la rosuvastatina y material de recubrimiento.

Para formar una capa de recubrimiento de fármaco que contiene rosuvastatina, se evaluó la compatibilidad de la rosuvastatina con diversos materiales de recubrimiento (agentes de recubrimiento y tensioactivos). Se disolvieron aproximadamente 2.5 mg de cada material de recubrimiento tal como se muestra en la tabla 1, en 5 ml de una solución acuosa al 75% de etanol y se añadieron aproximadamente 0.5 mg de rosuvastatina a los mismos y después se disolvieron por completo. Se disolvieron por completo aproximadamente 0.5 mg de rosuvastatina en 5 ml de una solución acuosa al 75% de etanol como grupo de control para la evaluación de la compatibilidad. Cada una de las soluciones resultantes se secó al vacío a aproximadamente 50% durante aproximadamente 24 horas para eliminar por completo el solvente, preparando de esta manera una muestra de ensayo. Aunque se almacenó cada molde de ensayo bajo condiciones estrictas (a una temperatura de aproximadamente 60°C y una humedad relativa de aproximadamente 85%), se observó cierta generación de compuestos relacionados durante el tiempo. Los compuestos relacionados se analizaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) de la manera siguiente.

< Método de análisis de rosuvastatina >

La muestra de ensayo se disolvió en 25 ml de metanol, seguido de una dilución de 2 veces con una fase móvil y la filtración a través de un filtro de 0.45 µm, preparando de esta manera una muestra de análisis.

<Condiciones de la HPLC>

Columna: C18, 250 x 4.6 mm, 5 µm

Fase móvil: acetonitrilo: solución acuosa de ácido fórmico al 0.5% (v/v)=50:50

Caudal: 1 ml/min

Volumen de inyección: 20 µl

Temperatura: 40°C

Longitud de onda: 248 nm

La cantidad de compuestos relacionados que se han generado en la 1ª semana y en la 3ª semana se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	Material de recubrimiento	Compuesto relacionado (%, 1a semana)	Compuesto relacionado (%, 3a semana)
1-1	Polietilenglicol-10000	1.5	5.9
1-2	Poloxámero-188	5.6	14.8
1-3	Poloxámero-407	12	24.3
1-4	Cremophor	1.0	8.9
1-5	Polivinilpirrolidona	2.7	16.0
1-6	Cremophor A25	2.5	9.0
1-7	Etilcelulosa CP10	0.2	1.0
1-8	Etilcelulosa CP45	0	0.01

1-9	Alginato sódico	0.6	16.0
1-10	Eudragit L100	78.7	92.1
1-11	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	0	0
1-12	Polisorbato	22	23.2
1-13	Solutol HS15	20	22.4
1-14	Gelucire 14/44	9.1	31.5
1-15	Alcohol polivinílico	0.5	0.7
Grupo de control	Rosuvastatina	1.4	5.2

En referencia a la tabla 1, al almacenar la rosuvastatina bajo condiciones estrictas, las cantidades de compuestos relacionados generadas se incrementaron gradualmente durante el tiempo. Se generó aproximadamente 1.4% de compuesto relacionados y aproximadamente 5.4% de compuestos relacionados tras el almacenamiento durante 1 semana y 3 semanas, respectivamente. Sin embargo, al utilizar cada uno de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), etilcelulosa y alcohol polivinílico, la generación de compuestos relacionados resultó significativamente inhibida, indicando buena compatibilidad de la rosuvastatina con HPMC, etilcelulosa y alcohol polivinílico.

Ejemplo 2. Evaluación de la compatibilidad de la atorvastatina y material de recubrimiento.

Para formar una capa de recubrimiento de fármaco que contiene atorvastatina, se evaluó la compatibilidad de la atorvastatina con diversos materiales de recubrimiento (agentes de recubrimiento y tensioactivos). Se disolvieron aproximadamente 2.5 mg de cada material de recubrimiento tal como se muestra en la tabla 2, en 5 ml de una solución acuosa al 75% de etanol y se añadieron aproximadamente 0.5 mg de rosuvastatina a los mismos y después se disolvieron por completo. Se disolvieron por completo aproximadamente 0.5 mg de atorvastatina en 5 ml de una solución acuosa al 75% de etanol como grupo de control para la evaluación de la compatibilidad. Cada una de las soluciones resultantes se secó al vacío a aproximadamente 50% durante aproximadamente 24 horas para eliminar por completo el solvente, preparando de esta manera muestras de ensayo. Aunque se almacenó cada molde de ensayo bajo condiciones estrictas (a una temperatura de aproximadamente 60°C y una humedad relativa de aproximadamente 85%), se observó cierta generación de compuestos relacionados durante el tiempo. Los compuestos relacionados se analizaron mediante HPLC de la manera siguiente.

