



Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMPOSICION DE COMPLEJO ORAL QUE
CONTIENE ESTER DE ACIDO GRASO OMEGA-3 E INHIBIDOR
DE REDUCTASA HMG-COA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE HANMI PHARM CO., LTD.

DOMICILIO Hwaseong-si, Gyeonggi-do, República de
Corea

74. APODERADO HUMBERTO RUBIO CAMACHO
COD. 4134

22. BOGOTÁ, D.C., 18 DE OCTUBRE DE 2013



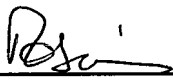
No. 13-247569- 00000-0000

Fecha: 2013-10-18 13:34:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

DIRECCIÓN

SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/KR2012/002134	Fecha 23/03/2012
Publicación Internacional No.		WO 2012/128587	Fecha 27/09/2012
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPOSICION DE COMPLEJO ORAL QUE CONTIENE ESTER DE ACIDO GRASO OMEGA-3 E INHIBIDOR DE REDUCTASA HMG-COA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
HANMI PHARM CO., LTD.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
#893-5, Hajeo-ri, Paltan-myeon,			
CIUDAD		CORREO ELECTRÓNICO	
Hwaseong-si			
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O	
Gyeonggi-do 445-910		República de Corea	
PAÍS DE RESIDENCIA		LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
República de Corea			
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1.KIM		Yong Il	Coreana
2.YOON		Eun Jin	Coreana
3.IM		Ho Taek	Coreana
4.SHIN		Yoon Sub	Coreana
5.PARK		Jae Hyun	Coreana
6.WOO		Jong Soo	Coreana
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1.República de Corea	Gyeonggi-do 442-150	Suwon-si	Jinheung Apt. 147-2201, Hwaseo-dong, Paldal-gu
2.República de Corea	Gyeonggi-do 440-710	Suwon-si	Cheoncheon Prugio Apt. 101-902, Cheoncheon-dong, Jangan-gu
3.República de Corea	Gyeonggi-do 446-557	Yongin-si	Samsung Raemian 1-cha Apt. 117-1204, Mabuk-dong, Giheung-gu,
4.República de Corea	Gyeonggi-do 440-723	Suwon-si	Samsung Raemian Apt. 109-1304, Cheoncheon-dong, Jangan-gu
5.República de Corea	Gyeonggi-do 443-470	Suwon-si	Dongsin Apt. 311-404, Cheongmyeongmaeul, Youngtong-dong, Youngtong-gu,
6.República de Corea	Gyeonggi-do 440-710	Suwon-si	Cheoncheon Prugio Apt. 120-2303, Cheoncheon-dong, Jangan-gu
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
RUBIO CAMACHO		HUMBERTO	C.C. 17'192.062 T.P. 50.007
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
Carrera 7 # 74-64 Oficina 506		3132408	
CIUDAD		CORREO ELECTRÓNICO	
Bogotá, D.C.		mail@rubiolawyers.com	
PAÍS		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
Colombia			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
República de Corea		KR	10-2011-0025940
República de Corea		KR	10-2011-0041168
			(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
			23/03/2011
			29/04/2011

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-104724	Fecha 16/10/13
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
 FIRMA		HUMBERTO RUBIO CAMACHO NOMBRE DEL FIRMANTE	
17'192.062 DOCUMENTACIÓN DE IDENTIFICACIÓN		50.007 C.S.J. TARJETA PROFESIONAL	
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 22		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 9		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 2		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☒ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☒ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.

ABOGADOS

PODER

POWER OF ATTORNEY

El abajo firmado, en nombre y representación de
HANMI PHARM CO., LTD.

The undersigned, in the name and on behalf of
HANMI PHARM. CO., LTD.

Domiciliado en:

#893-5 Hajeo-ri, Paltan-myeon, Hwasong-si,
Gyeonggi-do 445-910, Republic of Korea

with domicile at:

#893-5, Hajeo-ri, Paltan-myeon, Hwasong-si, Gyeonggi-do
445-910, Republic of Korea

debidamente autorizado y facultado por la sociedad, que el objeto para el cual se otorga el presente poder esta comprendido dentro del objeto social de la mencionada sociedad, y que esta autorizado para otorgar el presente poder, conferimos poder amplio y suficiente a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o ALVARO DIAZ LOZANO domiciliados en Bogotá, Colombia, para solicitar de las oficinas y autoridades correspondientes la obtención de registros, renovaciones, traspasos y en general todo lo relacionado con el mantenimiento, obtención y protección de sus marcas de fábrica, marcas colectivas, marcas de certificación, denominaciones comerciales, marcas de comercio, patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, nombres de dominio, licencias sanitarias, derechos de autor, inscripción de licencias para explotación de derechos patrimoniales en obras de propiedad intelectual, inscripción de licencias de uso, limitaciones de los productos y o servicios; desistir de la solicitudes; y presentar cancelaciones en los registros a cuyo efecto le faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios en cumplimiento del objeto indicado; elevar solicitudes, descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos; abonar todos los impuestos y cuotas de cualquier otros pagos determinados por la Ley; recibir todos los documentos presentados, solicitar testimonios, desistir, modificar y enmendar solicitudes, cobrar y percibir para oponerse y protestar contra cualquier solicitud, que a juicio del apoderado, pudieran prestarse a confusión o infringir o de cualquier modo perjudicar las marcas, denominaciones o patentes del Mandante; renuncia parcial o total los derechos otorgados mediante el registro de marcas, patentes y demás modalidades de la Propiedad Industrial. A los mandatarios se les otorga autorización amplia y bastante para contestar todos los reclamos y las demandas presentadas ante autoridades administrativas y judiciales, desistir de procedimientos, transar conflictos, pudiendo así mismo sustituir este Poder en todo o en parte y revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado hoy

En

duly authorized and with sufficient faculties set by the company, for which the object to grant the present power is assigned by the object of the present company and that I'm fully authorized to grant this power, hereby grant full and sufficient Power of Attorney to HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o ALVARO DIAZ LOZANO from Bogotá, Colombia, to apply to the proper officers and authorities for the issue of registrations, renewals, assignments, proofs of renewals and in general all that is related to the maintenance, obtention and protection of its trademarks, trade names, collective marks, certification marks, commercial marks, patents, industrial designs, utility models, domain names, and sanitary licenses, copyright, inscription of licenses for the exploitation of patrimonial rights with respect to copyright, registration of licenses of use, limitation of the goods and or services; to withdraw the applications and to record cancellations on registrations; to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the object stated; to file petitions, prepare descriptions; make protests, declarations, appeals and objections; pay taxes and other charges required by law; apply for certifications, receive documents and take testimony abandon and amend applications and collect refunds; to oppose, ask for the cancellation of and protest any application or registration which in their judgment could lend to confusion or could be considered an infringement or could in any form prejudice the undersigned's trademarks, trade names, patents and commercial marks; resigns partial or total the rights granted by means of the registry of marks, patents and all matters related to the Industrial Property To the said mandatory sufficient Power is granted hereby to answer in the matter of all claims and demands that maybe presented, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise Power to abandon proceeding, settle conflicts, substitute these present in whole or in part and revoke such substitutions.

