

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 807 498**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)
A61K 47/44 (2007.01)
A61K 31/22 (2006.01)
A61K 31/366 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2011 PCT/CA2011/000650**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2011 WO11150505**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2011 E 11789014 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 2575787**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas de estatinas y ácidos grasos omega-3 para encapsulación**

30 Prioridad:

03.06.2010 CA 2706270

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

23.02.2021

73 Titular/es:

**CATALENT ONTARIO LIMITED (100.0%)
2125 Ambassador Drive
Windsor, ON N9C 3R5, CA**

72 Inventor/es:

**DRAPER, PETER;
DRAPER, JAMES y
OKUTAN, BETH**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 807 498 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones farmacéuticas de estatinas y ácidos grasos omega-3 para encapsulación

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere generalmente a formas de dosificación de gelatina blanda para administración oral que comprenden múltiples fases. Más particularmente, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas en forma de dosis unitarias que comprenden cápsulas de gelatina blanda que contienen una fase aceitosa y al menos un inhibidor de HMG-CoA reductasa en forma sólida dentro de la fase aceitosa.

Antecedentes de la invención

Las estatinas son una clase de medicamentos para tratamiento de hipercolesterolemia e hiperlipidemia, que son factores de riesgo conocidos para arterosclerosis y enfermedad coronaria. Se conoce bien que las estatinas inhiben la enzima la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa que forma el colesterol en el hígado. Se ha demostrado que la administración de estatinas o inhibidores de HMG-CoA reductasa reduce los niveles de colesterol.

Las estatinas pueden encontrarse en forma ácida o en forma de lactona. En general se sabe que las estatinas se vuelven inestables cuando se exponen al calor, humedad, pH bajo y luz. Por ejemplo, las estatinas son susceptibles a la interconversión entre sus formas de hidroxiaácido y lactona en un ambiente ácido. Las formas ácidas también pueden convertirse en formas de lactona a través de hidrólisis.

Se conoce bien que una forma puede proporcionar una mejor inhibición de la biosíntesis de colesterol que la otra. Por tanto, la interconversión de compuestos de estatina entre las formas de hidroxiaácido y lactona es indeseable. Debido a la inestabilidad de las estatinas, es deseable proporcionar formulaciones estables de estatinas para evitar degradación o interconversión. Las composiciones de comprimidos de compuestos de estatinas abordan problemas de estabilidad incorporando excipientes anhidros y alcalinos. Además, los comprimidos de estatinas están normalmente revestidos con película con un derivado de celulosa o un revestimiento similar para proporcionar una barrera contra la humedad.

Los compuestos de estatina disponibles comercialmente están en forma de dosificación de comprimidos e incluyen LIPITOR™ o TORVAST™ (atorvastatina de calcio) vendido por Pfizer, LESCOL™ o LESCOL XL™ (fluvastatina sódica) vendido por Novartis, MEVACOR™, ALTOCOR™ o ALTOPREV™ (lovastatina) vendido por Merck, LIVALO™ o PITAVA™ (pitavastatina) vendido por Kowa, PRAVACHOL™, SELEKTINE™ o LIPOSTAT™ (pravastatina sódica) vendido por Bristol Myers Squibb, CRESTOR™ (rosuvastatina de calcio) vendido por AstraZeneca, y ZOCOR™ o LIPEX™ (simvastatina) vendido por Merck. Ejemplos de formas de dosificación de comprimidos establecidas que contienen compuestos de estatina con principio activo adicional incluyen VYORTIN™ (simvastatina y exetimiba) vendido por Merck, ADVICOR™ (lovastatina y niacina) vendido por Merck, CADUET™ (atorvastatina de calcio y besilato de amlodipina) vendido por Pfizer, y SIMCOR™ (simvastatina y niacina) vendido por Merck.

La incorporación de compuestos de estatina en formulaciones de gelatina blanda tiene desafíos adicionales. Los compuestos de estatina formulados en una formulación de relleno líquido son altamente susceptibles a interconversión debido a la humedad y pH. Los compuestos de estatinas también son incompatibles con los ingredientes de relleno de gelatina blanda más comunes y los ingredientes de la cubierta. Por tanto, debido a problemas de estabilidad e incompatibilidad, los compuestos de estatina no son adecuados para la formulación en formas de dosificación de gelatina blanda.