< Método de análisis de atorvastatina >

Cada muestra de ensayo se disolvió en 25 ml de metanol, seguido de una dilución de 2 veces con una fase móvil y la filtración a través de un filtro de 0.45 µm, preparando de esta manera muestras de análisis.

<Condiciones de la HPLC>

- Columna: C18, 250 x 4.6 mm, 5 µm
- fase móvil: acetonitrilo: solución acuosa de ácido fórmico al 0.5% (v/v)=50:50
- Caudal: 1 ml/min
- Volumen de inyección: 20 µl
- Temperatura: 40°C
- Longitud de onda: 248 nm

Los resultados del análisis de las cantidades de compuestos relacionados que se han generado en la 1a semana y en la 3a semana se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo	Material de recubrimiento	Compuesto relacionado (%, 1a semana)	Compuesto relacionado (%, 3a semana)
2-1	Polietilenglicol-10000	0	0
2-2	Poloxámero-188	23.3	29.4
2-3	Poloxámero-407	12.7	16.3
2-4	Cremophor	1.4	2.2
2-5	Polivinilpirrolidona	3.0	3.4
2-6	Cremophor A25	14.3	17.7
2-7	Etilcelulosa CP10	1.7	0.9
2-8	Etilcelulosa CP45	1.2	1.3
2-9	Alginato sódico	0.5	0
2-10	Eudragit L100	98	98
2-11	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	0	0
2-12	Polisorbato	30	28.5

2-13	Solutol HS15	8.4	9.2
2-14	Gelucire 14/44	-	94.6
2-15	Alcohol polivinílico	0.1	0.3
Grupo de control	Atorvastatina	0.3	3.3

En referencia a la tabla 2, al almacenar la atorvastatina bajo condiciones estrictas, las cantidades de compuestos relacionados generadas se incrementaron gradualmente durante el tiempo. Se generó aproximadamente 0.3% de compuesto relacionados y aproximadamente 3.3% de compuestos relacionados tras el almacenamiento durante 1 semana y 3 semanas, respectivamente. Sin embargo, al utilizar cada uno de polietilenglicol, alginato sódico, HPMC y alcohol polivinílico, la generación de compuestos relacionados resultó significativamente inhibida, indicando buena compatibilidad de la atorvastatina con polietilenglicol, alginato sódico, HPMC y alcohol polivinílico.

Ejemplo 3. Evaluación de la compatibilidad de la pitavastatina y material de recubrimiento

Para formar una capa de recubrimiento de fármaco que contiene pitavastatina, se evaluó la compatibilidad de la pitavastatina con diversos materiales de recubrimiento (agentes de recubrimiento y tensioactivos). Se disolvieron aproximadamente 2.5 mg de cada material de recubrimiento tal como se muestra en la tabla 3, en 5 ml de una solución acuosa al 75% de etanol y se añadieron aproximadamente 0.5 mg de pitavastatina a los mismos y después se disolvieron por completo. Se disolvieron por completo aproximadamente 0.5 mg de pitavastatina en 5 ml de una solución acuosa al 75% de etanol como grupo de control para la evaluación de la compatibilidad. Cada una de las soluciones resultantes se secó al vacío a aproximadamente 50% durante aproximadamente 24 horas para eliminar por completo el solvente, preparando de esta manera muestras de ensayo. Aunque se almacenó cada molde de ensayo bajo condiciones estrictas (a una temperatura de aproximadamente 60°C y una humedad relativa de aproximadamente 85%), se observó cierta generación de compuestos relacionados durante el tiempo. Los compuestos relacionados se analizaron mediante HPLC de la manera siguiente.

< Método de análisis de pitavastatina >

Cada muestra de ensayo se disolvió en 25 ml de metanol, seguido de una dilución de 2 veces con una fase móvil y la filtración a través de un filtro de 0.45 µm, preparando de esta manera muestras de análisis.