Given and signed this 27th day of August, 2013
in Hwaseong-si, Korea

Firma(s)/ Signature(s)

Nombre de cada firmante/Name of the signor

Cargo del firmante/Position of the signor within the company

Gwan Sun, Lee

Gwan Sun LEE

: President

A

ASSIGNMENT

The undersigned

Yong Il KIM; Eun Jin YOON; Ho Tack IM;
Yoon Sub SHIN; Jae Hyun PARK and Jong
Soo WOO

Domiciled in

Jinheung Apt. 147-2201, Hwasoo-dong, Paldal-
gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 442-150, Republic of
Korea; Cheoncheon Prugio Apt. 101-902,
Cheoncheon-dong, Jangju-gu, Suwon-si,
Gyeonggi-do 440-710, Republic of Korea;
Samsung Raemian 1-cha Apt. 117-1204,
Mabuk-dong, Gihung-gu, Yongin-si, Gyeonggi-
do 446-557, Republic of Korea; Samsung
Raemian Apt. 109-1304, Cheoncheon-dong,
Jangju-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 440-723,
Republic of Korea; Dongsin Apt. 311-404,
Cheongmyeongmaeul, Youngtong-dong,
Youngtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 443-470,
Republic of Korea and Cheoncheon Prugio Apt.
120-2303, Cheoncheon-dong, Jangju-gu,
Suwon-si, Gyeonggi-do 440-710, Republic of
Korea

State(s) under oath to be sole and true
inventor(s) of

ORAL COMPLEX COMPOSITION
COMPRISING OMEGA-3 FATTY ACID
ESTER AND HMG-COA REDUCTASE
INHIBITOR

State as well, that assign, without
reservations or limitations, in favor of

HANMI PHARM. CO., LTD.

Domiciled in

#893-5, Hajoo-ri, Paltan-myeon, Hwasong-si,
Gyeonggi-do 445-910, Republic of Korea

All rights inherent to said invention and
that the above mentioned company
hereby is enabled to apply, in its name,
for the corresponding patent in the
Republic of

COLOMBIA

<Assignor>

Yong Il KIM Yong Il KIM

CESION

El abajo firmado(s)

Yong Il KIM; Eun Jin YOON; Ho Tack IM;
Yoon Sub SHIN; Jae Hyun PARK and Jong
Soo WOO

Domiciliado(s) en

Jinheung Apt. 147-2201, Hwasoo-dong, Paldal-
gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 442-150, Republica de
Corea; Cheoncheon Prugio Apt. 101-902,
Cheoncheon-dong, Jangju-gu, Suwon-si,
Gyeonggi-do 440-710 Republica de Corea;
Samsung Raemian 1-cha Apt. 117-1204,
Mabuk-dong, Gihung-gu, Yongin-si, Gyeonggi-
do 446-557, Republica de Corea; Samsung
Raemian Apt. 109-1304, Cheoncheon-dong,
Jangju-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 440-723,
Republica de Corea; Dongsin Apt. 311-404,
Cheongmyeongmaeul, Youngtong-dong,
Youngtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 443-470,
Republica de Corea and Cheoncheon Prugio Apt.
120-2303, Cheoncheon-dong, Jangju-gu,
Suwon-si, Gyeonggi-do 440-710, Republica de
Corea;

Declara bajo juramento ser
único(s) y verdadero(s) inventor(es) de

COMPOSICION DE COMPLEJO ORAL QUE
CONTIENE ESTER DE ACIDO GRASO OMEGA-3 E
INHIBIDOR DE REDUCTASA HMG-COA

Declara así mismo que cede y transfiere,
sin limitación, a favor de la sociedad

HANMI PHARM. CO., LTD.

Domiciliada en

#893-5, Hajoo-ri, Paltan-myeon, Hwasong-si,
Gyeonggi-do 445-910, Republica of Corea

Todos los derechos inherentes a dicha
invención y que la citada sociedad queda
facultada para solicitar en su nombre la
patente correspondiente en la República
de

COLOMBIA

Kim Jin YOON Eun Im Yoon

Ho Taek IM Ho Taek Im

Yoon Sub SHIN Yoon Sub SHIN

Jae Hyun PARK Jae Hyun Park

Jong Soo WOO Jong Soo Woo

<Assignee>

Gwan Sun, Lee

Gwan Sun LEE

President of HANMI PHARM. CO., LTD.

Signed on August 27, 2013

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 104724
		Bogotá D.C., Octubre 16 de 2013 - 14:09:23

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO & CIA ABOGADOS LTDA NI 830.000.228

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	562579511	16/10/2013	2.718.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
			<u>\$500.000.00</u>

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
*****_
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-247569-00000-0000
Fecha: 2013-10-18 13:34:00 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

PATENTE
PCT/KR2012/002134

2



No. 13-247569-00000-0000
Fecha: 2013-10-18 13:34:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

S

00

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

**COMPOSICION DE COMPLEJO ORAL QUE CONTIENE ESTER DE ACIDO
GRASO OMEGA-3 E INHIBIDOR DE REDUCTASA HMG-COA**

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a una composición de complejo oral que contiene ésteres de ácido graso omega-3 y un inhibidor de reductasa HMG-CoA.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Los aceites marinos, comúnmente referidos también como aceites de pescado, son las principales fuentes de ácidos grasos omega-3, o sea ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), los cuales modula el metabolismo de los lípidos. Los ácidos grasos Omega-3, sin efectos secundarios adversos, aumentan el colesterol de lipoproteína de alta densidad del suero mientras que reducen los triglicéridos del suero, la tensión sanguínea sistólica y diastólica, el ritmo cardíaco y la activación el complejo factor VII de coagulación sanguínea-fosfolípidos.

Los medicamentos de ácidos grasos omega-3 corrientemente disponibles son los ésteres etílicos de ácido graso omega-3 (referidos en adelante como "ésteres de ácido graso omega-3"), una concentración esterificado con etilo de ácidos grasos omega-3, o sea ácidos grasos poli no saturados derivados de aceites de pescado que contienen ácido docosa-

hexaenoico y ácido eicosapentaenoico y se venden bajo la marca de fábrica OMACOR®. Tales ésteres de ácido graso omega-3 se preparan generalmente en forma de cápsula, tales como cápsulas de gelatina, tal como se describe en las Patentes Norteamericanas Nos. 5.502.077, 5.656.667 y 5.698.594.