Los ácidos grasos omega-3 se conocen bien por ayudar a reducir los factores de riesgo de enfermedad cardíaca, incluyendo colesterol alto y presión arterial alta. Los ácidos grasos omega-3 a menudo se administran como parte de un tratamiento estándar para pacientes con colesterol alto. Los ácidos grasos omega-3 se formulan normalmente en formas de dosificación de cápsulas de gelatina blanda.

Un régimen farmacológico común para el colesterol alto incluye la administración combinada de estatinas y un aceite omega-3 de alta potencia, tal como Lovaza™ de GlaxoSmithKline. Las estatinas y los aceites omega-3 se administran como formas de dosificación únicas separadas.

La capacidad de incorporar una estatina y aceite omega-3 en una sola forma de dosificación ofrece varias ventajas. Las ventajas incluyen el suministro conveniente de múltiples medicamentos, evitar posibles errores por parte del usuario si se toman muchos medicamentos en un solo día, mayor cumplimiento del usuario, posible efecto sinérgico y posible suministro controlado.

Se han hecho intentos para combinar una estatina y un aceite omega-3 en una sola forma de dosificación. En la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2007/0212411 de Fawzy, se describen cápsulas de

gelatina blanda revestidas. En particular, los aceites omega-3 están contenidos dentro de cápsulas de gelatina blanda. Las cápsulas pueden revestirse con un revestimiento que comprende una estatina mezclada con un material de revestimiento. Como las estatinas deben mezclarse con un material de revestimiento y luego rociarse sobre la cápsula para formar un revestimiento, las características farmacéuticas establecidas, perfil de liberación de principio activo, biodisponibilidad y rendimiento clínico de las estatinas no se conservan. Además, en Fawzy, se requieren pasos de procesamiento complicados para obtener la estatina y el aceite omega-3 en una sola forma de dosificación.

El documento EP 1 803 440 A1 describe una composición farmacéutica que se compone de una suspensión que comprende un aceite con un alto contenido de ésteres de alquilo de ácido graso poliinsaturado (PUFA) y microcápsulas que comprenden al menos un polímero y una estatina. Dicha suspensión de microcápsulas se puede encapsular mediante cápsulas de gelatina blanda para administración oral.

El documento WO 2004/066925 A2 describe una dispersión de cristales o gránulos de sustancia activa en un vehículo lipofílico, en donde dichos cristales o gránulos están revestidos por un revestimiento para enmascarar el sabor. Dicha dispersión puede encapsularse mediante cápsulas blandas masticables.

El documento WO 2004/000731 A2 describe una composición farmacéutica para la administración oral de ácidos grasos omega-poliénicos y uno o más principios activos incompatibles con los mismos que comprende una cápsula que contiene uno o más ácidos grasos omega-poliénicos mezclados, y un revestimiento de película que comprende uno o más de dichos activos principios incompatibles con los mismos y uno o más agentes filmógenos adecuados. Dichos uno o más principios activos pueden seleccionarse de estatinas.

El documento WO 95/00125 describe una preparación de cápsula de gelatina que comprende llenar una cápsula de gelatina blanda con una mezcla de partículas que contiene al menos un agente beneficioso en un vehículo líquido no tóxico que puede contener un agente beneficioso en donde las partículas se llenan menos que el volumen interno de la cápsula que la mezcla líquido/partícula llena el volumen interno total de la cápsula. Dicho agente beneficioso puede ser un agente nutricional, tal como vitaminas o un medicamento, y dicho vehículo líquido puede ser un aceite vegetal.

Existe la necesidad de formas de dosificación de gelatina blanda que contengan un compuesto de estatina en forma de dosificación sólida y una fase de llenado de aceite omega-3 que mantenga la estabilidad química de cada fase y evite cualquier reacción química entre las múltiples fases. Es deseable incorporar formas de dosificación sólidas preformadas para retener las características farmacéuticas establecidas de la forma de dosificación sólida preformada en combinación con una fase líquida, tal como estabilidad física y química, perfil de liberación de principio activo de la forma de dosificación sólida, biodisponibilidad y rendimiento clínico.