<Condiciones de la HPLC>

- Columna: C18, 250 x 4.6 mm, 5 µm
- fase móvil: acetonitrilo: solución acuosa de ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1 % (v/v)=60:40
- Caudal: 1 ml/min
- Volumen de inyección: 20 µl
- Temperatura: 40°C
- Longitud de onda: 245 nm

Los resultados del análisis de las cantidades de compuestos relacionados que se han generado en la 1a semana y en la 3a semana se muestran en la tabla 3.

Tabla 3

Ejemplo	Material de recubrimiento	Compuesto relacionado (%, 1a semana)	Compuesto relacionado (%, 3a semana)
3-1	Polietilenglicol-10000	8.3	13.9
3-2	Poloxámero-188	3.6	6.0
3-3	Poloxámero-407	12.2	25.7
3-4	Cremophor A25	7.2	21.7
3-5	Etilcelulosa CP45	0.2	0.4
3-6	Alginato sódico	0	0.5
3-7	Eudragit L100	88	85
3-8	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	0.5	0.1
3-9	Polivinilpirrolidona	2.5	28.5
3-10	Alcohol polivinílico	0.2	0.5
Grupo de control	Pitavastatina	0.1	0.2

En referencia a la tabla 3, al almacenar la pitavastatina bajo condiciones estrictas, las cantidades de compuestos relacionados generadas se incrementaron gradualmente durante el tiempo. Se generó aproximadamente 0.1% de

compuesto relacionados y aproximadamente 0.2% de compuestos relacionados tras el almacenamiento durante 1 semana y 3 semanas, respectivamente. Sin embargo, al utilizar HPMC, la generación de compuestos relacionados resultó significativamente inhibida, indicando una buena compatibilidad de la pitavastatina con HPMC.

5 Ejemplo 4. Evaluación de la capa de recubrimiento de barrera

Se prepararon soluciones de recubrimiento que incluían un fármaco a base de estatina, basándose en los resultados de los ejemplos 1 a 3 y cada una de ellas se utilizó para recubrir un núcleo de cápsula de gelatina que incluía un ácido graso omega-3 mediante recubrimiento acuoso. Sin embargo, los núcleos de cápsula de gelatina se adherían entre sí durante el recubrimiento acuoso y las formas de los núcleos de cápsula de gelatina se deformaron tanto a la temperatura de recubrimiento que no se formó con éxito una capa de recubrimiento de fármaco que incluyese un fármaco a base de estatina. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, se formaron capas de recubrimiento de barrera mediante la utilización de diversos materiales de recubrimiento sobre el núcleo de cápsula de gelatina y se evaluó la calidad de las mismas. Se prepararon cápsulas en forma recubierta con múltiples capas, cada una de las cuales incluía una capa de recubrimiento de barrera formada utilizando agentes de recubrimiento que presentan características físicas relativamente mejores, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, etilcelulosa, Eudragit E100, Eudragit E PO o una combinación de los mismos, y se evaluaron las características físicas (desintegrabilidad y estabilidad) de las mismas.

20 1. Preparación de cápsulas en forma de recubrimiento con múltiples capas

(1) Formación de núcleo de cápsula de gelatina que incluye éster etílico de ácido omega-3.

Una película de gelatina que consistía en gelatina, agua y glicerina se llenó con aproximadamente 1,000 g de un éster etílico de ácido omega-3 por lote, y se secó a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 72 horas para eliminar el agua remanente de la película delgada de gelatina, formando de esta manera un núcleo de cápsula de gelatina. Cada uno de los núcleos de cápsula de gelatina obtenidos (es decir, por cada cápsula) incluía aproximadamente 1,000 mg de éster etílico de ácido omega-3, aproximadamente 293 mg de gelatina y aproximadamente 135 mg de glicerina. El peso total de cada cápsula era de 1,428 mg (por cápsula).

Se formaron unas primera, segunda y tercera capas de recubrimiento, cada una de las cuales presentaba la composición mostrada en la tabla 4, sobre cada núcleo de cápsula de gelatina, tal como se indica posteriormente. En la tabla 4, las cantidades de los ingredientes se expresan en miligramos (mg) por unidad de cápsula.

35 (2) Formación de la primera capa de recubrimiento (capa de recubrimiento de barrera).