Además de los productos de fermentación natural, mevastatina y lovastatina (MEVACOR®; ver Patente Norteamericana No. 4.231.938), existen diferentes tipos de inhibidores reductasa HMG-CoA sintetizados y semisin-tetizados, incluyendo simvastatina (ZOCOR®; ver Patente Norteamericana No. 4.444.784), sal sódica de pravastatina (PRAVACHOL®; ver Patente Norteamericana No. 4.346.227), sal sódica de fluvastatina (LESCOL®; ver Patente Norteamericana No. 5.354.772), sal de calcio de atorvastatina (LIPITOR®; ver Patente Norteamericana No. 5.273.995), sal sódica de cerivastatina (conocida también como rivastatina; ver Patente Norteamericana No. 5.177.080), sal de calcio de rosuvastatina (CRESTOR®; ver Patente KR No. 105431) y sal de calcio de pitavastatina (LIVARO®; ver Patente KR No. 101149). Tales inhibidores de reductasa HMG-CoA contienen 3-hidroxi lactonas o los correspondientes ácidos dihidroxi de anillo abierto y son referidos frecuentemente como "estatinas." Las estatinas fueron utilizadas típicamente para mantener los niveles de colesterol dentro de la escala normal. Las estatinas pueden inhibir a la reductasa HMG-CoA que regula la síntesis del colesterol, retardando la producción del mismo o pueden reducir el colesterol de lipoproteína de baja densidad del

suero mediante la regulación ascendente de los receptores de lipoproteína de baja densidad en los receptores del hígado. Así, la función principal de las estatinas es disminuir el colesterol de lipoproteína de baja densidad. Se sabe que las estatinas reducen en un tercio el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria pero sin embargo tienen efectos limitados sobre los triglicéridos y las lipoproteínas de alta densidad en el suero.

Los pacientes con hipercolesterolemia y dislipidemia mixta presentan altos niveles de lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos. Es ventajoso utilizar una combinación farmacéutica de ésteres de ácido graso omega-3 y estatinas debido a que es aplicable para tratar altos niveles tanto de lipoproteínas de baja densidad como de triglicéridos.

Por lo tanto, el desarrollo de una combinación farmacéutica de ésteres de ácido graso omega-3 y estatinas puede ser útil para el tratamiento de hiperlipidemia mediante el aumento de las lipoproteínas de alta densidad del suero, mientras se reduce los niveles de lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos. Por lo tanto, se ha realizado una gran investigación sobre la preparación combinada de ésteres de ácido graso omega-3. Por ejemplo, la Publicación de Patente Norteamericana No. 2007/0212411 describe preparaciones combinadas de OMACOR® realizando, en secuencia, el recubrimiento con barrera polimérica, recubrimiento del medicamento y recubrimiento final. Ejemplos de ingredientes farmacéuti-

cos activos que pueden ser utilizados para los recubrimientos incluyen simvastatina, fenofibrato, pravastatina, propranolol, enalapril y prioglitazona.

Las Publicaciones de Patente Coreana Nos. 2007-0038553,
5 2007-0108945 y 2009-0086078 describen composiciones farmacéuticas obtenidas mediante la mezcla directa de ésteres de ácido graso omega-3 con estatinas pero sin embargo no se puede garantizar su estabilidad cuando se mezclan directamente. Del mismo modo, las Publicaciones de Patente Coreana
10 Nos. 2007-0108945 y 2007-0083715 se refieren a composiciones farmacéuticas que contienen estatinas o sus microcápsulas. Se prepara las composiciones en la forma de una cápsula blanda, mezcladas con aceites de ácido graso omega-3 que provocan una liberación demorada de estatina, de modo que el
15 régimen de disolución de la estatina es mucho más lento que el de los medicamentos de estatina comercialmente disponibles.

Por lo general, no existe ninguna composición compleja disponible que contenga ésteres de ácido graso omega-3 e inhibidor de reductasa HMG-CoA que tenga el mismo régimen de
20 disolución de la estatina como los medicamentos estatina comerciales. Por lo tanto, ha existido la necesidad de desarrollar una composición compleja que contenga ésteres de ácido graso omega-3 e inhibidores de reductasa HMG-CoA y que
25 sea farmacéuticamente aceptable; que tenga el mismo régimen de disolución y eficacia en comparación con los medicamentos comerciales de estatina; y no presente un comportamiento de

liberación demorada inclusive después de almacenamiento a largo plazo.

RESUMEN DE LA INVENCION

5

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar una composición de complejo oral que contiene ésteres de ácido graso omega-3 y rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que presenta un régimen mejorado de liberación de rosuvastatina y no muestra comportamiento de liberación demorada inclusive después de almacenamiento a largo plazo.

Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un método para preparar a la composición de complejo oral

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición de complejo oral, la cual contiene: (a) un núcleo de cápsula blanda que contiene ésteres de ácido graso omega-3; (b) una primera capa de recubrimiento que envuelve al núcleo de cápsula blanda y comprende un material de recubrimiento hidrofóbico; y (c) una segunda capa de recubrimiento depositada sobre la primera capa y la cual comprende (i) rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (ii) alcohol polivinílico (PVA), copolímero de injerto alcohol polivinílico-poetileno glicol (PVA-PEG) o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con otro objetivo de la presente invención,

se proporciona un método para preparar una composición de complejo oral, el cual comprende las etapas de: (1) preparar un núcleo de cápsula blanda que contiene ésteres de ácido graso omega-3; (2) formar una primera capa de recubrimiento
5 que envuelve al núcleo de cápsula blanda y comprende un material de recubrimiento hidrofóbico; y (3) formar una segunda capa de recubrimiento sobre la primera capa y la cual comprende (i) rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (ii) PVA, copolímero de injerto
10 PVA-PEG o una mezcla de los mismos.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

Esos y otros objetivos y características de la presente
15 invención serán evidentes en la siguiente descripción de la misma, cuando se toma conjuntamente con los dibujos adjuntos, los cuales ilustran respectivamente:

Fig. 1: los tiempos de desintegración de las cápsulas obtenidas en los Ejemplos Comparativos 1, 3 y Ejemplos 1 a
20 7;

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

Fig. 3: los cambios en el contenido de agua de las cápsulas obtenidas en los Ejemplos Comparativos 1, 3 y Ejemplos
25 1 a 7; y

Fig. 4: los cambios en los regímenes de disolución de rosuvastatina en las cápsulas obtenidas en los Ejemplos Com-

parativos 2, 4, 5 y Ejemplos 8 a 12.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

- 5 La composición de complejo oral de la invención se caracteriza por comprender: (a) un núcleo de cápsula blanda que contiene ésteres de ácido graso omega-3; (b) una primera capa de recubrimiento que envuelve al núcleo de cápsula blanda y comprende un material de recubrimiento hidrofóbico; y (c) una segunda capa de recubrimiento depositada sobre la primera capa, la cual contiene a los ingredientes de (i) rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (ii) PVA, copolímero de injerto PVA-PEG o una mezcla de los mismos.
- 10
- 15 Se describe detalladamente a continuación a los componentes contenidos en la composición de complejo oral de la presente invención.