Sumario de la invención

De acuerdo con la invención, se proporciona una cápsula de gelatina blanda de múltiples fases para administración oral, comprendiendo la cápsula de gelatina blanda: una forma de dosificación unitaria sólida preformada, que comprende un compuesto de estatina, en donde la forma de dosificación unitaria sólida preformada es un comprimido que tiene al menos un revestimiento; y al menos una fase de llenado líquida que comprende ácidos grasos omega-3; en donde la forma de dosificación unitaria sólida preformada y la al menos una fase de llenado líquida se introducen independientemente en la cápsula de gelatina blanda.

La invención proporciona además formas de dosificación de gelatina blanda que contienen una forma de dosificación sólida y una fase de llenado líquida que mantiene la estabilidad química de cada fase y evita cualquier reacción química entre las múltiples fases.

En una realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde la al menos una forma de dosificación unitaria sólida preformada es una forma de dosificación terminada de grado farmacéutico.

En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde la al menos una fase de llenado líquida comprende además al menos un principio activo adicional.

En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde el al menos un principio activo adicional en la al menos una fase de llenado líquida se selecciona del grupo que consiste en: un ingrediente farmacéutico activo, nutracéutico, suplemento nutricional, sustancia terapéutica, excipientes funcionales y combinaciones de los mismos.

En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde la al menos una fase de llenado de líquido comprende además aceites diluyentes.

En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde los aceites diluyentes comprenden aceites vegetales, aceites minerales, aceites de calidad alimentaria,

aceites farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos.

5 En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde el compuesto de estatina se selecciona del grupo que consiste en: atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde el compuesto de estatina es atorvastatina de calcio.

10 En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde el compuesto de estatina es fluvastatina sódica.

En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde el compuesto de estatina es pravastatina sódica.

15 En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde el compuesto de estatina es rosuvastatina de calcio.

20 En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde el compuesto de estatina comprende además al menos un principio activo adicional.

En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde el al menos un principio activo adicional del compuesto de estatina es un ingrediente farmacéutico activo.

25 En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde el compuesto de estatina es simvastatina y el al menos un principio activo adicional es exetimiba.

En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde el compuesto de estatina es lovastatina y el al menos un principio activo adicional es niacina.

30 En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde el compuesto de estatina es atorvastatina de calcio y el al menos un principio activo adicional es besilato de amlodipino.

35 En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde el compuesto de estatina es simvastatina y el al menos un principio activo adicional es niacina.

40 En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde el al menos un revestimiento en la al menos una forma de dosificación unitaria sólida preformada se selecciona del grupo que consiste en: revestimientos de liberación inmediata, revestimientos protectores, revestimientos entéricos o de liberación retardada, revestimiento de liberación sostenida, revestimientos de barrera, revestimientos de protección contra humedad, y combinaciones de los mismos.

45 En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde el al menos un revestimiento en la al menos una forma de dosificación unitaria sólida preformada se selecciona del grupo que consiste en: revestimiento de película, revestimiento de gelatina, y combinaciones de los mismos.

50 En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde el al menos un revestimiento en la al menos una forma de dosificación sólida preformada comprende además al menos un principio activo.

55 En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde el al menos un principio activo del al menos un revestimiento en la al menos una forma de dosificación unitaria sólida preformada se selecciona del grupo que consiste en: un ingrediente farmacéutico activo, nutracéutico, suplemento nutricional, sustancia terapéutica, excipientes funcionales y combinaciones de los mismos.

60 En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde los ácidos grasos omega-3 comprenden triglicéridos, ésteres etílicos o una formulación emulsionada de los ácidos grasos omega-3.

65 En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde los ácidos grasos omega-3 comprenden ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), o una mezcla de los mismos.

En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en

donde la cápsula de gelatina blanda tiene al menos un revestimiento.

En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde el al menos un revestimiento en la cápsula de gelatina blanda se selecciona del grupo que consiste en:

5 revestimientos de liberación inmediata, revestimientos protectores, revestimientos entéricos o de liberación retardada, revestimiento de liberación sostenida, revestimientos de barrera, y combinaciones de los mismos.

En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde el al menos un revestimiento sobre la cápsula de gelatina blanda comprende además al menos un principio

10 activo.

