

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-098064- -00013-0000

Fecha: 2013-08-15 16:50:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 EASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 67 **71**

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **10.098.064**
Asunto : Solicitud de patente para: **CÁPSULA
UNIFORME/PERFECTA QUE COMPRENDE
DE ÁCIDO Ω 3-GRASO Y ATORVASTATINA O
SIMVASTATINA**
Solicitante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
Fecha de solicitud : 10 de agosto de 2010

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **8795** notificado por fijación en lista el 21 de mayo de 2013.

2. Mediante oficio No. **8795** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio, a la claridad del título, a la falta de unidad de invención, a la claridad de la descripción, a la novedad de las reivindicaciones 1 a 5 y 7 a 9 en vista del documento D1: WO2007103557, y al nivel inventivo de la reivindicación 6 en vista de los documentos D1: WO2007103557 y D2: WO2006129859.

3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 3 reivindicaciones, junto con un nuevo capítulo descriptivo.

El título se ha modificado de la siguiente manera:

**“CÁPSULA UNIFORME/PERFECTA QUE COMPRENDE DE
ÁCIDO Ω 3-GRASO Y ATORVASTATINA O SIMVASTATINA”**

Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- Las reivindicaciones 1 y 3 (original 4) han sido modificadas de manera tal que la expresión “*una o más clases de*” se ha eliminado. Adicionalmente, se han incorporado las características con respecto a la capa de cubierta de cápsula y el ingrediente sólido farmacéuticamente activo.
- El término “transparente” ha sido reemplazado por el término “uniforme/perfecta”.
- Las reivindicaciones 3 y 5 a 9 han sido eliminadas.

Así, las reivindicaciones son ahora muy claras y precisas en el momento de señalar la naturaleza de la invención reivindicada y es evidente que las características técnicas esenciales de la invención están establecidas.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio, claridad del título y la claridad de la descripción se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio, descripción y título para el nuevo análisis de patentabilidad.

3.2 Argumentos a favor de la unidad de invención de la presente solicitud

Con respecto a las objeciones de Examinador, en cuanto a la falta de unidad invención, amablemente señalamos que la reivindicación 3 ha sido eliminada del pliego

reivindicatorio. En consecuencia, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a falta de unidad de invención se ven superadas.

3.3 Argumentos a favor de la novedad y nivel inventivo de la presente solicitud

Con respecto a novedad, el artículo 16 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 16.- Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40”.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis de novedad de una solicitud de patente, se considera que cuando las características técnicas esenciales son idénticas a las características de la materia divulgada en cada documento del estado de la técnica, puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, en cuyo caso se considera que no tiene novedad. Adicionalmente se considerará nueva la invención si se encuentra alguna diferencia o un sólo aspecto que no hubiese sido revelado en el arte previo.

Por otra parte, con respecto a nivel inventivo, el artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

Respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha expuesto en la Interpretación Prejudicial del proceso 13-IP-2010:

“En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado”.

[Señalado fuera del texto]

Por lo anterior, se entiende que para que una persona medianamente versada en la materia pudiera derivar de manera obvia una invención, requeriría simplemente aplicar sus conocimientos técnicos. En contraste, todo aquello que va más allá de la simple aplicación de los conocimientos técnicos y que no ha sido revelado en el estado de la técnica, debe ser considerado inventivo.

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta la novedad y el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

Con respecto a la reivindicación 1

La reivindicación 1 de la presente invención comprende atorvastatina o simvastatina en la capa de cubierta de cápsula. En contraste, el documento D1 comprende simvastatina en la capa de recubrimiento.

D1 forma una capa de recubrimiento que contiene simvastatina mediante el revestimiento por pulverización. En este método, un paso adicional de formar una capa de recubrimiento que contiene simvastatina mediante un revestimiento por pulverización es esencial después de un paso de producción una cápsula de gelatina suave libre de simvastatina. Como un resultado, la cápsula de gelatina suave de D1 requiere un costo de producción mayor y un tiempo de producción más largo que el de la cápsula uniforme/perfecta (A) de la presente invención.

Debido a que la cápsula uniforme/perfecta (A) de la presente invención contiene atorvastatin o simvastatin dispersada en la capa de cubierta de la cápsula, no requiere de un paso de formar una capa de revestimiento que contiene estatina mediante revestimiento por pulverización. Por lo tanto, la cápsula uniforme/perfecta (A) de la presente invención puede simplificar el proceso de producción y eliminar el costo de producción en comparación con la cápsula de gelatina suave de D1 (la presente descripción, párrafo 0006).

La cápsula uniforme/perfecta (A) de la presente invención permite efectos superiores que consiste en que puede controlar la propiedad de disolución de cada ingrediente líquido y sólido farmacéuticamente activo mediante la dispersión de atorvastatina o simvastatina en la capa de cubierta de cápsula, y puede lograr bioadsorbabilidad equivalente a la de un agente simple que comprende cada ingrediente (la presente descripción, párrafos 0003, 0006, 0091, Ejemplos de Evaluación 2).

Ninguna de las referencias citadas divulgan o sugieren dispersar atorvastatina o simvastatina en una capa de cubierta de cápsula. Por otra parte, ninguna de las referencias citadas reconocen el costo de producción, el número del proceso de

producción y el tiempo de producción como problemas de una cápsula suave que contiene un ingrediente líquido farmacéuticamente activo y un ingrediente sólido farmacéuticamente activo. Por lo tanto, aún una persona del oficio normalmente versada en la materia no podría concebir fácilmente la constitución de la cápsula uniforme/perfecta (A) de la presente invención.

Con respecto a la reivindicación 3

En la reivindicación 3 (la cápsula uniforme/perfecta (C)) de la presente invención, la capa de revestimiento contiene atorvastatina o simvastatina y una base de recubrimiento de azúcar. D1 usa aditivos basados en polímeros tales como derivados de celulosa como la capa de revestimiento. D1 no describe que la capa de revestimiento contiene la base de recubrimiento de azúcar.

La cápsula uniforme/perfecta (C) de la presente invención que comprende atorvastatina o simvastatina y la base de recubrimiento de azúcar en la capa de recubrimiento permite efectos superiores que consiste en que puede controlar la propiedad de disolución de cada ingrediente líquido y sólido farmacéuticamente activo, y puede lograr bioadsorbabilidad equivalente a la de un agente simple que comprende cada ingrediente (la presente descripción, párrafos 0003, 0006, 0091, Ejemplos de Evaluación 2).

Así, ninguna de las referencias citadas divulgan una capa de recubrimiento que contiene atorvastatina o simvastatina y una base de recubrimiento de azúcar. Por lo tanto, no es fácil, aún para una persona del oficio normalmente versada en la materia, concebir la constitución de la cápsula uniforme/perfecta (C) de la presente invención a partir de las referencias citadas.

Por lo tanto, un técnico con conocimientos medios en la materia no estaba en condiciones de plantearse el problema, tampoco de resolverlo en la forma en que se reivindica y tampoco de prever el resultado, por lo que la presente solicitud posee la altura inventiva para que se le conceda el privilegio solicitado.

En consecuencia de lo anterior, la invención de la presente solicitud de patente es nueva e inventiva en vista de los documentos D1 y D2 del estado de la técnica citados por el Examinador.

3.4 Conclusión

Por todo lo anterior, los documentos D1 y D2 no resultan anterioridades válidas capaces de afectar la novedad de la invención de la presente solicitud. De la misma manera, el documento D1, el documento D2, o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud.

Por lo tanto, consideramos que el Examinador está pasando por alto que una sola diferencia con respecto al estado de la técnica, permite concluir que el objeto reivindicado es nuevo. Además, está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

3.5 Nueva solicitud divisional

Adicionalmente, de conformidad con los lineamientos del artículo 36 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trámite dividir su solicitud, sin ampliar el objeto de la invención inicialmente solicitado, me permito presentar una (1) solicitud divisional cuyo objeto es proteger la reivindicación 3 originalmente presentada relacionada con una cápsula transparente que comprende un ingrediente líquido activo encapsulado en forma de una composición farmacéutica líquida y uno o más ingredientes sólidos.

La divisional se beneficiará de la fecha de prioridad, de acuerdo con lo establecido en el artículo 36 de la Decisión 486.

El nuevo capítulo descriptivo de la solicitud divisional tendría el siguiente título: **“Preparación de cápsula que contiene los ingredientes farmacéuticamente activos líquidos y sólidos”**.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 8795,

toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 3 reivindicaciones
- Nuevo capítulo descriptivo
- Comprobante de tasa por la solicitud divisional por valor de \$450 000
- Capítulo descriptivo de la solicitud divisional
- Pliego reivindicatorio de la solicitud divisional conformado por 1 reivindicación
- Poder para la solicitud divisional
- Formulario para solicitud divisional.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-14656-0841-125-1
COLO-14656-0264-017-8
COLO-14656-0264-018-6
COLO-14656-0264-019-4
COLO-14656-0841-059-2
SGD\SGD\ID-249304\WPC14656
No. M-2013-249304\SGD

SGD

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
--	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1.	Identificación del Trámite
☐	Conversión
☒	División
☐	Fusión
☒	Patente de Invención
☐	Patente de Modelo de Utilidad
☐	Registro de Diseño Industrial
☐	Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2.	Datos del solicitante	
Persona Natural☐ Persona Jurídica☒		
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED		
Nombre o denominación / Nombre o razón social completa		
Nombre representante legal		
Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐		
Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____		
Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045, Japón.	Osaka
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:		
Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555
Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : 10.098.064
De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5. Comprobante de Pago No 13-0077237 Fecha : 2013/08/05

6. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$450.000.

☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por

☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 10.098.064. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 8795 notificado por fijación en lista del 21 de mayo de 2013. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 10 de agosto de 2010 y la prioridad que allí se reivindica el 10 de enero de 2008.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 10.098.064

FORMULACION DE CAPSULA

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a una cápsula uniforme que comprende una o más clases de ingredientes líquidos farmacéuticamente activos y una o más clases de ingredientes sólidos farmacéuticamente activos.

Antecedentes de la Invención

En años recientes, las preparaciones farmacéuticas simples que contienen los ingredientes plurales farmacéuticamente activos (agente de combinación) se han desarrollado activamente en el campo de productos farmacéuticos en un intento por alcanzar la acción sinérgica de eficacia, reducción de efectos secundarios, conveniencia mejorada para los pacientes y similares.

Con respecto a una preparación con un ingrediente líquido farmacéuticamente activo, el documento de patente 1 describe una preparación que contiene solamente un ingrediente farmacéuticamente activo (agente simple), en donde un éster de ω 3-alquilo se llena en una cápsula de gelatina blanda.

Con respecto a las cápsulas uniformes, los documentos de patente 2 y 3 describen métodos de producción de las mismas.

Documento de patente 1: JP-B-2810916

Documento de patente 2: JP-A-10-506841

Documento de patente 3: JP-B-3159724

Breve Descripción de la Invención

Problemas que se solucionarán por la invención

En un agente de combinación, cada uno de los ingredientes farmacéuticamente activos plurales contenidos en el mismo necesitan mostrar la absorción biológica equivalente a la de un

agente simple que contiene solo el ingrediente farmacéuticamente activo correspondiente. En un agente de combinación, por otra parte, puesto que los índices de disolución de los ingredientes plurales farmacéuticamente activos del agente de combinación pueden afectar el perfil de eficacia en el transcurso del tiempo después de la administración del agente de combinación, la composición y constitución necesitan ajustarse al diseñar el agente de combinación, tal que es optimizado el índice de disolución de cada uno de los ingredientes plurales farmacéuticamente activos contenidos en el mismo. En un agente de combinación, además, cada ingrediente farmacéuticamente activo también necesita estar presente establemente. Sin embargo, el ajuste de la característica de disolución y estabilidad de cada ingrediente farmacéuticamente activo en un agente de combinación no es fácil debido a que los ingredientes plurales farmacéuticamente activos contenidos en el mismo muestran diversas características. Sin limitarse a los agentes de combinación, las preparaciones sólidas se requieren también para permitir una portabilidad fácil y administración fácil. Sin embargo, los agentes de combinación tienen generalmente un tamaño más grande con respecto a los agentes simples. Particularmente, no se ha desarrollado un agente de combinación que contiene un ingrediente líquido farmacéuticamente activo y ingrediente sólido farmacéuticamente activo, que sea satisfactorio en la portabilidad y administración fácil. Además, puesto que los agentes de combinación requieren generalmente etapas de producción complicadas, los costos de producción tienden a llegar a ser altos.