(a) Núcleo de cápsula blanda

- 20 El núcleo de cápsula blanda de la composición compleja de acuerdo con la presente invención contiene ésteres de ácido graso omega-3 como el primer ingrediente farmacéutico activo.

- 25 En una forma de la presente invención, los ésteres de ácido graso omega-3 pueden comprender ésteres etílicos de ácido eicosa pentaenoico y ácido docosahexaenoico en una cantidad de 80% en peso o más, preferiblemente por lo menos 40% en peso de éster etílico de ácido eicosa pentaenoico y

por lo menos 34% en peso de éster etílico de ácido docosa-hexaenoico. Preferiblemente, los ésteres de ácido graso omega-3 pueden comprender éster etílico del ácido graso omega-3 en una cantidad de 90% en peso o más.

5 La cantidad de los ésteres de ácido graso omega-3 presentes en el núcleo de cápsula blanda puede ser 100 mg a 2.000 mg.

En una forma preferida de la presente invención, la cantidad de los ésteres de ácido graso omega-3 puede ser de
10 70% a 95% en peso, basado en el peso total del núcleo de cápsula blanda, pero sin limitarse a ella.

Del mismo modo, el núcleo de cápsula blanda puede ser preparado en una forma convencional para fabricar cápsulas blandas mediante el uso de materiales típicos para las mis-
15 mas, por ejemplo, gelatinas.

(b) Primera Capa de Recubrimiento

En la composición de complejo oral de la presente invención, la primera capa de recubrimiento comprende un material
20 de recubrimiento hidrofóbico que envuelve al núcleo de cápsula blanda para evitar que un cambio en el contenido de agua en el interior de dicho núcleo de cápsula blanda afecte el régimen de disolución de la segunda capa de recubrimiento que contiene rosuvastatina y aumente los materiales relacio-
25 nados. Cuando la rosuvastatina está recubierta directamente sobre el núcleo de cápsula blanda que contiene éster de ácido graso omega-3, entonces, el contenido de agua de dicha

cápsula puede afectar al contenido de rosuvastatina, reducir su régimen de disolución y aumentar sus materiales relacionados. Sin embargo, en la presente invención, se emplea a la primera capa de recubrimiento que contiene un material de recubrimiento hidrofóbico, entre el núcleo de cápsula blanda que contiene al éster de ácido graso omega-3 y a la capa de recubrimiento que contiene rosuvastatina, reduciendo el efecto del contenido de agua así como otros riesgos potenciales.

Ejemplos de material de recubrimiento hidrofóbico pueden incluir acetato de celulosa, acetato polivinílico, etil celulosa y copolímeros de ácido (met)acrílico o sea Eudragit®, preferiblemente etil celulosa. La cantidad del material de recubrimiento hidrofóbico utilizado, basada en la cantidad total de la primera capa de recubrimiento, puede ser 15% a 75% en peso, preferiblemente 16% a 75% en peso, más preferiblemente 16% a 72% en peso. Si la cantidad de material de recubrimiento hidrofóbico utilizado es inferior a 15% en peso, se hace mayor el cambio del contenido de agua, causando deterioro de la estabilidad bajo almacenamiento mediante la reducción del contenido de rosuvastatina y régimen de disolución, así como también aumentando los materiales relacionados.

La primera capa de recubrimiento puede comprender materiales convencionales de recubrimiento tales como hidroxipropil metil celulosa (HPMC) e hidroxipropil celulosa (HPC), las cuales se utilizan generalmente en el campo farmacéutico.

Además, la primera capa de recubrimiento puede comprender además otros aditivos farmacéuticamente aceptables tales como desintegradores, diluyentes, estabilizadores, aglutinantes y modificadores de deslizamiento hasta el grado en que
5 no afecten perjudicialmente el régimen de desintegración de la cápsula.

Se puede preparar la primera capa de recubrimiento disolviendo o dispersando al material de recubrimiento hidrofóbico en agua, etanol o una mezcla de los mismos, preferi-
10 blemente en el solvente mezclado, para obtener una solución de recubrimiento y aplicando luego dicha solución sobre la superficie del núcleo de cápsula blanda.

La primera capa de recubrimiento puede ser aplicada sobre el núcleo de cápsula blanda en una cantidad de 2 partes
15 en peso o más, preferiblemente 4 a 10 partes en peso, basado en 100 partes en peso del núcleo de cápsula blanda.

(c) Segunda Capa de Recubrimiento

En la composición de complejo oral de la presente invención, la segunda capa de recubrimiento comprende los ingredientes de: (i) rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como el segundo ingrediente farmacéu-
20 tico activo y (ii) PVA, copolímero de injerto PVA-PEG o una mezcla de los mismos, como un material de recubrimiento que
25 permite la liberación rápida de rosuvastatina cuando se disuelve y evita también la liberación demorada de rosuvastatina una vez que ha sido almacenada.

Se puede preparar la segunda capa de recubrimiento disolviendo o dispersando a dichos ingredientes (i) y (ii) en agua, etanol o una mezcla de los mismos, preferiblemente en el solvente mezclado, para obtener una solución de recubrimiento, seguido por la aplicación de la misma sobre la superficie de la primera capa de recubrimiento.

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

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

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

La presente invención proporciona también un método para preparar a la composición de complejo oral de la presente invención, el cual comprende las etapas de: (1) preparar un núcleo de cápsula blanda que contiene a los ésteres de ácido graso omega-3; (2) formar una primera capa de recubrimiento que envuelve al núcleo de cápsula blanda y comprende un material de recubrimiento hidrofóbico; y (3) formar una segun-

da capa de recubrimiento sobre la primera capa de recubrimiento, la cual contiene a los ingredientes (i) rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (ii) PVA, copolímero de injerto PVA-PEG o una mezcla de los mismos.