En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde el al menos un principio activo del al menos un revestimiento en la cápsula de gelatina blanda se selecciona del grupo que consiste en: un ingrediente farmacéutico activo, nutracéutico, suplemento nutricional, sustancia

15 terapéutica, excipientes funcionales y combinaciones de los mismos.

Breve descripción de los dibujos

FIG. 1 es una vista en perspectiva de cápsulas de gelatina blanda según la invención.

20

Descripción detallada

La presente invención proporciona una cápsula de gelatina blanda que contiene una fase sólida que comprende una

25

cápsula de gelatina blanda. Se proporciona una forma de dosificación de gelatina blanda para la administración combinada de dosis unitarias de compuestos de estatina o compuestos de estatina en combinación con otros principios activos y ácidos grasos omega-3. Las formas de dosificación unitarias establecidas de los compuestos de estatina incluyen comprimidos o cápsulas que contienen estatinas de ingrediente único o estatinas en combinación con otros principios activos.

30

Las formas de dosificación de gelatina blanda de la presente invención son capaces de administrar múltiples medicamentos o sustancias terapéuticas en una sola dosis, y proporcionan las capacidades para someter a ingeniería sistemas de suministro de medicamentos farmacéuticos que proporcionan la liberación diferencial de medicamentos o sustancias terapéuticas de cada fase. Las formas de dosificación de gelatina blanda de múltiples

35

fases de la presente invención son especialmente útiles para combinar dos o más fases para una ingestión única, donde al menos una es una fase sólida y al menos otra es una fase líquida. La incorporación de una forma de dosificación sólida preformada en una cápsula de gelatina blanda permite la retención de las características farmacéuticas establecidas de la forma de dosificación sólida.

40

La fase sólida está en forma de comprimidos preformados. La fase sólida se compone de una forma de dosificación sólida preformada. Más preferentemente, la forma de dosificación sólida preformada es una forma de dosificación farmacéutica terminada, que es una forma de dosificación adecuada para la administración a un sujeto humano o animal, cuyas características farmacéuticas son aceptables y pueden ser aprobadas previamente por las autoridades reguladoras o sujetas a evaluación por parte de las agencias reguladoras.

45

La fase sólida puede consistir en un compuesto de estatina de principio activo único o una combinación de un compuesto de estatina y otro ingrediente farmacéutico activo. Los compuestos de estatina incluyen, pero sin limitación, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

50

Los compuestos de estatina de un solo principio activo comercialmente disponibles incluyen LIPITOR™ o TORVAST™ (atorvastatina de calcio) vendido por Pfizer, LESCOL™ o LESCOL XL™ (fluvastatina sódica) vendido por Novartis, MEVACOR™, ALTOCOR™ o ALTOPREV™ (lovastatina) vendido por Merck, LIVALO™ o PITAVA™ (pitavastatina) vendido por Kowa, PRAVACHOL™, SELEKTINE™ o LIPOSTAT™ (pravastatina sódica) vendido por Bristol Myers Squibb, CRESTOR™ (rosuvastatina de calcio) vendido por AstraZeneca, ZOCOR™ y LIPEX™ (simvastatina) vendidos por Merck. Estos compuestos de estatinas disponibles comercialmente se venden como comprimidos revestidos con película.

55

La fase sólida de la presente invención puede incluir una forma de dosificación sólida que comprende una combinación de un compuesto de estatina y otro ingrediente farmacéutico activo. Por ejemplo, Los productos de combinación de estatinas disponibles comercialmente incluyen, pero sin limitación, VYORTIN™ (simvastatina y exetimiba) vendido por Merck, ADVICOR™ (lovastatina y niacina) vendido por Merck, CADUET™ (atorvastatina de calcio y besilato de amlodipina) vendido por Pfizer, y SIMCOR™ (simvastatina y niacina) vendido por Merck. Estos productos de combinación de estatinas disponibles comercialmente se venden como comprimidos revestidos con película.

60

65

La forma y el tamaño de la forma de dosificación sólida pueden variar según la invención. La forma de cápsula puede ser, pero sin limitación, redonda, ovalada, oblonga, o una forma no estándar. La forma de dosificación sólida está dimensionada para ser menor que el volumen interno total de la cápsula de gelatina blanda.