Medios para solucionar los problemas

Los presentes inventores han conducido estudios intensivos en un intento por solucionar los problemas ya mencionados y encontrar

que los problemas anteriores se pueden solucionar por una cápsula uniforme que comprende una o más clases de ingredientes líquidos farmacéuticamente activos y una o más clases de ingredientes sólidos farmacéuticamente activos, particularmente, una cápsula uniforme que tiene las siguientes características:

(A) un ingrediente líquido farmacéuticamente activo es encapsulado en forma de composición farmacéutica líquida, y un ingrediente sólido farmacéuticamente activo se dispersa en una capa de cubierta de cápsula (que será referida como "cápsula uniforme (A)" en la presente especificación);

(B) un ingrediente líquido farmacéuticamente activo es encapsulado en forma de composición farmacéutica líquida, y un ingrediente sólido farmacéuticamente activo se dispersa en la composición farmacéutica líquida (que será referida como "cápsula uniforme (B)" en la presente especificación); o

(C) un ingrediente líquido farmacéuticamente activo se encapsula en forma de composición farmacéutica líquida, y un ingrediente sólido farmacéuticamente activo se aplica sobre una capa de cubierta de cápsula libre del ingrediente farmacéuticamente activo (que será referida como "cápsula uniforme (C)" en la presente especificación); y estudios adicionales conducidos, que dieron lugar a la conclusión de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a lo siguiente:

[1] una cápsula uniforme que comprende una o más clases de ingredientes líquidos farmacéuticamente activos y una o más clases de ingredientes sólidos farmacéuticamente activos;

[2] la cápsula uniforme de [1] anterior, que es la cápsula uniforme (A);

[3] la cápsula uniforme de [2] anterior, adicionalmente

comprende una capa de cubierta libre de un ingrediente farmacéuticamente activo en el exterior de la capa de cubierta de cápsula que comprende un ingrediente sólido farmacéuticamente activo dispersado libremente en la misma;

[4] la cápsula uniforme de [1] anterior, que es la cápsula uniforme (B);

[5] la cápsula uniforme de [1] anterior, que es la cápsula uniforme (C);

[6] la cápsula uniforme de cualquiera de [1] a [5] anteriores, en donde el ingrediente líquido farmacéuticamente activo es un etiléster de ácido ω 3-graso;

[7] la cápsula uniforme de cualquiera de [1] a [5] anteriores, en donde la composición farmacéutica líquida comprende no menos de 90% p/p de un etiléster de ácido ω 3-graso;

[8] la cápsula uniforme de [7] anterior, en donde el etiléster de ácido de ω 3-graso comprende el etiléster de EPA y etiléster de DHA y la composición farmacéutica líquida comprende no menos de 80% p/p en el total de estos dos componentes;

[8a] la cápsula uniforme de [7] anterior, en donde el etiléster de ácido ω 3-graso comprende el etiléster de EPA y etiléster de DHA y la composición farmacéutica líquida comprende no menos de 70% p/p en total de estos dos componentes;

[9] la cápsula uniforme de [8] anterior, en donde la composición farmacéutica líquida comprende no menos de 40% p/p de etiléster de EPA y no menos de 34% p/p de etiléster de DHA;

[10] la cápsula uniforme de [9] anterior, en donde la composición farmacéutica líquida es etilésteres 90 de ácido omega-3 en la farmacopea Europea;

[11] la cápsula uniforme de cualquiera de [1] a [5] anteriores, en donde el ingrediente sólido farmacéuticamente activo es acetato

de lapaquistat farmacéutico;

[12] la cápsula uniforme de cualquiera de [1] a [5] anteriores, en donde el ingrediente sólido farmacéuticamente activo es estatina farmacéutica;

[13] la cápsula uniforme de [12] anterior, en donde el ingrediente sólido farmacéuticamente activo es atorvastatina farmacéutica;

[14] la cápsula uniforme de [12] anterior, en donde el ingrediente sólido farmacéuticamente activo es simvastatina farmacéutica.

Efecto de la invención

La cápsula uniforme de la presente invención tiene las siguientes ventajas: (1) cada uno de los ingredientes sólidos y líquidos farmacéuticamente activos pueden alcanzar la absorción biológica equivalente a la de un agente simple correspondiente; (2) la característica de disolución de cada uno de los ingredientes sólidos y líquidos farmacéuticamente activos se puede controlar; (3) cada ingrediente activo puede estar presente establemente; (4) la preparación es superior en portabilidad y administración fácil puesto que puede ser de dimensiones reducidas; (5) los costos de producción se pueden suprimir con respecto a los agentes de combinación convencionales, puesto que las etapas de producción se pueden simplificar; y similares.

Breve Descripción de los Dibujos

La figura 1 es una gráfica que muestra el perfil de concentración en sangre del acetato de lapaquistat. Puesto que la concentración en plasma en el punto de tiempo de 48 horas fue de 0 para cualquier preparación, no se describe en la gráfica.

La figura 2 es una gráfica que muestra el perfil de concentración en sangre de simvastatina. Puesto que la

concentración en plasma en el punto de tiempo de 48 horas fue de 0 para cualquier preparación, no se describe en la gráfica.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se explica detalladamente a continuación.

En la presente especificación, la "cápsula uniforme que comprende una o más clases de ingredientes líquidos farmacéuticamente activos y una o más clases de ingredientes sólidos farmacéuticamente activos" que se mencionó anteriormente, así como la "cápsula uniforme (A)", "cápsula uniforme (B)" y "cápsula uniforme (C)" se refieren ocasionalmente son referidas colectivamente como la cápsula uniforme de la presente invención.

La cápsula uniforme de la presente invención consiste de un contenido de cápsula y una capa de cubierta de cápsula.

Contenido de cápsula

El contenido que se sellará en la cápsula uniforme de la presente invención es una composición farmacéutica líquida. Aquí, la composición farmacéutica líquida puede comprender un ingrediente líquido farmacéuticamente activo y un aditivo, o como tal un ingrediente líquido farmacéuticamente activo (sin aditivo). Además, el ingrediente líquido farmacéuticamente activo contenido en la composición farmacéutica líquida puede ser una combinación de dos o más clases de ingredientes farmacéuticos activos.

Como aditivo, se usan aquellos utilizados generalmente en el campo de productos farmacéuticos. Los ejemplos de tal aditivo incluyen diluyentes inactivos (por ejemplo, aceite de triglicérido de cadena mediana (MCT, en inglés), aceite de oliva, aceite de soya, aceite de maíz, agua, etanol, una mezcla de los mismos); ajustadores de pH (por ejemplo, citrato, fosfato, carbonato, tartrato, fumarato, acetato, sal de aminoácido); tensioactivos (por ejemplo,

lauril-sulfato de sodio, polisorbato 80, polioxietilen(160)polioxipropilen(30)glicol); estabilizadores (por ejemplo, tocoferol, tetraedetato de sodio, ácido nicotínico de amida, ciclodextrinas); acidulantes (por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico); sabores (por ejemplo, mentol, aceite de hierbabuena, aceite de limón, vainillina); fluidificantes (por ejemplo, ácido silícico anhídrido ligero, dióxido de silicio hidratado, talco); y similares.

La cápsula uniforme de la presente invención está preferiblemente libre de un "modificador de tensión de interfase" y "agente gelificante". Incluso cuando los aditivos anteriores incluyen uno que tiene una acción para cambiar la tensión de interfase y/o una acción para acortar el tiempo de gelificación, se puede utilizar para la cápsula uniforme de la presente invención mientras la cantidad del mismo sea insuficiente para cambiar significativamente la tensión de interfase e insuficiente para acortar significativamente el tiempo de gelificación.

Aunque el ingrediente líquido farmacéuticamente activo no está particularmente limitado mientras sea líquido a 5-60°C, la cápsula uniforme de la presente invención es ventajosa para la formulación de un compuesto que tiene fácilmente características oxidables y un compuesto aceitoso.

Un ejemplo preferible de tal ingrediente líquido farmacéuticamente activo es alquiléster de ácido ω 3-graso (por ejemplo, preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-éster de ácido ω 3-graso (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo); más preferiblemente etiléster de ácido ω 3-graso) y similares útiles para el tratamiento de la hiperlipidemia (por ejemplo, hipercolesterolemia, colesterolemia con LDL alto, colesterolemia

con HDL bajo, hipertrigliceridemia (TG)) y similares, prevención de un acontecimiento cardiovascular y similares. Aquí, los ejemplos de "ácido ω 3-graso" del alquiléster de ácido ω 3-graso incluyen ácido ω 3-graso de 18 a 22 átomos de carbono (por ejemplo, ácido octadecatrienoico, ácido octadecatetraenoico, ácido eicosatetraenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido heneicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico, ácido docosahexaenoico).

Los ejemplos más específicos de etiléster de ácido ω 3-graso incluyen etiléster de ácido octadecatrienoico, etiléster de ácido octadecatetraenoico, etiléster de ácido eicosatetraenoico, etiléster de ácido eicosapentaenoico (EPA, en inglés), etiléster de ácido heneicosapentaenoico, etiléster de ácido docosapentaenoico, etiléster de ácido docosahexaenoico (DHA, en inglés), y una mezcla de dos o más clases de los mismos (por ejemplo, etilésteres 90 de ácido omega-3 en la farmacopea Europea).

Cuando el ingrediente líquido farmacéuticamente activo es un alquiléster de ácido ω 3-graso, la composición farmacéutica líquida contiene preferiblemente no menos de 90% p/p (90-100% p/p) del etiléster de ácido ω 3-graso.

La composición del etiléster de ácido ω 3-graso consiste de preferiblemente etiléster de EPA y etiléster de DHA en total no menos de 70% p/p (70-100% p/p), preferiblemente no menos de 80% p/p (80-100% p/p), más preferiblemente no menos de 40% p/p (40-66% p/p) de etiléster de EPA y no menos de 34% p/p (34-60% p/p) de etiléster de DHA, y no menos de 80% p/p (80-100% p/p) en total.

Los ejemplos específicos preferibles de la composición farmacéutica líquida que se utilizarán en la presente invención son como sigue:

- 1) una composición que comprende el alquiléster de ácido

ω 3-graso en no menos de 90% p/p (por ejemplo, 90-100% p/p), en donde el etiléster de EPA y/o etiléster de DHA son los componentes principales;

2) la composición de 1) anterior que comprende ambos componentes de etiléster de EPA y etiléster de DHA, en donde la relación de contenido total de ambos componentes no es de menos de 80% p/p (por ejemplo, 80-100% p/p; preferiblemente 80-90% p/p) (aquí, la composición puede contener un alquiléster de ácido ω 3-graso distinto del etiléster de EPA y etiléster de DHA);

3) la composición de 2) anterior que comprende el etiléster de EPA en no menos de 40% p/p (por ejemplo, 40-66% p/p; preferiblemente 40-50% p/p) y etiléster de DHA en no menos de 34% p/p (por ejemplo, 34-60% p/p; preferiblemente 34-45% p/p) en donde la relación de contenido total del etiléster de EPA y etiléster de DHA es de no menos de 80% p/p, y la composición puede contener el alquiléster de ácido ω 3-graso distinto del etiléster de EPA y etiléster de DHA;

4) la composición de 3) anterior que es etilésteres 90 de ácido omega-3 definido por la farmacopea Europea.