Específicamente, el método para preparar la composición de complejo oral de la presente invención puede comprender las siguientes etapas: (1) preparar un núcleo de cápsula blanda que contiene ésteres de ácido graso omega-3, en una forma convencional para fabricar cápsulas blandas; (2) formar a la primera capa de recubrimiento que envuelve al núcleo de cápsula blanda, mediante la disolución de un material de recubrimiento hidrofóbico en un solvente apropiado para recubrimiento de barrera, por ejemplo, en una mezcla de etanol y agua; aplicar la solución de recubrimiento sobre el núcleo de cápsula blanda y secar luego a la solución y (3) formar una segunda capa de recubrimiento sobre la primera capa de recubrimiento mediante la disolución de los ingredientes (i) y (ii) con estabilizadores alcalinos y/u otros aditivos farmacéuticamente aceptables en un solvente apropiado, por ejemplo, en una mezcla de etanol y agua; aplicar la solución de recubrimiento sobre la superficie de la primera capa de recubrimiento y luego secar a la solución.

La composición compleja de la presente invención puede ser preparada en forma de cápsula y puede ser administrada por vía oral.

La composición de complejo oral de la presente invención

puede un régimen de liberación de rosuvastatina o su sal farmacéuticamente aceptable, de 80% o más en amortiguador citrato 0,05M en 30 minutos, preferiblemente en 10 minutos; y sin liberación demorada después de almacenamiento durante 6
5 meses a 40°C bajo humedad relativa de 75%. Los resultados de prueba anteriores indican buen régimen de disolución y estabilidad bajo almacenamiento y, por lo tanto, es posible el uso en formas compuestas.

La composición de complejo oral de la presente invención
10 ción contiene tanto ésteres de ácido graso omega-3 como rosuvastatina, como ingredientes farmacéuticos activos, los cuales pueden aumentar el nivel de lipoproteína de alta densidad en el suero, mientras reducen los niveles tanto de lipoproteína de baja densidad y triglicéridos. Así, puede ser
15 utilizada para prevenir o tratar efectivamente hipertrigliceridemia, hipercolesteremia, enfermedades cardíacas de la arteria coronaria (CAHD), dislipidemia y niveles aumentados de colesterol de lipoproteína de baja densidad en el suero y se puede utilizar también para prevenir o tratar enfermedades
20 cardiovasculares.

EJEMPLOS

Se ofrece los siguientes Ejemplos para ilustrar las formas preferidas de la presente invención y no están destinados
25 a limitar los alcances de la misma.

Preparación del núcleo de cápsula blanda

Ejemplo Comparativo 1: La cápsula blanda contiene al éster de ácido graso omega-3

Se preparó una cápsula blanda con 1.000 mg de aceites de éster de ácido graso omega-3, mediante el uso de un método
5 convencional para la fabricación de dicha cápsula de gelatina blanda.

Ejemplo Comparativo 2: Cápsula blanda que contiene ésteres de ácido graso omega-3 y rosuvastatina

Se preparó una cápsula blanda repitiendo los procedimientos del Ejemplo Comparativo 1, excepto por el empleo de
10 una mezcla homogénea de 1.000 mg de aceites de éster de ácido graso omega-3 y 10 mg de rosuvastatina.

Primer Recubrimiento

15 Ejemplo Comparativo 3: Cápsula blanda de éster de ácido grado Omega-3 con recubrimiento de barrera convencional

De acuerdo con los ingredientes descritos en la Tabla 1, se agregó hidroxipropil metil celulosa (HPMC 2910, Shinetsu Co. Ltd., Japan), polietileno glicol (PEG 6000, Sanyo Chemical Industries, Ltd., Japan) y polivinilpirrolidona (PVP K-30, BASF SE, Germany) a una mezcla de etanol y agua y luego se
20 mezcló para obtener una solución de recubrimiento.

Se aplicó la solución de recubrimiento sobre la superficie del núcleo de cápsula blanda preparado en el Ejemplo Comparado 1 mediante el uso de un aparato de recubrimiento (SFC-
25 30, SEJONG Co., Ltd.), en el cual la temperatura del aire suministrado fue de 45°C y se ajustó la temperatura del produc-

to hasta 30°C. Se secó al producto durante 30 minutos para extraer al solvente residual a fin de obtener una cápsula blanda con un recubrimiento de barrera.

Ejemplos 1 a 7: Cápsula blanda de éster de ácido graso omega-3 con recubrimiento de barrera hidrofóbica

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

La Tabla 1 ofrece un resumen de las composiciones de cápsula blanda y recubrimientos de barrera.

Tabla 1

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

SEGUNDO RECUBRIMIENTO

Ejemplos Comparados 4 a 6: Cápsula blanda de éster de
5 ácido graso Omega-3 con recubrimiento de rosuvastatina

Se agregó la sal de calcio de rosuvastatina, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC 2910, Shinetsu Co., Ltd., Japan), polietileno glicol (PEG 6000, Sanyo Chemical Industries, Ltd., Japan) y PVA (Kurary Co., Ltd., Japan) a una mezcla de etanol
10 y agua, después de lo cual se mezcló para obtener una solución de recubrimiento.

Se aplicó la solución de recubrimiento sobre la superficie de las cápsulas blandas de éster del ácido graso omega-3 obtenidas en los Ejemplos Comparativos 1, 3 y Ejemplo 5, respectivamente, mediante el uso de un aparato de recubrimiento (SFC-3, SEJONG Co., Ltd.), en el cual la temperatura del aire alimentado fue de 45°C y se ajustó la temperatura del producto hasta 30°C. Se secó a los productos durante 30 minutos para extraer al solvente residual a fin de obtener composi-
15 ciones complejas.
20

Ejemplos 8 a 12: Cápsula blanda de éster del ácido graso Omega-3 con recubrimiento de rosuvastatina

Se agregó rosuvastatina calcio, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC 2910, Shinetsu Co., Ltd., Japan) y polietileno
25 glicol (PEG 6000, Sanyo Chemical Industries, Ltd., Japan) a una mezcla de etanol y agua. Además, se agregó PVA (Kurary Co., Ltd., Japan) o copolímero de injerto PVA-PEG (Kollicoat IR, BASF SE, Germany) y se mezcló para obtener una solución

de recubrimiento.

Se aplicó la solución de recubrimiento sobre la superficie de la cápsula blanda del éster del ácido graso omega-3, obtenida en el Ejemplo 5 mediante el uso de un aparato de recubrimiento (SFC-3, SEJONG Co., Ltd.), en el cual la temperatura del aire suministrado fue de 45°C y se ajustó la temperatura del producto hasta 30°C. Se secó a los productos durante 30 minutos para extraer al solvente residual a fin de obtener las composiciones complejas.