Se prepararon soluciones de recubrimiento para la primera capa de recubrimiento mediante disolución de los materiales de recubrimiento mostrados en la tabla 4, en 300 ml de una solución acuosa al 75% de etanol. Se introdujeron los núcleos de cápsula de gelatina preparados en la sección (1), anteriormente, en una paila de recubrimiento y después se recubrieron con cada solución de recubrimiento mediante pulverización. Las condiciones de recubrimiento fueron las siguientes:

< Condiciones de recubrimiento >

- Velocidad de la paila de recubrimiento: 10±2 rpm
- Velocidad de entrada de aire en la paila: 1200±200 rpm
- Velocidad de salida de aire en la paila: 2000±200 rpm
- Temperatura del aire de entrada: 30±3°C
- Temperatura del aire de salida: 28±3°C
- Tasa de pulverización de la solución de recubrimiento: 20±5 ml/min

Tras completar la pulverización de la solución de recubrimiento, se llevó a cabo el secado adicional en la paila de recubrimiento durante aproximadamente 1 hora para eliminar el solvente remanente.

55 (3) Formación de la segunda capa de recubrimiento y la tercera capa de recubrimiento.

Se prepararon soluciones de recubrimiento para la segunda capa de recubrimiento mediante disolución de atorvastatina y HPMC, tal como se muestra en la tabla 4, en 500 ml de una solución acuosa al 20% de etanol. Se introdujeron cápsulas con una primera capa de recubrimiento tal como se formaron en la sección (2), anteriormente, en una paila de recubrimiento y después se recubrieron con su solución de recubrimiento correspondiente para la segunda capa de recubrimiento mediante pulverización. Las condiciones de recubrimiento fueron las siguientes:

< Condiciones de recubrimiento >

- Velocidad de la paila de recubrimiento: 10±2 rpm

- Velocidad de entrada de aire en la paila: 1200±200 rpm
- Velocidad de salida de aire en la paila: 2000±200 rpm
- Temperatura del aire de entrada: 30±3°C
- Temperatura del aire de salida: 28±3°C
- Tasa de pulverización de la solución de recubrimiento: 10±5 ml/min

Se prepararon soluciones de recubrimiento para la tercera capa de recubrimiento mediante disolución de HPMC (HPMC y Eudragit E PO en el ejemplo 4-7) tal como se muestra en la tabla 4, en 500 ml de una solución acuosa al 50% de etanol. Se introdujeron cápsulas con una segunda capa de recubrimiento tal como se formaron en la sección (2), anteriormente, en una paila de recubrimiento y después se recubrieron con su solución de recubrimiento correspondiente para la tercera capa de recubrimiento mediante pulverización. Las condiciones de recubrimiento fueron las siguientes:

< Condiciones de recubrimiento >

- Velocidad de la paila de recubrimiento: 10±2 rpm
- Velocidad de entrada de aire en la paila: 1200±200 rpm
- Velocidad de salida de aire en la paila: 2000±200 rpm
- Temperatura del aire de entrada: 28±3°C
- Temperatura del aire de salida: 30±3°C
- Tasa de pulverización de la solución de recubrimiento: 20±5 ml/min

Tabla 4

	Material de recubrimiento	Ejemplo comparativo		Ejemplo						
		4-1	4-2	4-1	4-2	4-3	4-4	4-5	4-6	4-7
Primera capa de recubrimiento	Hidroxipropilmetilcelulosa	30	-	15	10	6	3	6	6	15
	Etilcelulosa	-	30	-	-	-	-	-	-	-
	Eudragit E PO	-	-	15	20	24	27	-	24	15
	Eudragit E 100	-	-	-	-	-	-	24	-	-
Segunda capa de recubrimiento	Atorvastatina	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Hidroxipropilmetilcelulosa	25	25	25	25	25	25	25	50	25
Tercera capa de recubrimiento	Hidroxipropilmetilcelulosa	20	20	20	20	20	20	20	12.5	10
	Eudragit E PO	-	-	-	-	-	-	-	-	10

2. Evaluación de la desintegración y estabilidad de las cápsulas en forma de recubrimiento con múltiples capas

(1) Ensayo de desintegración

Se midió un tiempo de desintegración de cada una de las cápsulas en forma recubierta con múltiples capas, en una solución acuosa a pH 1.2 a aproximadamente 37°C de acuerdo con el método de ensayo de desintegración en el ensayo general de la Farmacopea coreana. Para la comparación, se midió un tiempo de desintegración de cápsulas disponibles comercialmente de éster etílico de ácido omega-3 al 90% (Omacor™) bajo las mismas condiciones. Se muestran los resultados en la tabla 5.