Las composiciones farmacéuticas líquidas anteriores 1)-4) se puede constituir por el alquiléster de ácido ω 3-graso solo, o puede contener aditivos adicionales.

Como tal aditivo, se pueden mencionar los ejemplificados anteriormente. De los cuales, un estabilizador (preferiblemente, α -tocoferol) es preferible. Cuando un estabilizador se utilizará, su contenido en la composición farmacéutica líquida es de 0.3-0.5% p/p.

En lo anterior, % p/p es la relación de contenido para el peso total de la composición farmacéutica líquida.

En la cápsula uniforme (B) de la presente invención, la

composición farmacéutica líquida anterior adicionalmente comprende una o más clases de los ingredientes sólidos farmacéuticamente activos mencionados más adelante. Tal composición farmacéutica líquida se puede preparar, por ejemplo, dispersando un ingrediente sólido farmacéuticamente activo en una composición farmacéutica líquida. En este caso, el ingrediente sólido farmacéuticamente activo se puede finalmente disolver en la composición farmacéutica líquida.

Composición de cubierta

La capa de cubierta de cápsula (película) que cubre el contenido de cápsula de la cápsula uniforme de la presente invención es formada por una composición de cubierta que comprende gelatina y un plastificante, que no comprende sustancialmente un modificador de tensión de interfase y un gelificante.

Como "gelatina", se puede mencionar una usada generalmente para la producción de una cápsula uniforme, tal como gelatina farmacéutica definida en la Japanese Pharmacopoeia Fifteenth Edition. La gelatina aquí incluye la gelatina modificada tal como gelatina succinilada y similares.

La gelatina preferible para practicar la presente invención incluye las que tienen las siguientes características.

1) La fuerza de jalea de la gelatina (medida basada en el método descrito en JIS) es de 200-300 g, preferiblemente 240-280 g.

2) La viscosidad de la gelatina (medida basada en el método descrito en JIS) es de 2-6 mPa•s, preferiblemente 3-5 mPa•s.

3) La gelatina se deriva de la piel de cerdo.

Particularmente, la gelatina que cumple una o más de las

características anteriores es más preferible. La gelatina que se utilizará puede ser una combinación de dos o más clases.

Como el "plastificante", se pueden mencionar los usados generalmente para la producción de cápsulas uniformes y, por ejemplo, son preferibles los alcoholes polivalentes tal como glicerina (por ejemplo, glicerina concentrada), etilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol, polipropilenglicol y similares, y alcoholes de azúcar tal como sorbitol y similares. Estos plastificantes se pueden utilizar en una combinación de dos o más clases de los mismos.

Entre los, preferidos son glicerina y sorbitol.

Es también preferible utilizarlos en una mezcla. En este caso, la relación de peso de la glicerina y sorbitol está preferiblemente dentro del intervalo de 1:5-5:1, preferiblemente 1:3-3:1.

En la cápsula uniforme de la presente invención, la composición de cubierta comprende preferiblemente gelatina y un plastificante en un relación de peso dentro del intervalo de 10:1-1:10, preferiblemente 10:1-1:1.

La relación de peso del contenido de cápsula (es decir, composición farmacéutica líquida) con la "gelatina y plastificante en total" en la composición de cubierta es generalmente de 10:1-1:10, preferiblemente 10:1-1:3.

La relación de peso de la composición de cubierta y contenido de cápsula (es decir, composición farmacéutica líquida) es generalmente de 1:10-10:1 2, preferiblemente 3:1-1:10.

Modificador de tensión de interfase y agente gelificante

En la cápsula uniforme de la presente invención, una composición de cubierta que es caracterizada por estar sustancialmente libre de un "modificador de tensión de interfase" y "un agente gelificante" convencionalmente es ampliamente utilizada

para la producción de cápsulas uniformes.

El contenido de cápsula no comprende un "modificador de tensión de interfase" y "un agente gelificante" de la misma manera.

Aquí, el "modificador de tensión de interfase" se refiere a una sustancia que cambia la tensión producida en la interfase de aceite-agua entre el contenido de cápsula y la solución de composición de cubierta acuosa. Los ejemplos de la misma incluyen fosfolípido, grasas y aceites, tensioactivo, solventes orgánicos polares tal como alcohol y similares.

El "agente gelificante" se refiere a una sustancia que promueve la gelificación de una solución de composición de cubierta acuosa por enfriamiento. Los ejemplos del mismo incluyen solventes orgánicos polares tal como alcohol y similares, polisacáridos y similares.

"Sustancialmente libre de un modificador de tensión de interfase y un agente gelificante" significa

1) estar completamente libre de ambos componentes en una cápsula uniforme, o

2) incluso cuando ambos componentes o cualquier componente está contenido en una cápsula uniforme, el contenido del mismo es "insuficiente para cambiar significativamente la tensión de interfase" o "insuficiente para acortar significativamente el tiempo de gelificación".

Según lo utilizado en la presente, la "cantidad para cambiar significativamente la tensión de interfase" es, por ejemplo, una cantidad que causa un cambio de no menos de 5 mN/m, o una cantidad que causa un cambio de no menos de 10%, con respecto a ninguna adición de un "modificador de tensión de interfase", cuando se mide una tensión producida en la interfase de aceite-agua entre una solución de gelatina acuosa (21.25% p/p, 50°C) y un líquido

contenido (24°C). La tensión de interfase se mide mediante, por ejemplo, un método caída pendiente usando FTA200 de First Ten Angstroms, Inc.

La "cantidad para acortar significativamente el tiempo de gelificación" significa, por ejemplo, una cantidad que acorta el tiempo necesario para gelificarse durante la adición gota a gota de una solución de gelatina acuosa (21.25% p/p) calentada a 55°C al aceite de MCT a 4°C, es decir, el tiempo necesario para alcanzar el nivel de 50% de elasticidad de una solución de gelatina acuosa a 4°C, a no menos de 10%, con respecto a ninguna adición de un "agente gelificante".

La cápsula uniforme de la presente invención puede contener componentes distintos al "modificador de tensión de interfase" y "agente gelificante" cuando se desea y, por ejemplo, puede contener un colorante. Un colorante que se contendrá en la composición no está particularmente limitado y un colorante deseado se utiliza cuanto sea necesario. Por ejemplo, se pueden mencionar colores alimenticios tal como tinte amarillo No. 5, tinte rojo No. 2, tinte azul No. 2 y similares; caroteno β ; colores de tipo alimenticio; óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo; y similares.

Cuando se desea, por otra parte, la cápsula puede contener componentes tal como monosacáridos (por ejemplo, pentosa tal como arabinosa, xilosa, ribosa, 2-deoxiribosa y similares; hexosa tal como glucosa, fructosa, galactosa, manosa, sorbosa, ramnosa, fucosa y similares), disacáridos (por ejemplo, azúcar de malta, celobiosa, α,α -trehalosa, lactosa, sucrosa), celulosas (por ejemplo, celulosa cristalina (incluyendo celulosa microcristalina)), productos inorgánicos (por ejemplo, fosfato de calcio anhidro, carbonato de calcio precipitado, silicato de calcio) y similares.

Cuando cualquiera de los componentes anteriores tienen un

efecto de cambiar la tensión de interfase y/o un efecto de acortar el tiempo de gelificación, la cápsula uniforme de la presente invención puede incluso contener un componente que tiene tal efecto en una cantidad insuficiente para cambiar significativamente la tensión de interfase e insuficiente para acortar significativamente el tiempo de gelificación.

En la cápsula uniforme (A) de la presente invención, la composición de cubierta anterior adicionalmente comprende una o más clases de ingredientes sólidos farmacéuticamente activos. Tal composición de cubierta se puede preparar, por ejemplo, dispersando un ingrediente sólido farmacéuticamente activo farmacéutico en un solvente inerte (por ejemplo, agua, etanol o una mezcla de los mismos) para proporcionar una dispersión del ingrediente sólido farmacéuticamente activo farmacéutico, y después mezclar la dispersión del ingrediente sólido farmacéuticamente activo farmacéutico y la solución de composición de cubierta acuosa mencionada más adelante.

Por otra parte, la cápsula uniforme (B) de la presente invención puede comprender adicionalmente una o más clases de los ingredientes sólidos farmacéuticamente activos en la composición de cubierta anterior.

En la presente invención, el ingrediente sólido farmacéuticamente activo que se combinará con el ingrediente líquido farmacéuticamente activo no está particularmente limitado, y se selecciona apropiadamente considerando el efecto del uso combinado con el ingrediente líquido farmacéuticamente activo (por ejemplo, acción sinérgica de la eficacia, reducción de efectos secundarios, conveniencia mejorada para los pacientes, etc.).

Por ejemplo, cuando el ingrediente líquido farmacéuticamente activo es el alquiléster de ácido ω 3-graso anterior, los inhibidores

de reductasa de HMG-CoA (por ejemplo, estatinas tal como cerivastatina, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, itavastatina, rosuvastatina, pitavastatina y similares, o una sal de los mismos (por ejemplo, sal de sodio, sal de calcio)); inhibidores de sintasa de escualeno (por ejemplo, los compuestos descritos en el documento WO97/10224, preferiblemente, acetato de lapaquistat); y similares, se utilizan considerando del efecto del uso combinado como agente terapéutico para la hiperlipidemia. Entre éstos, son preferidos atorvastatina, simvastatina y acetato de lapaquistat.

Alternativamente, como ingrediente sólido farmacéuticamente activo que se combinará con un alquiléster de ácido ω 3-graso, se pueden utilizar los agentes terapéuticos para la diabetes, agentes terapéuticos para las complicaciones diabéticas, agentes anti-hipertensión, agentes anti-obesidad, diuréticos, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, agentes anti-trombóticos, agentes terapéuticos para la osteoporosis, agentes anti-demencia, agentes para mejorar la disfunción eréctil, agentes terapéuticos para la incontinencia urinaria o polaquiuria, agentes terapéuticos para la disuria y similares.

Como agentes terapéuticos para la diabetes, se pueden mencionar las preparaciones de insulina (por ejemplo, preparaciones de insulina animal extraídas del páncreas de bovinos y cerdos; preparaciones de insulina humana sintetizadas de manera genética usando *Escherichia Coli*, levadura; insulina de zinc; insulina de zinc de protamina; fragmento o derivado de insulina (por ejemplo, INS-1 etc.), preparación de insulina oral y similares), sintetizadores de insulina (por ejemplo, pioglitazona o una sal del mismo (preferiblemente clorhidrato), rosiglitazona o una sal del mismo (preferiblemente maleato), Tesaglitazar, Ragaglitazar,

Muraglitazar, Edaglitazona, Metaglidasen, Naveglitazar, AMG-131, THR-0921), inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato), biguanidas (por ejemplo, metformina, buformina o una sal de los mismos (por ejemplo, clorhidrato, fumarato, succinato)), secretagogos de insulina [por ejemplo, sulfonilurea (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o hidrato de sal de calcio de los mismos], inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (por ejemplo, Alogliptina, Vildagliptina, Sitagliptina, Saxagliptina, T-6666, TS-021), agonistas β_3 (por ejemplo, AJ-9677), agonistas de GPR40, agonistas del receptor GLP-1 [por ejemplo, GLP-1, GLP-1MR, NN-2211, AC-2993 (exendina-4), BIM-51077, Aib(8,35) hGLP-1(7,37)NH₂, CJC1131], agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida), inhibidores de fosfatasa de fosfotirosina (por ejemplo, vanadato de sodio), los inhibidores de gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidores de fosforilasa de glicógeno, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón), inhibidores de SGLUT (co-transportador de sodio-glucosa) (por ejemplo, T-1095), inhibidores de deshidrogenasa de 11 β -hidroxisteroide (por ejemplo, BVT-3498), adiponectina o agonistas de los mismos, inhibidores de IKK (por ejemplo, AS-2868), fármacos de aumento de resistencia a leptina, agonistas del receptor de somatostatina, activadores de glucocinasa (por ejemplo, Ro-28-1675), GIP (péptido insulínico dependiente de glucosa) y similares.