Se resume en la Tabla 2 a las composiciones de la segunda capa de recubrimiento.

Tabla 2

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

EVALUACION

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

5 Se realizó una prueba de desintegración sobre la cápsula blanda preparada en el Ejemplo Comparativo 1, la cápsula blanda con el recubrimiento de barrera preparado en el Ejemplo Comparativo 3 y las cápsulas blandas con recubrimiento hidrofóbico preparadas en los Ejemplos 1 a 7, de acuerdo con
10 el método descrito en el método de prueba general de la Farmacopea Coreana. Se ilustran los resultados en las Figs. 1 y 2.

Tal como se ilustra en las Figs. 1 y 2, la cápsula blanda preparada en los Ejemplos Comparados 1 y 3 presentaron re-
15 sultados satisfactorios en el tiempo de desintegración de menos de 20 minutos de acuerdo con las normas de la Farmacopea Coreana.

Se obtuvo también resultados satisfactorios con las cápsulas blandas preparadas en los Ejemplos 1 a 7. Sin embargo,
20 la cápsula blanda preparada en el Ejemplo 7 mostró una demora en el tiempo de desintegración debido al excipiente hidrofóbico agregado, o sea etil celulosa, en una cantidad superior a 75% en peso para prevenir un cambio en el contenido de agua.

Por lo tanto, se puede encontrar que la cantidad preferible del material de recubrimiento hidrofóbico en la primera
25 capa de recubrimiento es 75% en peso o menos, más preferiblemente 72% en peso o menos, basado en el peso de la primera

capa de recubrimiento, para satisfacer las normas de la prueba de desintegración.

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

5 Se secó a las cápsulas preparadas en los Ejemplos Comparativos 1 y 3 y los Ejemplos 1 a 7, durante 6 días a 30% de humedad relativa, y se midió el contenido de agua del recubrimiento de cápsula de gelatina. Se observó el cambio en el contenido de agua mediante la medición de la pérdida de peso
10 por secado, de acuerdo con el método descrito en el método de prueba general de la Farmacopea Coreana, en el cual se realizó la medición a 90 °C en un estado de equilibrio en el cual ya no cambia el peso de la muestra y, luego, se registró los resultados como los contenidos iniciales de agua.

15 Se probó también a las muestras con respecto al efecto de prevención de la penetración de agua, mediante la repetición del método de medición después de 24 horas de exposición a 25 °C/60% de humedad relativa: se registró los resultados como el contenido final de agua y se presentan en la Figura
20 3.

Tal como se ilustra en la Fig. 3, las cápsulas blandas sin recubrimiento y con recubrimiento de barrera convencional, tal como se las preparó en el Ejemplo Comparado 1 y 3, respectivamente, presentaron un cambio relativamente grande en
25 el contenido de agua, o sea 6% o más, en comparación con el contenido inicial de agua.

Sin embargo, las cápsulas blandas con recubrimiento

hidrofóbico conteniendo etil celulosa, preparadas en los Ejemplos 1 a 7, dieron como resultado un leve cambio en el contenido de agua. En particular, las cápsulas blandas con recubrimiento hidrofóbico conteniendo etil celulosa en una
5 cantidad de 16% o más, dieron como resultado solamente 3% de cambio o menos en el contenido de agua, lo cual demuestra que el empleo de etil celulosa mejora significativamente la estabilidad de la composición al reducir la absorción de agua en 50% o más, en comparación con recubrimientos que no contienen
10 etil celulosa. Además, se puede encontrar que la cantidad preferible del material de recubrimiento hidrofóbico utilizado en la primera capa de recubrimiento es 15% a 75% en peso, más preferiblemente 16% a 75% en peso, más preferiblemente 16% a 72% en peso, basado en el peso de la primera capa de
15 recubrimiento.

Prueba 3: Régimen de disolución de rosuvastatina

Se realizó una prueba de disolución de rosuvastatina sobre Crestor® (AstraZeneca plc, UK) como un medicamento de control y las composiciones complejas preparadas en los Ejemplos Comparativos 2, 4 a 6 y los Ejemplos 8 a 12.
20

Se realizó la prueba, basada en el método de paleta de acuerdo con la Farmacopea Coreana, a 50 rpm mediante el uso del medio de disolución de 900 mL de amortiguador de ácido cítrico 0,05 M y se recogió a los medios después de 10 minutos y luego se midió los índices iniciales de disolución. Del mismo modo, se almacenó las muestras en botellas selladas de HDPE durante seis meses bajo condiciones de almacenamiento
25

acelerado (40 °C/75% de humedad relativa) y se midió sus índices de disolución. Los resultados están contenidos en la Fig. 4.

5 Tal como se ilustra en la Fig. 4, la composición compleja preparada en el Ejemplo Comparado 2 presentó un deficiente índice de disolución de rosuvastatina con respecto a la medición inicial. Las composiciones complejas preparadas en los Ejemplos Comparados 4 y 5 tuvieron índices iniciales de disolución de 80% o más, pero se deterioran después de seis meses
10 de almacenamiento acelerado. Del mismo modo, la composición compleja preparada en el Ejemplo Comparado 6, que no contenía PVA o copolímero de injerto PVA-PEG, tuvo un deficiente índice de disolución en comparación con las composiciones complejas de los Ejemplos 8 a 12.

15 Por otra parte, las composiciones complejas preparadas en los Ejemplos 8 a 12, en las cuales la primera capa de recubrimiento contiene material de recubrimiento hidrofóbico, o sea etil celulosa, en una cantidad de 16% a 72% en peso, y la segunda capa de recubrimiento contiene PVA o copolímero de
20 injerto PVA-PEG con rosuvastatina, tuvieron índices iniciales de disolución de 80% o más. Del mismo modo, las composiciones complejas presentaron poca o ninguna liberación demorada inclusive después de 6 meses de almacenamiento acelerado, presentando índices de disolución farmacéuticamente aceptables.
25 Por lo tanto, se puede observar en los resultados que la composición compleja de la presente invención tiene eficacia *in vivo*.