Tabla 5

Ejemplo	Tiempo de desintegración
Omacor™	6 a 7 min
Ejemplo comparativo 4-1	7 - 8 min
Ejemplo comparativo 4-2	30 min o superior
Ejemplo 4-1	7 - 8 min
Ejemplo 4-2	7 - 8 min
Ejemplo 4-3	7 - 9 min
Ejemplo 4-4	7 - 8 min
Ejemplo 4-5	8 min
Ejemplo 4-6	8 min
Ejemplo 4-7	7 - 8 min

En referencia a la tabla 5, las cápsulas en forma recubierta con múltiples capas de los ejemplos 4-1 a 4-7 y del ejemplo comparativo 4-1 se encontró que presentaban un tiempo de desintegración similar al de la formulación de referencia (Omacor™). Sin embargo, las cápsulas en las que se había incluido etilcelulosa en la primera capa de

recubrimiento, presentaban un tiempo de desintegración significativamente más largo que las demás formulaciones, indicando que la etilcelulosa podría presentar una influencia significativa sobre el patrón de absorción en el tracto gastrointestinal en el caso de que las cápsulas preparadas a partir del mismo se administran por vía oral.

(2) Ensayo de estabilidad

Tras almacenar las cápsulas en forma recubierta con múltiples capas preparadas anteriormente bajo condiciones aceleradas (a una temperatura de aproximadamente 40°C y una humedad relativa de aproximadamente 75%) durante 6 meses, se analizó mediante HPLC la generación y cambios de cantidad de compuestos relacionados. Se muestran los resultados en la tabla 6.

Tabla 6

Tiempo de almacenamiento	Ejemplo comparativo		Ejemplo						
	4-1	4-2	4-1	4-2	4-3	4-4	4-5	4-6	4-7
Inicial	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
1 meses	0.7	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
3 meses	2.1	0.4	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3
6 meses	5.3	0.7	0.6	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4

En referencia a la tabla 6, en las cápsulas en las que únicamente se utilizó HPMC en la primera capa de recubrimiento, se generaron grandes cantidades de compuestos relacionados.

Los resultados en las tablas 5 y 6 indican que formar una capa de recubrimiento de barrera a partir de una mezcla de HPMC y Eudragit E100 o Eudragit E PO, es decir, una mezcla de HPMC y un copolímero de metacrilato de butilo, (2-desmetilaminoetil)metacrilato y metacrilato de metilo en una relación de peso de 1:2:1, podría resultar apropiada en términos de desintegración y estabilidad de las cápsulas.

Ejemplo 5. Preparación de una composición farmacéutica en forma de recubrimiento con múltiples capas que incluye éster etílico de omega-3 y atorvastatina

Se prepararon composiciones farmacéuticas en forma recubierta con múltiples capas que incluían éster etílico de ácido omega-3 y atorvastatina según las composiciones de la primera, segunda y tercera capas de recubrimiento, tal como se muestran en la tabla 7. En la tabla 7, las cantidades de los ingredientes se expresan en miligramos (mg) por unidad de cápsula preparada. El método de preparación de las composiciones farmacéuticas para la administración oral en forma recubierta con múltiples capas era el mismo que en la sección 1 del ejemplo 4, excepto en que la solución de recubrimiento para la segunda capa de recubrimiento se preparó mediante disolución adicional de un estabilizante (tal como bicarbonato sódico, óxido de magnesio, silicato cálcico, citrato sódico o fosfato sódico, o similar), un adsorbente (oleato sódico o similar) o un ajustador de pH (hidróxido sódico o similar) y en que la solución de recubrimiento para la tercera capa de recubrimiento se preparó mediante disolución adicional de un pigmento (Red 40).

Tabla 7

	Material de recubrimiento o	Ejemplo						
		5-1	5-2	5-3	5-4	5-5	5-6	5-7
Primera capa de recubrimiento o	HPMC	6	6	6	6	6	6	6
	Eudragit E PO	24	24	24	24	24	24	24
Segunda capa de recubrimiento o	Atorvastatina	5	5	5	5	5	5	5
	HPMC	50	50	50	50	50	50	50
	Bicarbonato sódico	5	-	-	-	-	-	-
	Óxido de magnesio	-	2.5	-	-	-	-	-
	Citrato sódico	-	-	5	-	-	-	-
	Fosfato sódico	-	-	-	5	-	-	-