Como agentes terapéuticos para las complicaciones diabéticas, se pueden mencionar los inhibidores de reductasa de aldosa (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112, ranirestat (AS-3201)), factor neurotrófico y fármacos de aumento de los mismos (por ejemplo,

NGF, NT-3, BDNF, promotores de producción-secreción de neurotrofina descritos en el documento WO01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol)), inhibidores de PKC (por ejemplo, mesilato de ruboxistaurina), inhibidores de AGE (por ejemplo, ALT946, pimagedina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), EXO-226, Piridorin, piridoxamina), eliminadores de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico), vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiapuride, mexiletina), agonistas del receptor de somatostatina (por ejemplo, BIM23190), y inhibidores de cinasa-1 de regulación de señal de apoptosis (ASK-1).

Como agentes anti-hipertensión, se pueden mencionar los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (por ejemplo, captoprilo, enalaprilo, delapirilo), antagonistas de la angiotensina II (por ejemplo, cilexetilo de candesartan, medoxomilo de losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, olmesartan, tasosartan, ácido 1-[[2'-(2,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-etoxi-1H-benzoimidazol-7-carboxílico), bloqueadores del canal de calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, nicardipina, amlodipina, efonidipina), abridores del canal de potasio (por ejemplo, levcromakalim, L-27152, AL0671, NIP-121), clonidina y similares.

Como agentes anti-obesidad, por ejemplo, se pueden mencionar los agentes anti-obesidad que actúan en el sistema nervioso central (por ejemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, amfepramona, dexamfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas del receptor de MCH (por ejemplo, SB-568849; SNAP-7941; los compuestos descritos en los documentos WO01/82925 y WO01/87834); antagonistas del neuropéptido Y (por ejemplo, CP-422935); antagonistas del receptor

cannabinoide (por ejemplo, SR-141716, SR-147778); antagonistas de grelina; inhibidores de la deshidrogenasa 11 β -hidroxiesteroide (por ejemplo, BVT-3498)), inhibidores de lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat, cetilistat (ATL-962)), agonistas β 3 (por ejemplo, AJ-9677), anoréxicos de péptido (por ejemplo, leptina, CNTF (factor neurotrópico ciliar)), agonistas de colecistocinina (por ejemplo, lintitript, FPL-15849), disuasivo de alimentación (por ejemplo, P-57) y similares.

Como la diurética, por ejemplo, se pueden mencionar los derivados de xantina (por ejemplo, salicilato de sodio y tebromina, salicilato de calcio y tebromina), preparaciones de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida), preparaciones de aldosterona (por ejemplo, espironolactona, triamtereno), inhibidores de dehidratasa de carbonato (por ejemplo, acetazolamida), preparaciones de clorobencensulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida y similares.

Como agentes quimioterapéuticos, por ejemplo, se pueden mencionar agente de alquilización (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida), antagonistas metabólicos (por ejemplo, metotrexato, 5-fluorouracilo y un derivado de los mismos (por ejemplo, furtulon, Neo-Furtulon)), antibióticos anti-tumorales (por ejemplo, mitomicina, adriamicina), agentes anti-tumorales derivados de plantas (por ejemplo, vincristina, vindesina, taxol), cisplatina, carboplatina, etoposida y similares.

Como los inmunoterapéuticos, por ejemplo, se pueden mencionar microorganismo o componentes bacterianos (por ejemplo,

derivados de dipéptido de muramilo, Picibanilo), polisacáridos con actividad de aumento de inmunidad (por ejemplo, lentinan, schizophyllan, cretina), citosinas obtenidas por técnicas de diseño genético (por ejemplo, interferón, interleucina (por ejemplo, IL-1, IL-2, IL-12)), factores estimulantes de colonia (por ejemplo, factor estimulante de colonia de granulocito, eritropoyetina) y similares.

Como agentes anti-trombóticos, por ejemplo, se pueden mencionar las heparinas (por ejemplo, sodio de heparina, calcio de heparina, sodio dalteparina), warfarinas (por ejemplo, potasio de warfarina), fármacos anti-trombina (por ejemplo, aragatroban), agentes trombolíticos (por ejemplo, urocinasa, tisocinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa), inhibidores de agregación de plaqueta (por ejemplo, clorhidrato de ticlopidina, cilostazol, icosapentato de etilo, sodio beraprost, clorhidrato de sarpogrelato) y similares.

Como agentes terapéuticos para la osteoporosis, por ejemplo, se pueden mencionar alfacalcidol, calcitriol, elcatonina, calcitonina de salmón, estriol, ipriflavona, risedronato de disodio, pamidronato de disodio, hidrato de sodio de alendronato, incadronato de disodio y similares.

Como agentes anti-demencia, por ejemplo, se pueden mencionar, donepezilo, rivastigmina, galantamina y similares.

Como agentes para aliviar la disfunción eréctil, por ejemplo, apomorfina, citrato de sildenafil y similares.

Como agentes terapéuticos para la incontinencia urinaria o pollakiuria, por ejemplo, clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de propiverina y similares.

Como agentes terapéuticos para la disuria, por ejemplo, se pueden mencionar los inhibidores de esterasa de acetilcolina (por ejemplo, distigmina) y similares.

La cápsula uniforme de la presente invención puede utilizar una o más clases de ingredientes sólidos farmacéuticamente activos.

Cada componente de la composición de cubierta, por ejemplo, se mezcla y disuelve en un medio acuoso (por ejemplo, agua, etanol y mezcla de los mismos) y se utiliza para la producción de una cápsula uniforme (la solución obtenida es referida como "solución de composición de cubierta acuosa").

La concentración de los componentes (concentración de componente) distintos al agua en la "solución de composición de cubierta acuosa" es preferiblemente de 15-35% p/p. Cuando se utiliza una gelatina de viscosidad baja, la concentración de componente se puede aumentar, que a su vez acorta el tiempo de secado después de la producción de una cápsula uniforme. Aquí, la viscosidad baja significa 2-4 mPa·s. La viscosidad se mide, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en JIS.

Líquido portador

Para la producción de cápsula uniforme de la presente invención, se puede utilizar un "líquido portador" usado generalmente en este campo.

Los ejemplos de "líquido portador" usado generalmente en este campo incluyen sustratos aceitosos tal como aceite de triglicérido de cadena mediana (MCT), aceite de oliva, aceite de soya, aceite de maíz y similares.

Preparación de la cápsula uniforme

La cápsula uniforme de la presente invención se prepara usando la "solución de composición de cubierta acuosa" anterior y el "contenido de cápsula" como materiales, y un aparato de producción de cápsula usado generalmente para la producción de las cápsulas uniformes (por ejemplo, "SPHEREX" manufacturado por

Freund Corporation) y por un goteo sumergido en un líquido portador usando inyectores múltiples para ambos componentes.

Para ser más específico, un "contenido de cápsula" fluye hacia fuera de un inyector interno de inyectores múltiples a un líquido portador y una "solución de composición de cubierta acuosa" de un inyector externo de los mismos al líquido portador a velocidades constantes, un fluido de estas dos capas se corta a intervalos específicos para formar gotas con una tensión de interfase, y la capa de cubierta externa es gelificada por enfriamiento para proporcionar cápsulas uniformes. Las cápsulas uniformes obtenidas se enfrían durante un periodo de tiempo definido y se secan para suministrar los productos.

Sin embargo, la producción de la cápsula uniforme de la presente invención no se limita a tal método de producción y también se puede producir por el otro método conocido en este campo.

La forma de la cápsula uniforme de la presente invención es redonda, ovalada y similares, por la cual la presente invención no está limitada.

El tamaño de la cápsula uniforme de la presente invención se puede ajustar apropiadamente por un método conocido. Una cápsula que tiene un diámetro dentro del intervalo de 1-10 mm es preferible, y una cápsula que tiene un diámetro dentro del intervalo de 2-6 mm es más preferible.

Para la producción de la cápsula uniforme de la presente invención, es preferible que las condiciones de temperatura en el punto de formación de cápsula (cerca de los inyectores múltiples) sean controladas apropiadamente durante la producción.

Cuando el componente principal de un contenido de cápsula muestra una tensión de interfase excesivamente baja o

excesivamente alta a una temperatura de aproximadamente 25°C, con respecto a la tensión de interfase apropiada, (especialmente cuando el contenido del componente principal que muestra una tensión de interfase excesivamente baja o excesivamente alta en el contenido de cápsula es alto), es particularmente preferible que la producción de una cápsula uniforme de la calidad controle apropiadamente la temperatura.

En la presente invención, la tensión de interfase apropiada es, por ejemplo, 15-50 mN/m en la interfase con una solución de gelatina acuosa (21.25% p/p, 50°C). Una tensión de interfase debajo de este nivel se puede clasificar como "excesivamente baja", y una tensión de interfase sobre este nivel se puede clasificar como "excesivamente alta". La tensión de interfase se puede medir, por ejemplo, por el método ya mencionado. Este valor numérico es un índice que varía dentro de un intervalo razonable dependiendo de la clase de contenido de cápsula al cual la presente invención se aplica. Los expertos en la técnica pueden considerar la necesidad del control de temperatura como apropiada en situaciones específicas donde es aplicada la presente invención.

La cápsula uniforme de la presente invención puede adicionalmente tener una capa de cubierta libre de un ingrediente farmacéuticamente activo en el exterior de una capa de cubierta de cápsula que comprende un ingrediente sólido farmacéuticamente activo dispersó farmacéuticamente en la misma. Como la capa de cubierta, se utiliza el recubrimiento mencionado más adelante.

Recubrimiento

En una modalidad, la cápsula uniforme de la presente invención se puede recubrir adicionalmente a partir de los aspectos de administración fácil, fuerza creciente de la preparación, control

de la característica de disolución del ingrediente farmacéuticamente activo de la preparación y similares. La capa de recubrimiento que se formará en el exterior de una capa de cubierta de cápsula aquí puede o no contener un ingrediente farmacéuticamente activo.

En la cápsula uniforme (C) de la presente invención, el ingrediente sólido farmacéuticamente activo se contiene en una capa de recubrimiento en lugar de en una capa de cubierta. Es decir, la cápsula uniforme (C) tiene una capa de recubrimiento que comprende de una o más clases de los ingredientes sólidos farmacéuticamente activos en el exterior de una capa de cubierta de cápsula libre del ingrediente sólido farmacéuticamente activo.

La cápsula uniforme (C) se puede producir por las siguientes etapas:

- 1) de la misma manera como en las etapas anteriores, se prepara una cápsula uniforme (cápsula que contiene el ingrediente líquido farmacéuticamente activo) que tiene una capa de cubierta libre de un ingrediente sólido farmacéuticamente activo;

- 2) un un ingrediente sólido farmacéuticamente activo y una base de recubrimiento y, en caso necesario, un aditivo de recubrimiento se dispersa en o se mezclan con un solvente inerte (por ejemplo, agua, etanol o una mezcla de los mismos) para dar una solución de recubrimiento de dispersión de ingrediente sólido farmacéuticamente activo (en donde el ingrediente sólido farmacéuticamente activo se puede disolver en la solución de recubrimiento);

- 3) la solución de recubrimiento obtenida en 2) anterior se rocía en la cápsula obtenida en 1) anterior mediante un granulador de lecho fluidificado giratorio (por ejemplo, MP-10; POWREX CORPORATION) y se seca.

En las cápsulas uniformes (A) y (B) de la presente invención,

la capa de recubrimiento preferiblemente no contiene un ingrediente farmacéuticamente activo.

Cuando una capa de recubrimiento libre de un ingrediente farmacéuticamente activo se forma en las cápsulas uniformes (A) y (B), se puede utilizar el método de producción anterior de la cápsula uniforme (C) excluyendo el ingrediente sólido farmacéuticamente activo.