Si bien se ha descrito a la invención con respecto a las formas específicas anteriores, se reconocerá los expertos en el arte pueden realizar varias modificaciones y cambios en la invención, los cuales caen dentro de los alcances de la invención tal como se define en las reivindicaciones finales.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de complejo oral que comprende:
 - (a) un núcleo de cápsula blanda que contiene ésteres de ácido graso omega-3;
 - (b) una primera capa de recubrimiento que envuelve al núcleo de cápsula blanda y comprende material de recubrimiento hidrofóbico; y
 - (c) una segunda capa de recubrimiento depositada sobre la primera capa de recubrimiento y la cual contiene:
 - (i) rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
 - (ii) alcohol polivinílico, copolímero de injerto alcohol polivinílico-polietileno glicol o una mezcla de los mismos.
2. La composición de complejo oral, de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual los ésteres de ácido graso omega-3 comprenden ésteres etílicos de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico en una cantidad de 80% en peso o más.
3. La composición compleja oral, de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual los ésteres de ácido graso omega-3 están presentes en una cantidad que varía desde 100 mg hasta 2.000 mg.
4. La composición compleja oral, de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el material de recubrimiento hidrofóbico está seleccionado a partir del grupo que

consiste de acetato de celulosa, acetato polivinílico, etil celulosa, copolímeros de ácido (met)acrílico y una mezcla de los mismos.

5. La composición compleja oral, de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el material de recubrimiento hidrofóbico está presente en una cantidad que varía desde 15% hasta 75% en peso basado en la cantidad total de la primera capa de recubrimiento.
6. La composición compleja oral, de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual rosuvastatina o su sal farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad que varía desde 1 mg hasta 50 mg.
7. La composición compleja oral, de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el alcohol polivinílico, copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietileno está presente en una cantidad que varía desde 25% hasta 85% en peso basado en la cantidad total de la segunda capa de recubrimiento.
8. La composición compleja oral, de acuerdo con la reivindicación 1, la cual un índice de liberación de rosuvastatina o su sal farmacéuticamente aceptable de 80% o más en amortiguador citrato 0,05 M en 10 minutos.
9. Un método para preparar a la composición de complejo oral de la reivindicación 1, el cual comprende las etapas de:
 - (1) preparar un núcleo de cápsula blanda que contiene ésteres de ácido graso omega-3;

- (2) formar una primera capa de recubrimiento que envuelve al núcleo de cápsula blanda y contiene un material de recubrimiento hidrofóbico; y
- (3) formar una segunda capa de recubrimiento sobre la primera capa de recubrimiento, la cual contiene:
 - (i) rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y
 - (ii) alcohol polivinílico, copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietileno glicol o una mezcla de los mismos.