	Silicato de calcio	-	-	-	-	1	-	-
	Oleato sódico	-	-	-	-	-	5	-
	Hidróxido sódico	-	-	-	-	-	-	2.5
Tercera capa de recubrimiento	HPMC	24	24	24	24	24	24	24
	Eudragit E PO	6	6	6	6	6	6	6
	Red 40	Cantidad adecuada	Cantidad adecuada	Cantidad adecuada	Cantidad adecuada	Cantidad adecuada	Cantidad adecuada	Cantidad adecuada

Ejemplo 6. Preparación de una composición farmacéutica en forma de recubrimiento con múltiples capas que incluye éster etílico de omega-3 y rosuvastatina

- 5 Se prepararon composiciones farmacéuticas en forma recubierta con múltiples capas que incluían éster etílico de ácido omega-3 y rosuvastatina según las composiciones de las primera, segunda y tercera capas de recubrimiento, tal como se muestran en la tabla 8. En la tabla 8, las cantidades de los ingredientes se expresan en miligramos (mg) por unidad de cápsula preparada.
- 10 Se formó un núcleo de cápsula de gelatina que incluía aproximadamente 1,000 mg de éster etílico de ácido omega-3 y una capa de recubrimiento de barrera (primera capa de recubrimiento) sobre el núcleo de la cápsula de gelatina de la misma manera que en las secciones 1(1) y 1(2) del ejemplo 4, respectivamente. Se prepararon soluciones de recubrimiento para la segunda capa de recubrimiento mediante disolución de rosuvastatina y un material de recubrimiento (HPMC, etilcelulosa o alcohol polivinílico) en 500 ml de una solución acuosa al 20% de etanol. Las
- 15 soluciones de recubrimiento para la segunda capa de recubrimiento de los ejemplos 6-4 a 6-6 se prepararon mediante disolución adicional de di-alfa-tocoferil polietilenglicol-1000 succinato (TPGS) como antioxidante. Se prepararon las soluciones de recubrimiento para la segunda capa de recubrimiento de los ejemplos 6-7 y 6-8 mediante disolución adicional de un estabilizante (citrato sódico o similar) y un ajustador de pH (hidróxido sódico o similar), respectivamente. Se introdujeron cápsulas con una primera capa de recubrimiento en una paila de
- 20 recubrimiento y después se recubrieron con su solución de recubrimiento correspondiente para la segunda capa de recubrimiento mediante pulverización. Las condiciones de recubrimiento fueron las siguientes:

< Condiciones de recubrimiento >

- 25 – Velocidad de la paila de recubrimiento: 10±2 rpm
– Velocidad de entrada de aire en la paila: 1200±200 rpm
– Velocidad de salida de aire en la paila: 2000±200 rpm
– Temperatura del aire de entrada: 30±3°C
– Temperatura del aire de salida: 28±3°C
- 30 – Tasa de pulverización de la solución de recubrimiento: 10±5 ml/min

Se prepararon soluciones de recubrimiento para la tercera capa de recubrimiento mediante disolución de HPMC, Eudragit E PO o acetato de polivinilo (PVAc) junto con un agente de protección de la luz, en 500 ml de una solución acuosa al 50% de etanol. Se introdujeron cápsulas con una segunda capa de recubrimiento en una paila de

35 recubrimiento y después se recubrieron con su solución de recubrimiento correspondiente para la tercera capa de recubrimiento mediante pulverización. Las condiciones de recubrimiento fueron las siguientes:

< Condiciones de recubrimiento >

- 40 – Velocidad de la paila de recubrimiento: 10±2 rpm
– Velocidad de entrada de aire en la paila: 1200±200 rpm
– Velocidad de salida de aire en la paila: 2000±200 rpm
– Temperatura del aire de entrada: 28±3°C
– Temperatura del aire de salida: 30±3°C
- 45 – Tasa de pulverización de la solución de recubrimiento: 20±5 ml/min

Tabla 8

	Material de recubrimiento	Ejemplo							
		6-1	6-2	6-3	6-4	6-5	6-6	6-7	6-8

Primera capa de recubrimiento	HPMC	6	6	6	6	6	6	6	6
	Eudragit E PO	24	24	24	24	24	24	24	24
Segunda capa de recubrimiento	Rosuvastatina	5	5	5	5	5	5	5	5
	HPMC	50	-	-	50	-	50	50	50
	Etilcelulosa	-	50	-	-	50	-	-	-
	Alcohol polivinílico	-	-	50	-	-	-	-	-
	TPGS	-	-	-	5	5	5	-	-
	Citrato sódico	-	-	-	-	-	-	5	
	Hidróxido sódico	-	-	-	-	-	-	-	2.5
Tercera capa de recubrimiento	Óxido de titanio	20	20	20	20	20	20	-	-
	HPMC	50	50	50	50	50	-	24	24
	PVAc	-	-	-	-	-	50	-	-
	Eudragit E PO	-	-	-	-	-	-	6	6