Los ejemplos preferibles de la base de recubrimiento incluyen la base de recubrimiento de azúcar, base de recubrimiento de película soluble en agua, base de recubrimiento de película entérica, base de recubrimiento de película de liberación prolongada y similares.

Como base de recubrimiento de azúcar, se utilizan en los sacáridos y alcoholes de azúcar tal como sucrosa (incluyendo azúcar suave blanco, azúcar granulado), manitol, eritritol y similares, y se pueden utilizar en combinación una o más clases seleccionadas de talco, celulosa cristalina (incluyendo celulosa microcristalina), carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábica (incluyendo polvo de goma arábica), hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de titanio, pullulan, cera de carnauba y similares.

Como base de recubrimiento de película soluble en agua, por ejemplo, se pueden mencionar polímeros de celulosa tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, hipromelosa 2910), hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa y similares; polímeros sintéticos tal como dietilaminoacetato de polivinilacetal, copolímero E de metacrilato de aminoalquilo [Eudragit E (nombre comercial)], polividona y similares; polisacáridos tal como pullulan, alginato de sodio y similares.

Como base de recubrimiento de película entérica, por ejemplo,

se pueden mencionar los polímeros de celulosa tal como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa y similares; polímeros de ácido acrílico tal como copolímero L de ácido metacrílico [Eudragit L (nombre comercial)], copolímero LD de ácido metacrílico [Eudragit L-30D55 (nombre comercial)], copolímero S de ácido metacrílico [Eudragit S (nombre comercial)] y similares; productos naturales tal como laca y similares.

Como base de recubrimiento de película de liberación prolongada, por ejemplo, se pueden mencionar los polímeros de celulosa tal como etilcelulosa y similares; polímeros de ácido acrílico tal como copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo [Eudragit RS (nombre comercial)], suspensión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo [Eudragit NE (nombre comercial)] y similares.

Los ejemplos preferidos de aditivo de recubrimiento incluyen agentes de protección de luz tal como óxido titanio y similares, colorantes tal como óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo y similares; plastificantes tal como polietilenglicol (por ejemplo, macrogol 6000), citrato de trietilo, aceite de ricino, polisorbatos y similares; ácidos orgánicos tal como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido ascórbico y similares.

Los aditivos anteriores se pueden utilizar en una mezcla de dos o más clases de los mismos en una relación apropiada.

Para la producción de la cápsula uniforme de la presente invención, operaciones tal como dispersión, agitación, recubrimiento y similares se realizan de acuerdo con los métodos usados convencionalmente en el campo técnico de la preparaciones farmacéuticas.

La dispersión se puede realizar, por ejemplo, usando un aparato de dispersión y similares.

La agitación se puede realizar, por ejemplo, usando un dispositivo de agitación tal como un agitador de propulsor, barra de agitación y similares.

El recubrimiento se puede realizar, por ejemplo, usando un granulador fluidificado, un aparato de recubrimiento de película y similares.

Cuando una composición de cubierta contiene un ingrediente sólido farmacéuticamente activo, una capa intermedia inactiva se puede formar entre el contenido de cápsula y la capa de cubierta de cápsula para evitar la interacción causada por el contacto de un ingrediente líquido farmacéuticamente activo en la cápsula y un ingrediente sólido farmacéuticamente activo en la capa de cubierta de cápsula.

La capa intermedia se puede formar por moldeo, simultáneamente con una capa de cubierta que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo, la composición de cubierta ya mencionada libre de un ingrediente farmacéuticamente activo, una base de recubrimiento y/o un aditivo de recubrimiento como materiales usando inyectores múltiples durante la formación de la cápsula.

La relación de componente de la capa de cubierta de cápsula con toda la preparación se puede cambiar con el propósito de controlar la característica de disolución del ingrediente farmacéuticamente activo de la preparación.

La relación de componente de la capa de recubrimiento (capa de cubierta) libre de un ingrediente farmacéuticamente activo, que se forma en el exterior de la capa de cubierta de cápsula, con toda la preparación se puede cambiar con el fin de controlar la

característica de disolución del ingrediente farmacéuticamente activo de la preparación.

La cápsula uniforme de la presente invención se puede llenar en una cápsula diferente (por ejemplo, cápsula dura).

La cápsula uniforme de la presente invención y una cápsula llenada de la cápsula uniforme pueden tener una marca o letras para la identificación.

La preparación de la cápsula de la presente invención se puede administrar con seguridad a los mamíferos (por ejemplo, ratón, rata, conejo, gato, perro, bovinos, caballo, mono, humanos).

La dosis de la cápsula uniforme de la presente invención necesita solamente ser una cantidad eficaz de cada ingrediente farmacéuticamente activo que se contendrá en la cápsula uniforme. Aunque la frecuencia de administración de la cápsula uniforme de la presente invención a los mamíferos ya mencionados en un día variará dependiendo de las características del ingrediente farmacéuticamente activo que se contendrá, es comúnmente de 1-3 veces al día.

Como un ejemplo específico, la cantidad eficaz de etilésteres 90 de ácido omega-3 es de 100-6000 mg/día para un adulto (peso corporal de 60 kg).

Una cantidad eficaz de acetato de lapaquistat es, por ejemplo, 1-100 mg/día para un adulto (peso corporal de 60 kg).

Una cantidad eficaz de estatina es, por ejemplo, 1-100 mg/día para un adulto (peso corporal de 60 kg).

El número de cápsulas uniformes que se ingerirán por administración se fija apropiadamente de acuerdo con el contenido del ingrediente farmacéuticamente activo en una cápsula.

Cuando las cápsulas uniformes plurales se deben ingerir por administración, las cápsulas uniformes en el número necesario para

una administración se pueden llenar en uno o varios paquetes o cápsulas (por ejemplo, cápsulas duras).

Los ejemplos específicos de una cápsula uniforme particularmente preferibles de la presente invención incluyen los siguientes:

una cápsula uniforme (B) que contiene 25 mg de etilésteres 90 de ácido omega-3 y 1.25 mg de acetato de lapaquistat por cápsula;

una cápsula uniforme (B) que contiene 25 mg de etilésteres 90 de ácido omega-3 y 2 mg de simvastatina por cápsula;

una cápsula uniforme (B) que contiene 25 mg de etilésteres 90 de ácido omega-3 y 2 mg de atorvastatina por cápsula;

una cápsula uniforme (A) que contiene 25 de etilésteres 90 de ácido omega-3 y 1.25 mg de acetato de lapaquistat por cápsula;

una cápsula uniforme (A) que contiene 25 mg de etilésteres 90 de ácido omega-3 y 2 mg de simvastatina por cápsula;

una cápsula uniforme (C) que contiene 25 mg de etilésteres 90 de ácido omega-3 y 1.25 mg de acetato de lapaquistat por cápsula;
y

una cápsula uniforme (C) que contiene 25 mg de etilésteres 90 de ácido omega-3 y 2 mg de simvastatina por cápsula.

Debido a la uniformidad y estabilidad del contenido de cada ingrediente farmacéuticamente activo durante la conservación a largo plazo, las cápsulas uniformes (A) y (C) son preferibles.

Debido a la simplificación de las etapas de producción, la cápsula uniforme (B) es preferible.

Ejemplos

La presente invención se explica más detalladamente en los siguientes ejemplos, ejemplos de control y ejemplos de evaluación, que no se deben interpretar como limitantes.

Como aditivos de preparación, los enumerados en la Japanese

Pharmacopoeia. Fifteenth Edition, the Japanese Pharmacopoeia Pharmaceutical Codex o Pharmaceutical Excipients 2003, fueron utilizados en los siguientes ejemplos y ejemplos de control.

En los siguientes ejemplos, la relación de composición muestra la relación de peso.

Ejemplo 1

De acuerdo con la relación de composición en la siguiente tabla 1, fue producida la cápsula uniforme (B) de la presente invención.

La gelatina (fuerza de jalea de 250 g) (2548.3 g), glicerina concentrada (300.7 g), solución de sorbitol (214.8 g) (contenido sólido: 150.36 g), y tinte amarillo No. 5 (0.63 g) fueron disueltos en agua purificada (6935.56 g) calentados a 52°C, y la mezcla fue desgasificada bajo presión reducida para dar una solución de composición de cubierta acuosa.

A los etilésteres 90 de ácido omega-3 (6000 g) fue agregado acetato de lapaquistat pulverizado (300 g), y el ingrediente sólido farmacéuticamente activo fue dispersado usando un aparato de dispersión (manufacturado por POLYTRON, KINEMATICA AG) para dar un contenido de cápsula.

Usando un aparato para la producción de la cápsula uniforme (SPHEREX, manufacturado por Freund Corporation), una cápsula uniforme fue preparada a partir de la solución de composición de cubierta acuosa y del contenido de cápsula. Usando aceite de MCT como líquido portador, la encapsulación fue realizada en 25 cápsulas por segundo.

Las cápsulas obtenidas fueron enfriadas en un refrigerador, y secadas en un secador hasta que la actividad de agua alcanzó no más de 0.2. Entonces el líquido portador en la superficie de la cápsula fue limpiado para dar las cápsulas uniformes (B) de la

presente invención que contienen 25 mg de etilésteres 90 de ácido omega-3 y 1.25 mg de acetato de lapaquistat por cápsula.

Tabla 1

Relación de composición	(-)
etilésteres 90 de ácido omega-3	1000.00
Acetato de lapaquistat	50.00
Gelatina (fuerza de jalea de 250 g)	363.56
Glicerina concentrada	42.90
Sorbitol	21.45
Tinte amarillo No. 5	0.090
Agua purificada	998.67

Ejemplo 2

De acuerdo con la relación de composición en la siguiente tabla 2, fue producida la cápsula uniforme (B) de la presente invención.

La gelatina (fuerza de jalea 261 g) (6372.0 g), glicerina concentrada (750.0 g), solución de sorbitol (540.0 g) (contenido sólido: 378.0 g), y tinte amarillo No. 5 (1.56 g) fueron disueltos en agua purificada (22338 g) calentados a 52°C, y la mezcla fue desgasificada bajo presión reducida para dar una solución de composición de cubierta acuosa.

A los etilésteres 90 de ácido omega-3 (3000 g) fue agregada simvastatina pulverizada (240 g), y el ingrediente sólido farmacéuticamente activo fue dispersado usando un aparato de dispersión (manufacturado por POLYTRON, KINEMATICA AG) para dar un contenido de cápsula.

Usar un aparato para la producción de la cápsula uniforme (SPHEREX, manufacturado por Freund Corporation), una cápsula uniforme fue preparada a partir de la solución de composición de cubierta acuosa y del contenido de cápsula. Usando aceite de MCT como líquido portador, la encapsulación fue realizada en 25 cápsulas por segundo.

Las cápsulas obtenidas fueron enfriadas en un refrigerador, y secadas en un secador hasta que la actividad de agua alcanzó no más de 0.2. Entonces el líquido portador en la superficie de la cápsula fue limpiado para dar las cápsulas uniformes (B) de la presente invención que contienen 25 de etilésteres 90 de ácido omega-3 y 2 mg de simvastatina por cápsula.

Tabla 2

Relación de composición	(-)
etilésteres 90 de ácido omega-3	1000.00
Simvastatina	80.00
Gelatina (fuerza de jalea de 261 g)	360.16

Relación de composición	(-)
Glicerina concentrada	42.39
Sorbitol	21.37
Tinte amarillo No. 5	0.088
Agua purificada	1271.74

Ejemplo 3

De acuerdo con la relación de composición en la siguiente tabla 3, fue producida la cápsula uniforme (B) de la presente invención.