FIG. 1

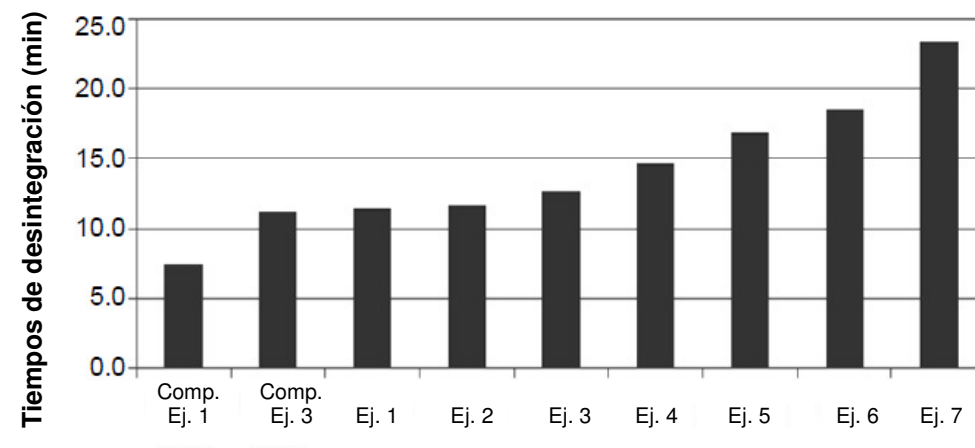


FIG. 2

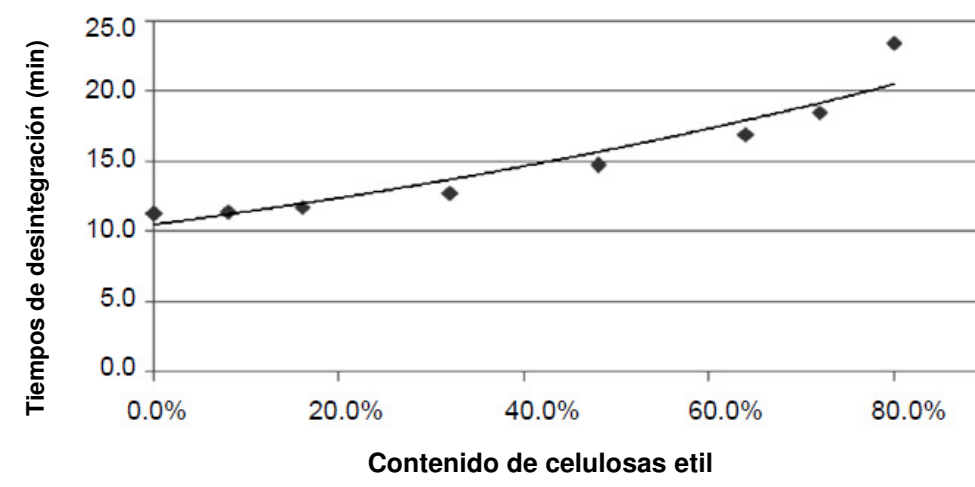


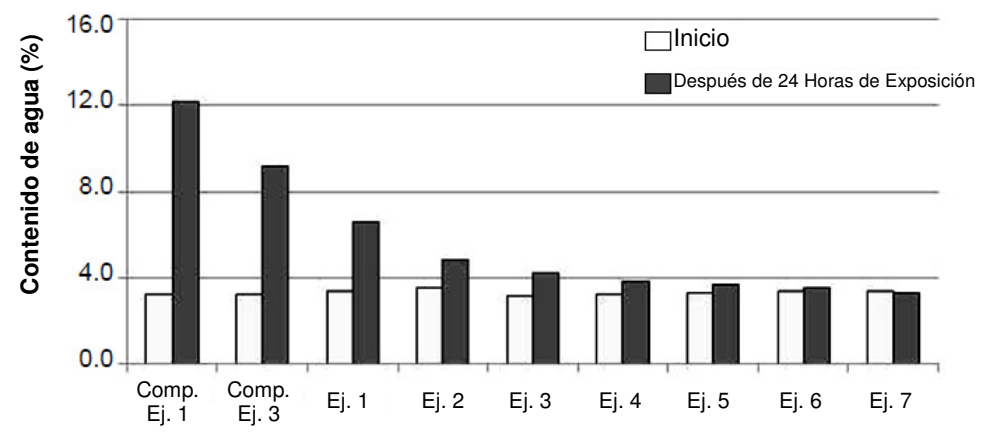
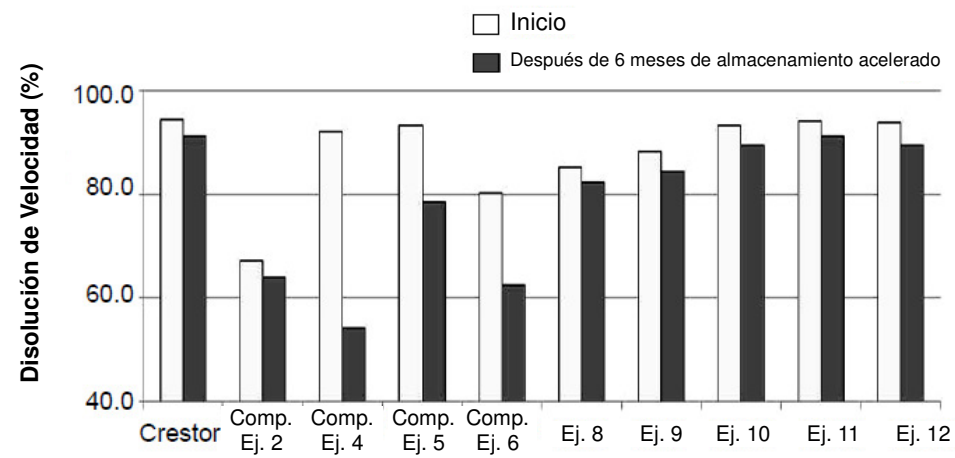
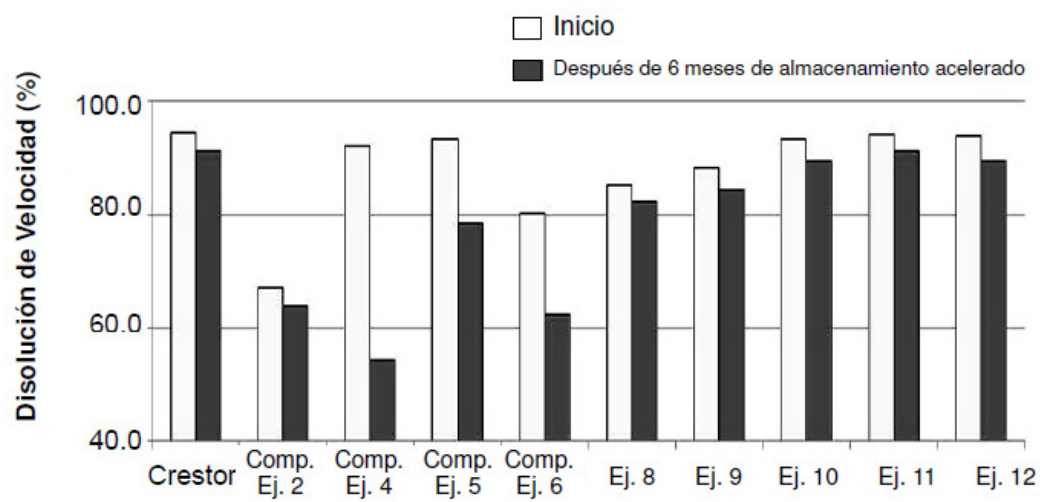
FIG. 3**FIG. 4**

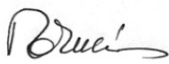
FIG. 4



	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/KR2012/002134	Fecha 23/03/2012
Publicación Internacional No.		WO 2012/128587	Fecha 27/09/2012
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPOSICION DE COMPLEJO ORAL QUE CONTIENE ESTER DE ACIDO GRASO OMEGA-3 E INHIBIDOR DE REDUCTASA HMG-COA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
HANMI PHARM CO., LTD.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		#893-5, Hajeo-ri, Paltan-myeon,	No. TELÉFONO
CIUDAD		Hwaseong-si	CORREO ELECTRÓNICO
DEPARTAMENTO/ESTADO		Gyeonggi-do 445-910	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		República de Corea	República de Corea
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1.KIM		Yong II	Coreana
2.YOON		Eun Jin	Coreana
3.IM		Ho Taek	Coreana
4.SHIN		Yoon Sub	Coreana
5.PARK		Jae Hyun	Coreana
6.WOO		Jong Soo	Coreana
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1.República de Corea	Gyeonggi-do 442-150	Suwon-si	Jinheung Apt. 147-2201, Hwaseo-dong, Paldal-gu
2.República de Corea	Gyeonggi-do 440-710	Suwon-si	Cheoncheon Prugio Apt. 101-902, Cheoncheon-dong, Jangan-gu
3.República de Corea	Gyeonggi-do 446-557	Yongin-si	Samsung Raemian 1-cha Apt. 117-1204, Mabuk-dong, Giheung-gu,
4.República de Corea	Gyeonggi-do 440-723	Suwon-si	Samsung Raemian Apt. 109-1304, Cheoncheon-dong, Jangan-gu
5.República de Corea	Gyeonggi-do 443-470	Suwon-si	Dongsin Apt. 311-404, Cheongmyeongmaeul, Youngtong-dong, Youngtong-gu,
6.República de Corea	Gyeonggi-do 440-710	Suwon-si	Cheoncheon Prugio Apt. 120-2303, Cheoncheon-dong, Jangan-gu
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
RUBIO CAMACHO		HUMBERTO	C.C .17'192.062 T.P .50.007
DIRECCIÓN		Carrera 7 # 74-64 Oficina 506	No. TELÉFONO 3132408
CIUDAD		Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO mail@rubiolawyers.com
PAÍS		Colombia	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA (AAAA/MM/DD)
República de Corea		KR	10-2011-0025940 23/03/2011
República de Corea		KR	10-2011-0041168 29/04/2011

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-104724	Fecha 16/10/2013
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
			
FIRMA		HUMBERTO RUBIO CAMACHO	
17'192.062		50.007 C.S.J.	
DOCUMENTACIÓN DE IDENTIFICACIÓN		TARJETA PROFESIONAL	
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 22		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 9		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 2		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☒ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☒ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

Resumen

Una composición de complejo oral que contiene éster de ácido graso omega-3 e inhibidor de la reductasa HMG-CoA puede aumentar en forma efectiva el nivel de lipoproteína de alta densidad y los niveles de triglicéridos, pudiendo ser utilizada para tratar hiperlipidemia, debido a su buen régimen de disolución del medicamento y estabilidad bajo almacenamiento, sin presentar comportamiento de liberación demorada inclusive después de 6 meses de almacenamiento acelerado.