Ejemplo 7. Preparación de una composición farmacéutica en forma de recubrimiento con múltiples capas que incluye éster etílico de omega-3 y pitavastatina

- 5 Se prepararon composiciones farmacéuticas en forma recubierta con múltiples capas que incluían éster etílico de ácido omega-3 y pitavastatina según las composiciones de las primera, segunda y tercera capas de recubrimiento, tal como se muestran en la tabla 9. En la tabla 9, las cantidades de los ingredientes se expresan en miligramos (mg) por unidad de cápsula preparada.
- 10 Se formó un núcleo de cápsula de gelatina que incluía aproximadamente 1,000 mg de éster etílico de ácido omega-3 y una capa de recubrimiento de barrera (primera capa de recubrimiento) sobre el núcleo de la cápsula de gelatina de la misma manera que en las secciones 1(1) y 1(2) del ejemplo 4, respectivamente. Se prepararon soluciones de recubrimiento para la segunda capa de recubrimiento mediante disolución de pitavastatina y HPMC en 500 ml de una solución acuosa al 20% de etanol. Las soluciones de recubrimiento para la segunda capa de recubrimiento
- 15 de los ejemplos 7-2 y 7-3 se prepararon mediante disolución adicional de di-alfa-tocoferil polietilenglicol-1000 succinato (TPGS) como antioxidante. Se prepararon las soluciones de recubrimiento para la segunda capa de recubrimiento de los ejemplos 7-4 y 7-8 mediante disolución adicional de un estabilizante (bicarbonato sódico o similar) o un adsorbente (oleato sódico o similar). Se introdujeron cápsulas con una primera capa de recubrimiento en una paila de recubrimiento y después se recubrieron con su solución de recubrimiento correspondiente para la segunda capa de recubrimiento mediante pulverización. Las condiciones de recubrimiento fueron las siguientes:

< Condiciones de recubrimiento >

- 25
- Velocidad de la paila de recubrimiento: 10±2 rpm
 - Velocidad de entrada de aire en la paila: 1200±200 rpm
 - Velocidad de salida de aire en la paila: 2000±200 rpm
 - Temperatura del aire de entrada: 30±3°C
 - Temperatura del aire de salida: 28±3°C
 - Tasa de pulverización de la solución de recubrimiento: 10±5 ml/min
- 30

- Se prepararon soluciones de recubrimiento para la tercera capa de recubrimiento mediante disolución de HPMC, Eudragit E PO o acetato de polivinilo (PVAc) junto con un agente de protección de la luz, en 500 ml de una solución acuosa al 50% de etanol. Se introdujeron cápsulas con una segunda capa de recubrimiento en una paila de recubrimiento y después se recubrieron con su solución de recubrimiento correspondiente para la tercera capa de recubrimiento mediante pulverización. Las condiciones de recubrimiento fueron las siguientes:
- 35

< Condiciones de recubrimiento >

- Velocidad de la paila de recubrimiento: 10±2 rpm

- 5
- Velocidad de entrada de aire en la paila: 1200 ± 200 rpm
 - Velocidad de salida de aire en la paila: 2000 ± 200 rpm
 - Temperatura del aire de entrada: $28 \pm 3^\circ\text{C}$
 - Temperatura del aire de salida: $30 \pm 3^\circ\text{C}$
 - Tasa de pulverización de la solución de recubrimiento: 20 ± 5 ml/min

Tabla 9

	Material de recubrimiento	Ejemplo					
		7-1	7-2	7-3	7-4	7-5	7-6
Primera capa de recubrimiento	HPMC	6	6	6	6	6	6
	HPMC	50	50	-	24	24	24
	PVAc	-	-	50	-	-	-
	Eudragit E PO	-	-	-	6	6	6

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para la administración oral, que comprende:

- (a) un núcleo de cápsula de gelatina que contiene un ácido graso omega-3 o un éster alquílico del mismo;
- (b) una primera capa de recubrimiento formada recubriendo, sobre el núcleo de cápsula de gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa y un copolímero de metacrilato de butilo, (2-desmetilaminoetil) metacrilato, y metacrilato de metilo en una relación de peso de 1:2:1 en la que una relación de peso de la hidroxipropilmetilcelulosa y el copolímero de metacrilato de butilo, (2-desmetilaminoetil) metacrilato, y metacrilato de metilo en una relación de peso de 1:2:1 en la primera capa de recubrimiento está en un intervalo de aproximadamente 1:0.8 a aproximadamente 1:10; y
- (c) una segunda capa de recubrimiento formada recubriendo, sobre la primera capa de recubrimiento, una solución de recubrimiento que contiene un fármaco a base de estatina, en la que el fármaco a base de estatina es un inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa.