La gelatina (fuerza de jalea 261 g) (3186.0 g), glicerina concentrada (375.0 g), solución de sorbitol (270.0 g) (contenido sólido: 189.0 g), y tinte amarillo No. 5 (0.78 g) fueron disueltos en agua purificada (11169 g) calentados a 52°C, y la mezcla fue desgasificada bajo presión reducida para dar una solución de composición de cubierta acuosa.

A los etilésteres 90 de ácido omega-3 (3000 g) fue agregada atorvastatina pulverizada (240 g), y el ingrediente sólido farmacéuticamente activo fue dispersado farmacéutico usando un aparato de dispersión (manufacturado por POLYTRON, KINEMATICA AG) para dar un contenido de cápsula.

Usando un aparato para la producción de la cápsula uniforme (SPHEREX, manufacturado por Freund Corporation), una cápsula uniforme fue preparada a partir de la solución de composición de cubierta acuosa y del contenido de cápsula. Usando el aceite de MCT como líquido portador, la encapsulación fue realizada en 25

cápsulas por segundo.

Las cápsulas obtenidas fueron enfriadas en un refrigerador, y secadas en un secador hasta que la actividad de agua alcanzó no más de 0.2. Entonces el líquido portador en la superficie de la cápsula fue limpiado para dar las cápsulas uniformes (B) de la presente invención que contiene 25 mg de etilésteres 90 de ácido omega-3 y 2 mg de atorvastatina por cápsula.

Tabla 3

Relación de composición	(-)
etilésteres 90 de ácido omega-3	1000.00
Atorvastatina	80.00
Gelatina (fuerza de jalea de 261 g)	360.16
Glicerina concentrada	42.39
Sorbitol	21.37
Tinte amarillo No. 5	0.088
Agua purificada	1271.74

Ejemplo 4

De acuerdo con la relación de composición en la siguiente tabla 4, fue producida la cápsula uniforme (A) de la presente invención.

La gelatina (fuerza de jalea de 250 g) (7517.5 g), glicerina concentrada (902.1 g), solución de sorbitol (644.4 g) (contenido

sólido: 451.1 g), y tinte amarillo No. 5 (1.859 g) fueron disueltos en agua purificada (20807.8 g) calentados a 52°C, y la mezcla fue desgasificada bajo presión reducida para dar una solución de composición de cubierta acuosa de concentración alta.

Acetato de lapaquistat pulverizado (525 g) fue agregado al agua purificada calentada (2000 g), y la mezcla fue aplicada a un aparato de dispersión (POLYTRON, manufacturado por KINEMATICA AG) para dar una dispersión del ingrediente sólido farmacéuticamente activo. La solución fue agregada a la solución de composición de cubierta acuosa de concentración alta (10000 g), y la mezcla fue agitada, y desgasificada bajo presión reducida para dar una solución de composición de cubierta acuosa que contiene un ingrediente sólido farmacéuticamente activo disperso en la misma.

A la solución de composición de cubierta acuosa de concentración alta fue agregada agua purificada calentada. La mezcla fue diluida a una concentración de contenido sólido de 25% (2 kg de agua purificada fueron agregados por 10 kg), fue agitada y desgasificada bajo presión reducida para dar una solución de composición de cubierta acuosa.

Como un contenido de cápsula, fueron utilizados los etilésteres 90 de ácido omega-3 (5616 g).

Usando un aparato para la producción de la cápsula uniforme (SPHEREX, manufacturado por Freund Corporation), una cápsula uniforme que tiene una estructura de película doble que comprende una capa de cubierta interna formada a partir de la solución de composición de cubierta acuosa en donde un ingrediente sólido farmacéuticamente activo fue dispersado (primera capa), y fue preparada una capa de cubierta externa formada a partir de la solución de composición de cubierta acuosa (segunda capa).

42
46

Usando el aceite de MCT como líquido portador, la encapsulación fue realizada en 20 cápsulas por segundo.

Las cápsulas obtenidas fueron enfriadas en un refrigerador, y secadas en un secador hasta que la actividad de agua alcanzó no más de 0.2. Entonces el líquido portador en la superficie de la cápsula fue limpiado para dar la cápsula uniforme (A) de la presente invención que contiene 20 mg de los etilésteres 90 de ácido omega-3 y 1.25 mg de acetato de lapaquistat por cápsula.

Tabla 4

Relación de composición	(-)
etilésteres 90 de ácido omega-3	1000.00
Acetato de lapaquistat	50.17
Gelatina (fuerza de jalea de 261 g)	725.12
Glicerina concentrada	87.02
Sorbitol	43.51
Tinte amarillo No. 5	0.179
Agua purificada	2216.86

Ejemplo 5

De acuerdo con la relación de composición en la siguiente tabla 5, fue producida la cápsula uniforme (A) de la presente

invención.

La gelatina (fuerza de jalea de 261 g) (3186.0 g), glicerina concentrada (375.0 g), solución de sorbitol (270.0 g) (contenido sólido: 189 g), y tinte amarillo No. 5 (0.780 g) fueron disueltos en agua purificada (8669.0 g) calentados a 52°C, y la mezcla fue desgasificada bajo presión reducida para dar una solución de composición de cubierta acuosa de 30 de concentración.

Simvastatina pulverizada (140 g) fue agregada a agua purificada calentada (333 g), y la mezcla fue aplicada a un aparato de dispersión (POLYTRON, manufacturado por KINEMATICA AG) para dar una dispersión del ingrediente sólido farmacéuticamente activo. La solución fue agregada hasta que la solución de composición de cubierta acuosa de 30% de concentración (1667 g), y la mezcla fueron agitadas, y desgasificadas bajo presión reducida para dar una solución de composición de cubierta acuosa que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo disperso en la misma.

A la solución de composición de cubierta acuosa de 30% de concentración fue agregada agua purificada calentada. La mezcla fue diluida a una concentración de contenido sólido de 25% (2 kg de agua purificada fueron agregados por 10 kg), fue agitada y desgasificada bajo presión reducida para dar una solución de composición de cubierta acuosa.

Como un contenido de cápsula, fueron utilizados los etilésteres 90 de ácido omega-3 (5000 g).

Usando un aparato para la producción de cápsula uniforme (SPHEREX, manufacturado por Freund Corporation), una cápsula uniforme que tiene una estructura de película doble que comprende una capa de cubierta interna formada a partir de la solución de

composición de cubierta acuosa en donde un ingrediente sólido farmacéuticamente activo fue dispersado (primera capa), y fue preparada una capa de cubierta externa formada a partir de la solución de composición de cubierta acuosa (segunda capa). Usando el aceite de MCT como líquido portador, la encapsulación fue realizado en 20 cápsulas por segundo.

Las cápsulas obtenidas fueron enfriadas en un refrigerador, y secadas en un secador hasta que la actividad de agua alcanzó no más de 0.2. Entonces el líquido portador en la superficie de la cápsula fue limpiado para dar la cápsula uniforme (A) de la presente invención que contiene 25 de etilésteres 90 de ácido omega-3 y 2 mg de simvastatina por cápsula.

Tabla 5

Relación de composición	(-)
etilésteres 90 de ácido omega-3	1000.00
Simvastatina	80.00
Gelatina (fuerza de jalea de 261 g)	728.64
Glicerina concentrada	85.76
Sorbitol	43.23
Tinte amarillo No. 5	0.178
Agua purificada	2572.67

Ejemplo 6

De acuerdo con la relación de composición en la siguiente tabla 6, fue producida la cápsula uniforme (C) de la presente invención.

La gelatina (1) (fuerza de jalea de 245 g) (3158 g), gelatina (2) (fuerza de jalea de 297 g) (1579 g), glicerina concentrada (559.0 g), solución de sorbitol (399.2 g) (contenido sólido: 299.4 g), y tinte amarillo No. 5 (51.17 g) fueron disueltos en agua purificada (16610 g) calentados a 52°C, y la mezcla fue desgasificada bajo presión reducida para dar una solución de composición de cubierta acuosa.

Como un contenido de cápsula, fueron utilizados los etilésteres 90 de ácido omega-3 (11000 g).

Usando un aparato para la producción de la cápsula uniforme (SPHEREX, manufacturado por Freund Corporation), una cápsula uniforme fue preparada a partir del contenido de cápsula y de la solución de composición de cubierta acuosa. Usando el aceite de MCT como líquido portador, la encapsulación fue realizada en 25 cápsulas por segundo.

Las cápsulas obtenidas fueron enfriadas en un refrigerador, y secadas en un secador hasta que la actividad de agua alcanzó no más de 0.2. Entonces el líquido portador en la superficie de la cápsula fue limpiado para dar una cápsula que contiene un ingrediente líquido farmacéuticamente activo.

Eritritol (210 g) y goma arábiga (80 g) fueron disueltos en agua purificada (800 g), y fueron agregados acetato de lapaquistat pulverizado (50 g), celulosa cristalina (20 g) y talco (40 g). La mezcla fue dispersada y mezclada en un aparato de dispersión (manufacturado por IKA) para dar una solución de recubrimiento que contiene un ingrediente sólido farmacéuticamente activo disperso en la misma.

Usando un granulador de lecho fluidificado giratorio (MP-10,

manufacturado por POWREX CORPORATION), la solución de recubrimiento que contiene el ingrediente sólido farmacéuticamente activo disperso en la misma fue rociada en la cápsula que contiene el ingrediente líquido farmacéuticamente activo, y secada para formar un recubrimiento, por lo que fue obtenida la cápsula uniforme (C) de la presente invención que contiene 25 de etilésteres 90 de ácido omega-3 y 1.25 mg de acetato de lapaquistat por cápsula.

Tabla 6

Relación de composición	(-)
etilésteres 90 de ácido omega-3	1000.00
Gelatina (1) (fuerza de jalea de 245 g)	242.94
Gelatina (2) (fuerza de jales de 297 g)	121.47
Glicerina concentrada	43.00
Sorbitol	21.50
Tinte amarillo No. 5	0.090
Agua purificada	1287.00
Acetato de lapaquistat	50.0
Eritritol	210.0

Relación de composición	(-)
Polvo de goma arábica	80.0
Talco	40.0
Celulosa cristalina	20.0
Agua purificada	800.0

Ejemplo 7

De acuerdo con la relación de composición en la siguiente tabla 7, fue producida la cápsula uniforme (C) de la presente invención.

Gelatina (1) (fuerza de jalea de 245 g) (3158 g), gelatina (2) (fuerza de jalea de 297 g) (1579 g), glicerina concentrada (559.0 g), solución de sorbitol (399.2 g) (contenido sólido: 299.4 g), y tinte amarillo No. 5 (1.17 g) fueron disueltos en agua purificada (16610 g) calentados a 52°C, y la mezcla fue desgasificada bajo presión reducida para dar una solución de composición de cubierta acuosa.

Como un contenido de cápsula, fueron utilizados los etilésteres 90 de ácido omega-3 (11000 g).

Usando un aparato para la producción de la cápsula uniforme (SPHEREX, manufacturado por Freund Corporation), una cápsula uniforme preparada a partir del contenido de cápsula y la solución de composición de cubierta acuosa. Usando el aceite de MCT como líquido portador, la encapsulación fue realizada en 25 cápsulas por segundo.

Las cápsulas obtenidas fueron enfriadas en un refrigerador, y

48
52

secadas en un secador hasta que la actividad de agua alcanzó no más de 0.2. Entonces el líquido portador en la superficie de la cápsula fue limpiado para dar una cápsula que contiene un ingrediente líquido farmacéuticamente activo.

Eritritol (180 g) y goma arábica (80 g) fueron disueltos en agua purificada (800 g), y fueron agregados simvastatina pulverizada (80 g), celulosa cristalina (20 g) y talco (40 g). La mezcla fue dispersada y mezclada en un aparato de dispersión (manufacturado por IKA) para dar una solución de recubrimiento que contiene un ingrediente sólido farmacéuticamente activo disperso en la misma.