- 5 La forma de dosificación sólida está revestida con uno o más revestimientos, incluyendo, pero sin limitación, revestimientos de liberación inmediata, revestimientos protectores, revestimientos entéricos o de liberación retardada, revestimientos de liberación sostenida, revestimientos de barrera, revestimientos de protección contra humedad y combinaciones de los mismos. El uno o más revestimientos en la forma de dosificación sólida son útiles para proporcionar la liberación controlada de un principio activo en la forma de dosificación sólida, proteger la forma de dosificación sólida de las interacciones con la fase de llenado líquida, o administrar uno o más principios activos.
- 10 Preferentemente, la forma de dosificación sólida está revestida con película. El uno o más revestimientos en la forma de dosificación sólida pueden aplicarse mediante cualquier técnica de revestimiento convencional reconocida en la industria farmacéutica, incluyendo, pero sin limitación, revestimiento de plato, revestimiento de lecho fluido o revestimiento por pulverización. Opcionalmente, la forma de dosificación sólida revestida o no revestida puede
- 15 revestirse con una película de gelatina según técnicas convencionales de revestimiento bien conocidas.

Las películas de revestimiento de liberación inmediata típicas son revestimientos de película hidroalcohólica o sistemas de revestimiento de película de celulosa que se usan en diversas formas farmacéuticas sólidas de dosificación oral. Los sistemas de revestimiento típicos pueden ser acuosos, basados en alcohol o disolvente orgánico o combinaciones que contienen hidroxipropilmetilcelulosa y derivados, y poli(alcohol vinílico) y derivados.

20

Los revestimientos protectores típicos pueden incluir, pero sin limitación, antioxidantes, agentes quelantes, colores o tintes.

- 25 Los revestimientos típicos de liberación entérica o retardada de la forma de dosificación sólida pueden consistir en, pero sin limitación, uno o más de los siguientes agentes de revestimiento reconocidos: copolímeros de acrilato de metilo y ácido metacrílico, acetato succinato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (acetato succinato de hipromelosa), acetato ftalato de polivinilo (PVAP), copolímeros de metacrilato de metilo-ácido metacrílico, alginato de sodio/ácido algínico y ácido esteárico.
- 30

Los comprimidos de liberación sostenida pueden estar revestidos con película, revestimiento entérico, o matriz polimérica formulada. Los revestimientos de película de liberación sostenida pueden incluir, pero sin limitación, un material insoluble en agua tal como una cera o una sustancia similar a la cera, alcoholes grasos, goma laca, zeína, aceites vegetales hidrogenados, celulosas insolubles en agua, polímeros de ácido acrílico y/o metacrílico, y cualquier otro sólido lentamente digerible o dispersable conocido en la técnica.

35

Los revestimientos de protección contra humedad proporcionan barreras contra la humedad para medicamentos sensibles a la humedad o higroscópicos. Tales revestimientos pueden aplicarse a formas de dosificación sólidas para proteger la humedad de la forma de dosificación sólida resultante de, por ejemplo, el proceso de encapsulación de gelatina blanda que utiliza agua como coadyuvante de procesamiento y plastificante primario de gelatina o sistema de cubierta de cápsula de polímero funcional. La presente invención puede incorporar la forma de dosificación sólida revestida con un revestimiento adecuado tal como gelatina u otro polímero para mejorar las propiedades de barrera del sólido en la fase líquida. Los ejemplos de formas de dosificación que incorporan revestimientos de protección contra humedad incluyen, pero sin limitación, atorvastatina de calcio.