2. Composición farmacéutica para la administración oral según la reivindicación 1, en la que el éster alquílico de un ácido graso omega-3 es un éster alquílico de un ácido grado omega-3.

3. Composición farmacéutica para la administración oral según la reivindicación 1, en la que una relación de peso de hidroxipropilmetilcelulosa y el copolímero de metacrilato de butilo, (2-desmetilaminoetil) metacrilato, y metacrilato de metilo en una relación de peso de 1:2:1 en la primera capa de recubrimiento está en un intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:9.

4. Composición farmacéutica para la administración oral según la reivindicación 1, en la que la solución de recubrimiento que contiene un fármaco a base de estatina se obtiene disolviendo atorvastatina o una sal de la misma y por lo menos un agente de recubrimiento seleccionado de entre el grupo que consiste en polietilenglicol, alginato sódico, hidroxipropilmetilcelulosa y alcohol polivinílico en agua, etanol o una solución de etanol acuosa.

5. Composición farmacéutica para la administración oral según la reivindicación 4, en la que la cantidad del agente de recubrimiento está en un intervalo de aproximadamente 1 parte en peso a aproximadamente 20 partes en peso sobre la base de 1 parte en peso de la atorvastatina o una sal de la misma.

6. Composición farmacéutica para la administración oral según la reivindicación 1, en la que la solución de recubrimiento que contiene un fármaco a base de estatina se obtiene disolviendo rosuvastatina o una sal de la misma y por lo menos un agente de recubrimiento seleccionado de entre el grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa y alcohol polivinílico en agua, etanol o una solución de etanol acuosa.

7. Composición farmacéutica para la administración oral según la reivindicación 6, en la que la cantidad del agente de recubrimiento está en un intervalo de aproximadamente 1 parte a aproximadamente 20 partes en peso sobre la base de 1 parte en peso de la rosuvastatina o una sal de la misma.

8. Composición farmacéutica para la administración oral según la reivindicación 1, en la que la solución de recubrimiento que contiene un fármaco a base de estatina se obtiene disolviendo pitavastatina o una sal de la misma e hidroxipropilmetilcelulosa en agua, etanol o una solución de etanol acuosa.

9. Composición farmacéutica para la administración oral según la reivindicación 8, en la que la cantidad de hidroxipropilmetilcelulosa está en un intervalo de aproximadamente 1 parte a aproximadamente 50 partes en peso sobre la base de 1 parte en peso de la pitavastatina o una sal de la misma.

10. Composición farmacéutica para la administración oral según la reivindicación 1, en la que la segunda capa de recubrimiento comprende además por lo menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en tocoferol, di-alfa-tocoferil polietilenglicol-1000 succinato y acetato de tocoferilo.

11. Composición farmacéutica para la administración oral según la reivindicación 10, en la que la cantidad del antioxidante está en un intervalo de aproximadamente 0.1 partes a aproximadamente 1 parte en peso sobre la base de 1 parte en peso del fármaco a base de estatina.

12. Composición farmacéutica para la administración oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende además una tercera capa de recubrimiento formada mediante recubrimiento, sobre la segunda capa de recubrimiento, una solución de recubrimiento que contiene por lo menos un agente de recubrimiento seleccionado de entre el grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, un copolímero de metacrilato de butilo, (2-desmetilaminoetil) metacrilato y metacrilato de metilo en una relación de peso de 1:2:1, carboximetilcelulosa, copolímero de alcohol polivinílico-polietilenglicol, acetato de polivinilo y alcohol polivinílico.

13. Composición farmacéutica para la administración oral según la reivindicación 12, en la que la solución de recubrimiento para la tercera capa de recubrimiento comprende además por lo menos un agente de protección de la luz seleccionado de entre el grupo que consiste en talco, cera de carnauba, etilvainillina, óxido de titanio y óxido de hierro.