Usando un granulador de lecho fluidificado giratorio (MP-10, manufacturado por POWREX CORPORATION), la solución de recubrimiento que contiene el ingrediente sólido farmacéuticamente activo dispersado en la misma fue rociada en la cápsula que contiene el ingrediente líquido farmacéuticamente activo, y secada para formar un recubrimiento, por lo cual fue obtenida la cápsula uniforme (C) de la presente invención que contiene 25 mg de etilésteres 90 de ácido omega-3 y 2 mg del simvastatina por cápsula.

Tabla 7

Relación de composición	(-)
etilésteres 90 de ácido omega-3	1000.00
Gelatina (1) (fuerza de jalea de 245 g)	242.94

89
13

Relación de composición	(-)
Gelatina (2) (fuerza de jales de 297 g)	121.47
Glicerina concentrada	43.00
Sorbitol	21.50
Tinte amarillo No. 5	0.090
Agua purificada	1287.00
Simvastatina	80.00
Eritritol	180.00
Polvo de goma arábica	80.0
Talco	40.0
Celulosa cristalina	20.0
Agua purificada	800.0

Ejemplo 8

De acuerdo con la relación de composición en la siguiente tabla 8, la cápsula uniforme (C) de la presente invención fue producida.

Gelatina (1) (fuerza de jalea de 245 g) (3158 g), gelatina (2) (fuerza de jalea de 297 g) (1579 g), glicerina concentrada (559.0 g), solución de sorbitol (399.2 g) (contenido sólido: 299.4 g), y tinte amarillo No. 5 (1.17 g) fueron disueltos en agua purificada (16610

g) calentados a 52°C, y la mezcla fue desgasificada bajo presión reducida para dar una solución de composición de cubierta acuosa.

Como un contenido de cápsula, fueron utilizados los etilésteres 90 de ácido omega-3 (11000 g).

Usando un aparato para la producción de la cápsula uniforme (SPHEREX, manufacturado por Freund Corporation), una cápsula uniforme fue preparada a partir del contenido de cápsula y de la solución de composición de cubierta acuosas. El aceite de MCT usado como líquido portador fue encapsulado en 25 cápsulas por segundo.

Las cápsulas obtenidas fueron enfriadas en un refrigerador, y secadas en un secador hasta que la actividad de agua alcanzó no más de 0.2. Entonces el líquido portador en la superficie de la cápsula fue limpiado para dar una cápsula que contiene un ingrediente líquido farmacéuticamente activo.

Azúcar granulado (210 g) y goma arábica (80 g) fueron disueltos en agua purificada (800 g), y fueron agregados acetato de lapaquistat pulverizado (50 g), celulosa cristalina (20 g) y talco (40 g). La mezcla fue dispersada y mezclada en un aparato de dispersión (manufacturado por IKA) para dar una solución de recubrimiento que contiene un ingrediente sólido farmacéuticamente activo farmacéutico disperso en la misma.

Usando un granulador de lecho fluidificado giratorio (MP-10, manufacturado por POWREX CORPORATION), la solución de recubrimiento que contiene el ingrediente sólido farmacéuticamente activo disperso en la misma fue rociada en la cápsula que contiene el ingrediente líquido farmacéuticamente activo, y secada para formar un recubrimiento, por lo que fue obtenida la cápsula uniforme (C) de la presente invención que contiene 25 mg etilésteres 90 de ácido omega-3 y 1.25 mg de acetato de lapaquistat

ST

por cápsula.

Tabla 8

Relación de composición	(-)
etilésteres 90 de ácido omega-3	1000.00
Gelatina (1) (fuerza de jalea de 245 g)	242.94
Gelatina (2) (fuerza de jales de 297 g)	121.47
Glicerina concentrada	43.00
Sorbitol	21.50
Tinte amarillo No. 5	0.090
Agua purificada	1287.00
Acetato de lapaquistat	50.0
Azúcar granulado	210.0
Goma arábica	80.0
Talco	40.0
Celulosa cristalina	20.0
Agua purificada	800.0

Ejemplo 9

De acuerdo con la relación de composición en la siguiente tabla 9, fue producida la cápsula uniforme (C) de la presente invención.

La gelatina (1) (fuerza de jalea de 245 g) (3158 g), gelatina (2) (fuerza de jalea de 297 g) (1579 g), glicerina concentrada (559.0 g), solución de sorbitol (399.2 g) (contenido sólido: 299.4 g), y tinte amarillo No. 5 (g) 1.17 fueron disueltos en agua purificada (16610 g) calentados a 52°C, y la mezcla fue desgasificada bajo presión reducida para dar una solución de composición de cubierta acuosa.

Como un contenido de cápsula, fueron utilizados los etilésteres 90 de ácido omega-3 (11000 g).

Usando un aparato para la producción de la cápsula uniforme (SPHEREX, manufacturado por Freund Corporation), una cápsula uniforme fue preparada a partir del contenido de cápsula y de la solución de composición de cubierta acuosa. Usando el aceite de MCT como líquido portador, la encapsulación fue realizada en 25 cápsulas por segundo.

Las cápsulas obtenidas fueron enfriadas en un refrigerador, y secadas en un secador hasta que la actividad de agua alcanzó no más de 0.2. Entonces el líquido portador en la superficie de la cápsula fue limpiado para dar una cápsula que contiene un ingrediente líquido farmacéuticamente activo.

El azúcar granulado (160 g) y goma arábiga (80 g) fueron disueltos en agua purificada (800 g), y fueron agregados simvastatina pulverizada (80 g), celulosa cristalina (20 g), óxido de titanio (20 g) y talco (40 g). La mezcla fue dispersada y mezclada en un aparato de dispersión (manufacturado por IKA) para dar una solución de recubrimiento que contiene un ingrediente sólido

farmacéuticamente activo dispersado en la misma.

Usando un granulador de lecho fluidificado giratorio (MP-10, manufacturado por POWREX CORPORATION), una solución de recubrimiento que contiene el ingrediente sólido farmacéuticamente activo disperso en la misma fue rociada en una cápsula que contiene el ingrediente líquido farmacéuticamente activo, y secada para formar un recubrimiento, por lo que fue obtenida la cápsula uniforme (C) de la presente invención que contiene 25 mg de etilésteres 90 de ácido omega-3 y 2 mg de simvastatina por cápsula.

Tabla 9

Relación de composición	(-)
etilésteres 90 de ácido omega-3	1000.00
Gelatina (1) (fuerza de jalea de 245 g)	242.94
Gelatina (2) (fuerza de jales de 297 g)	121.47
Glicerina concentrada	43.00
Sorbitol	21.50
Tinte amarillo No. 5	0.090
Agua purificada	1287.00

84
58

Relación de composición	(-)
Simvastatina	80.0
Azúcar granulado	160.0
Polvo de goma arábica	80.0
Talco	40.0
Celulosa cristalina	20.0
Oxido de titanio	20.0
Agua purificada	800.0

Ejemplo de control 1

De acuerdo con la formulación mostrada en la tabla 1, fue producida una preparación (tableta recubierta con película).

Acetato de lapaquistat (3776 g), hidrato de lactosa (12270 g) y almidón de maíz (4500 g) fueron colocados en un granulador de lecho fluidificado (FD-S2, manufacturado por POWREX CORPORATION), se mezclaron con calor residual, y 5% de solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (13510 g) fue rociado para dar un polvo granulado del acetato de lapaquistat. El polvo granulado obtenido (19810 g) de acetato de lapaquistat fue aplicado a un molino eléctrico (fabricado por SHOWA KAGAKUKIKAI CO., LTD.) para dar un polvo tamizado. La granulación y tamizado fueron realizados dos veces, y al polvo tamizado obtenido (38210 g) de acetato de lapaquistat fue agregado calcio de carmelosa (2025 g) y estearato de magnesio (270 g) para dar un gránulo mezclado. El

84

gránulo mezclado fue comprimido en tableta por una máquina de formación de tableta (ACUARIO 36K, manufacturada por SEISAKUSHO LTD. KIKUSUI) usando un punzón de tipo redondo (9.5 mm) en las tabletas con un peso de 300 mg por tableta. Sobre las tabletas obtenidas (34500 g) fue rociada una solución de recubrimiento de película [que comprende hidroxipropilmetilcelulosa (2244 g), polietilenglicol 6000 (450 g), óxido de titanio (300 g) y óxido férrico rojo (6 g)] por una máquina de recubrimiento de tipo cacerola (Hi-Coater HCF-100N, manufacturada por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (10 mg por tableta), por lo que fueron obtenidas las tabletas recubiertas con película de control que contienen 50 mg de acetato de lapaquistat por tableta.

Tabla 10

Componente	Contenido (mg) por tableta
Acetato de lapaquistat	50.0
Hidrato de lactosa	164.0
Almidón de maíz	60.0
Solución de hidroxipropilcelulos a acuosa	9.0
Calcio de carmelosa	15.0
Estearato de magnesio	2.0

Componente	Contenido (mg) por tableta
Hidroxipropilmetilcel ulosa	7.48
Polietilenglicol 6000	1.5
Óxido de titanio	1.0
Óxido férrico	0.02

Ejemplo de control 2

La gelatina (1) (fuerza de jalea de 245 g) (3158 g), gelatina (2) (fuerza de jalea de 297 g) (1579 g), glicerina concentrada (559.0 g), solución de sorbitol (399.2 g) (contenido sólido: 299.4 g), y tinte amarillo No. 5 (g) 1.17 fueron disueltos en agua purificada (16610 g) calentados a 52°C, y la mezcla fue desgasificada bajo presión reducida para dar una solución de composición de cubierta acuosa.

Como un contenido de cápsula, fueron utilizados los etilésteres 90 de ácido omega-3 (11000 g).

Usando un aparato para la producción de la cápsula uniforme (SPHEREX, manufacturado por Freund Corporation), una cápsula uniforme fue preparada a partir del contenido de cápsula y de la solución de composición de cubierta acuosa. Usando el aceite de MCT como líquido portador, la encapsulación fue realizada en 25 cápsulas por segundo.

Las cápsulas obtenidas fueron enfriadas en un refrigerador, y secadas en un secador hasta que la actividad de agua alcanzó no más de 0.2. Entonces el líquido portador en la superficie de la cápsula fue limpiado para dar una cápsula uniforme de control que contiene 25 mg de etilésteres 90 de ácido omega-3 por cápsula.

57
61

Tabla 11

Relación de composición	(-)
etilésteres 90 de ácido omega-3	1000.00
Gelatina (1) (fuerza de jalea de 245 g)	242.94
Gelatina (2) (fuerza de jales de 297 g)	121.47
Glicerina concentrada	43.00
Sorbitol	21.50
Tinte amarillo No. 5	0.090
Agua purificada	1287.00

Ejemplo de control 3

Como una preparación que contiene simvastatina, fue utilizada la tableta de ZOCOR 80 mg (manufacturada por Merck & Co., Inc.).

Ejemplo de evaluación 1

Usando la concentración de acetato de lapaquistat en plasma como un índice, fue evaluada la absorción biológica.

Las preparaciones producidas en el ejemplo 1, 4 y 8, y la preparación del ejemplo de control 1 fueron administradas por sonda a un perro, las muestras de sangre fueron recolectadas en un cierto periodo de tiempo y fue evaluada la concentración de acetato de lapaquistat en plasma.

Las preparaciones del ejemplo 1, 4 y 8, y la preparación del ejemplo de control 1 fueron administradas al mismo perro después de que un período de pausa de administración de 1 semana. El perro fue sometido a ayunado a partir de la tarde del día anterior de cada día de administración y, el día de administración, fue alimentado después de la conclusión de la recolección de la muestra de sangre 6 horas después de la administración.

Una solución de administración intramuscular de pentagastrina (aproximadamente 6 $\mu\text{g/kg}$) fue administrada de manera intramuscular 10 minutos antes de la administración de cada preparación y 5 minutos después de la administración de la misma.

El método de administración de las preparaciones fue como sigue. El agua purificada (aproximadamente 10 ml) fue dada con una jeringa desechable inmediatamente antes de la administración de las preparaciones, las preparaciones del ejemplo 1, 4 y 8 fueron dadas por una unidad de administración (40 cápsulas uniformes), una tableta de preparación del ejemplo de control 1 fue administrada por sonda, y agua adicional, purificada (aproximadamente 40 ml) fue dada adicionalmente.

Las muestras de sangre fueron recolectadas antes de la administración y 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 y 48 horas (en total 12 puntos de tiempo) después de la administración. Las muestras de sangre antes de la administración fueron recolectadas antes de administrar la pentagastrina. El método de recolección de muestras de sangre y de separar el plasma incluye la recolección de no menos de aproximadamente 2.5 ml de sangre de la vena cefálica del antebrazo con una jeringa desechable adicionada con sodio de heparina (10,000 unidades de Novo-Heparina: fabricadas por MOCHIDA CO. FARMACEUTICAL, LTD.). La sangre recolectada fue centrifugada (4°C, 3,000 rpm, 15 minutos) para dar no menos de 0.5

ml de plasma. El plasma obtenido fue suministrado a un tubo de muestra y fue criopreservado en un congelador a -30°C (MDF-U537D, manufacturado por SANYO Co. Electrical Biomedical, Ltd., temperatura establecida a -30°C , intervalo tolerable de -20°C a -40°C). La concentración (ng/ml) de acetato de lapaquistat en esta plasma criopreservado fue medida por la prueba de CL/EM/EM.

Los resultados se muestran en la figura 1. Las preparaciones del ejemplo 1, 4 y 8 mostraron un perfil de absorción de acetato de lapaquistat equivalente al de la preparación del ejemplo comparativo 1. A partir de esto fueron mostraron que, incluso cuando la cápsula uniforme de la presente invención fue utilizada, la absorción biológica del ingrediente farmacéuticamente activo contenido en la misma fue equivalente a la de un agente simple.

Ejemplo de evaluación 2

Usando la concentración de simvastatina en plasma como índice, fue evaluada la absorción biológica.

Las preparaciones producidas en el ejemplo 2, 5 y 9, y la preparación del ejemplo de control 3 fueron administradas por sonda a un perro, las muestras de sangre fueron recolectadas en un cierto periodo de tiempo y fue evaluada la concentración en plasma.

Las preparaciones del ejemplo 2, 5 y 9, y la preparación del ejemplo de control 3 fueron administradas al mismo perro después de un período de pausa de administración de 1 semana. El perro fue sometido a ayuno desde la tarde del día anterior de cada día de administración y, en día de la administración, fue alimentado después de la conclusión de la recolección de la muestra de sangre 12 horas después de la administración.

Una solución de administración intramuscular de pentagastrina (aproximadamente $6 \mu\text{g/kg}$) fue administrada de manera intramuscular 10 minutos antes de la administración de cada

preparación y 5 minutos después de la administración de la misma.

El método de administración de las preparaciones fue como sigue. El agua purificada (aproximadamente 10 ml) fue dado con una jeringa desechable inmediatamente antes de la administración de las preparaciones, las preparaciones del ejemplo 2, 5 y 9 fueron dadas por una unidad de administración (40 cápsulas uniformes), una tableta de la preparación del ejemplo de control 3 fue administrada por sonda, y agua adicional, purificada (cerca de 40 ml) fue adicionalmente dada.

Las muestras de sangre fueron recolectadas antes de la administración y 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 y 48 horas (en total 9 puntos de tiempo) después de la administración. Las muestras de sangre antes de la administración fueron recolectadas antes de administrar la pentagastrina. El método para recolectar las muestras de sangre y para separar el plasma incluye la recolección de aproximadamente 2.0 ml de sangre de vena cefálica del antebrazo con una jeringa desechable adicionada con sodio de heparina (10,000 unidades de Novo-Heparina: fabricadas por MOCHIDA CO. FARMACEUTICAL, LTD.). La sangre recolectada fue centrifugada (4°C, 3,000 rpm, 15 minutos) para dar no menos de 0.5 ml de plasma. El plasma obtenido fue suministrado a un tubo de muestra y criopreservado en un congelador a -30°C (MDF-U537D, manufacturado por SANYO Electrical Biomedical Co., Ltd., temperatura establecida a -30°C, intervalo tolerable de -20°C a -40°C). La concentración (ng/ml) de simvastatina en este plasma criopreservado fue medida por la prueba de CL/EM/EM.

Los resultados se muestran en la figura 2. Las preparaciones del ejemplo 2, 5 y 9 mostraron el perfil de absorción de la simvastatina equivalente a la de la preparación del ejemplo de control 3. A partir de lo anterior se muestra que, incluso cuando la

cápsula uniforme de la presente invención fue utilizada, la absorción biológica del ingrediente farmacéuticamente activo contenido en la misma fue equivalente a la de un agente simple.

Ejemplo de evaluación 3

Fue evaluada la estabilidad de la preparación producida en el ejemplo 2. La preparación del ejemplo 2 fue dividida en pequeñas porciones, colocadas en las botellas de vidrio y tapadas. Fueron preservadas durante 2 meses en un sistema acondicionado con humedad a 40°C, 75% RH (humedad relativa de 75%), y fueron medidos la relación residual y el análogo (producto descompuesto derivado de simvastatina). La preparación del ejemplo de control 2 también fue preservada de la misma manera para la evaluación análoga.

La cantidad de simvastatina en la preparación del ejemplo 2 fue medida como sigue. Las cápsulas uniformes (20 cápsulas) del ejemplo 2 fueron recolectadas, colocadas en un frasco de medición de 100 ml, y se desintegraron totalmente con agua purificada (50 ml) agregada al frasco. Después de lo anterior, el acetonitrilo fue agregado a 100 ml, la mezcla fue sometida a un tratamiento de filtración usando un filtro (Acrodisc GF, 25 mm 0.45 µm de PVDF, manufacturado por Japan Pall Corporation) y fue medida la solución obtenida (20 µL).

El contenido de simvastatina fue medido de acuerdo con el método de HPLC bajo las siguientes condiciones.

Medición del índice residual

longitud de onda de medición: 249 nm

columna: CAPCELL PAK C18 AQ, 5 µm, 4.6 mm i.d. x 15 cm
(manufacturada por Shiseido Co., Ltd.)

fase móvil: solución (3:2) mezclada de acetonitrilo/0.01 mol/l de amortiguador de fosfato (pH 3.5)

62
6b

temperatura de horno: aproximadamente 25°C

Medición análoga

longitud de onda de medición: 249 nm

columna: CAPCELL PAK C18 AQ, 5 µm, 4.6 mm i.d. x 15 cm
(manufacturada por Shiseido Co., Ltd.)

fase móvil A: solución (14:11) mezclada de 0.01 mol/l de
amortiguador de fosfato (pH 3.5)/acetonitrilo

fase móvil B: solución mezclada de 0.01 mol/l de amortiguador
de fosfato (pH 3.5)/acetonitrilo (1:4)

temperatura de horno: aproximadamente 25°C

programa de gradiente (gradiente lineal)

Tabla 12

Tiempo (min)	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
0	100	0
0-30	100	0
30-80	100→0	0-3100
80-125	0	100
125-126	0→100	100-4.0
126-140	100	0

El análogo fue evaluado como sigue. Fueron calculadas las cantidades de aumento en los análogos después de la preservación durante 2 meses de la preparación del ejemplo 2 y de la preparación del ejemplo de control 2, y la cantidad de aumento en el análogo de la preparación del ejemplo de control 2 del control fue restada de la de la preparación del ejemplo 2. Un análogo con un aumento negativo fue eliminado del cálculo.

63
6

Los resultados se muestran en la tabla 13. La preparación del ejemplo 2 no mostró una disminución del contenido de simvastatina, y la cantidad de aumento en el análogo estuvo por debajo del valor umbral de la confirmación de toxicidad según lo definido en las pautas de ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). A partir de lo anterior fue mostrado que la cápsula uniforme de la presente invención es superior en estabilidad.

Tabla 13

	después de la preservación a 40°C, 75% RH durante 2 meses
relación residual	99.6%
cantidad de aumento en el análogo derivado de simvastatina	tiempo de retención relativo (1.7): 0.04%, tiempo de retención relativo (2.0): 0.13%

Aplicabilidad industrial

La cápsula uniforme de la presente invención tiene las siguientes ventajas: (1) cada uno los ingredientes farmacéuticamente activos líquidos y sólidos pueden alcanzar la absorción biológica equivalente a la del agente simple correspondiente; (2) la característica de disolución de cada uno de los ingredientes farmacéuticamente activos líquidos y sólidos se puede controlar; (3) cada ingrediente activo puede estar presente establemente; (4) la preparación es superior en portabilidad y

b4
D8

administración fácil puesto que puede ser tamaño reducido; (5) los costos de producción se pueden suprimir con respecto a los agentes de combinación convencionales puesto que las etapas de producción pueden ser simplificadas; y similares.

Esta Solicitud se basa en la Solicitud de Patente No. 2008003634 presentada en Japón, cuyo contenido se incorpora completamente en la presente.

REIVINDICACIONES

1. Una cápsula uniforme que comprende un ingrediente líquido farmacéuticamente activo y un ingrediente sólido farmacéuticamente activo, en donde el ingrediente líquido farmacéuticamente activo se encapsula en forma de composición farmacéutica líquida y el ingrediente sólido farmacéuticamente activo se dispersa en una capa de cubierta de cápsula, en donde el ingrediente líquido farmacéuticamente activo comprende un etiléster de ácido ω 3-graso,

en donde el etiléster de ácido ω 3-graso comprende etiléster de EPA y etiléster de DHA,

en donde la composición farmacéutica líquida comprende no menos de 40% p/p y de etiléster de EPA y no menos de 34% p/p de etiléster de DHA,

en donde la capa de cubierta de cápsula está formada por una composición de capa que comprende glicerina y sorbitol, y

en donde el ingrediente sólido farmacéuticamente activo es atorvastatina o simvastatina.

2. La cápsula uniforme de acuerdo con la reivindicación 1, que adicionalmente comprende una capa de cubierta libre de un ingrediente farmacéuticamente activo en el exterior de la capa de cubierta de cápsula que comprende el ingrediente sólido farmacéuticamente activo disperso en la misma.

3. Una cápsula uniforme que comprende un ingrediente líquido farmacéuticamente activo y un ingrediente sólido farmacéuticamente activo, en donde el ingrediente líquido farmacéuticamente activo se encapsula en forma de composición

farmacéutica líquida y el ingrediente sólido farmacéuticamente activo es dispersado en una capa de revestimiento el cual es aplicado sobre una capa de cubierta de cápsula libre del ingrediente farmacéuticamente activo,

en donde el ingrediente líquido farmacéuticamente activo comprende un etiléster de ácido ω 3-graso,

en donde el etiléster de ácido ω 3-graso comprende etiléster de EPA y etiléster de DHA, y

en donde la composición farmacéutica líquida comprende no menos de 40% p/p y de etiléster de EPA y no menos de 34% p/p de etiléster de DHA,

en donde la capa de cubierta de cápsula está formada por una composición de capa que comprende glicerina y sorbitol,

en donde el ingrediente sólido farmacéuticamente activo es atorvastatina o simvastatina, y

en donde la capa de revestimiento comprende base de recubrimiento de azúcar.

RESUMEN

La presente invención proporciona la siguiente preparación de cápsula, que es superior en la característica de disolución y similares de un ingrediente farmacéuticamente activo y contiene los ingredientes farmacéuticamente activos líquidos y sólidos: una cápsula uniforme que contiene los ingredientes farmacéuticamente activos líquidos y sólidos, en donde el ingrediente líquido farmacéuticamente activo se encapsula en forma de composición farmacéutica líquida, y el ingrediente sólido farmacéuticamente activo se dispersa en una capa de cubierta de cápsula.