40

45

La fase de llenado líquida de la cápsula de gelatina blanda es lipófila y comprende uno o más aceites para transportar la forma de dosificación sólida que son compatibles con la cubierta de gelatina blanda y no interfieren ni degradan la forma de dosificación sólida. La fase de llenado de líquida lipófila puede ser un aceite terapéutico, una forma de aceite de un principio activo, un principio activo o preparación de múltiples principios activos que pueden ser soluciones, suspensiones, emulsiones, microemulsiones, sistemas autoemulsionantes y otros líquidos que serán conocidos por aquellos expertos en el campo de la formulación de cápsulas de gelatina blanda. Ejemplos de aceites útiles incluyen ácidos grasos omega-3, aceites vegetales, aceites minerales, otros aceites de calidad alimentaria y otros aceites farmacéuticamente aceptables. Los aceites vegetales pueden incluir, pero sin limitación, aceite de ricino, aceite de coco, aceite de cacahuate, aceite de grano de palma, aceite de canola, aceite de aguacate, aceite de onagra, aceite de salvado de arroz, aceite de borraja, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de palma, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de semilla de calabaza, aceite de semilla de uva, aceite de sésamo, aceite de argán y aceite de cártamo. Los aceites preferidos son los triglicéridos de ácidos grasos omega-3, ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3, o una formulación emulsionada de los ácidos grasos omega-3. Los ejemplos de ácidos grasos omega-3 incluyen ácido alfa-linolénico, ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). Los ácidos grasos omega-3 pueden ser una combinación refinada de EPA y DHA derivada de fuentes naturales tales como pescado o algas, o una forma purificada de EPA o DHA. Los aceites diluyentes pueden incluir aceites vegetales, aceites minerales, otros aceites de calidad alimentaria y otros aceites farmacéuticamente aceptables.

50

55

60

Los materiales de relleno también pueden incluir excipientes conocidos en la técnica de encapsulación de gelatina blanda, tales como dispersantes, tensioactivos, plastificantes, agentes aromatizantes, agentes opacificantes, conservantes, agentes inhibidores de fragilidad, colorantes, tintes y pigmentos, y disgregantes.

65

La formulación de relleno puede prepararse usando procedimientos establecidos empleados para la fabricación de soluciones farmacéuticas, suspensiones y semisólidos, y reconocidos por aquellos expertos en el campo de la formulación de gelatina blanda.

5 La fase líquida o el revestimiento también pueden contener uno o más principios activos. La forma de dosificación sólida puede comprender una combinación de un compuesto de estatina y otro ingrediente farmacéutico activo. La presente invención contempla el uso de cualquier principio activo conocido en la técnica. Está dentro del conocimiento de una persona experta en la técnica seleccionar una combinación particular de principios activos o medicamentos. En algunas realizaciones, los principios activos pueden incluir, pero sin limitación, los siguientes:

10 API, productos nutracéuticos, complementos nutricionales, sustancias terapéuticas, y excipientes funcionales.

Los API pueden incluir, pero sin limitación, los siguientes: analgésicos, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, agentes antiaritmicos, agentes antiasmáticos, agentes antibacterianos, agentes antiviricos, anticoagulantes, agentes antidemencia, antidepresivos, antidiabéticos, antiepilépticos, agentes antifúngicos, agentes antigota, agentes antihipertensores, antipalúdicos, agentes antimigraña, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos, inmunosupresores, agentes antiprotozoarios, antipiréticos, agentes antitiroideos, antitusivos, ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, neurolépticos, agentes neuroprotectores, beta-bloqueantes, agentes inotrópicos cardíacos, inhibidores de la adhesión celular, corticoesteroides, moduladores de la actividad de receptores de citoquinas, diuréticos, agentes antiparkinsonianos, agentes gastrointestinales, antagonistas del receptor H de histamina, inhibidores de HMG-CoA reductasa, queratolíticos, agentes reguladores de lípidos, relajantes musculares, nitratos y otros agentes antianginosos, agentes antiasmáticos no esteroideos, agentes nutricionales, analgésicos opioides, hormonas sexuales, estimulantes y agentes anti-disfunción eréctil.

25 Los nutracéuticos pueden incluir, pero sin limitación, 5-hidroxitriptófano, acetil L-carnitina, ácido alfa lipoico, alfa-cetoglutaratos, productos de abejas, clorhidrato de betaína, cartilago bovino, cafeína, miristoleato de cetilo, carbón vegetal, quitosano, colina, sulfato de condroitina, coenzima Q10, colágeno, calostro, creatina, cianocobalamina (vitamina B12), dimetilaminoetanol, ácido fumárico, sequeióxido de germanio, productos glandulares, glucosamina HCl, sulfato de glucosamina, butirato de hidroximetilo, inmunoglobulina, ácido láctico, L-carnitina, productos hepáticos, ácido málico, maltosa anhidra, manosa (d-manosa), metil sulfonil metano, fitoesteroles, ácido picolínico, piruvato, extracto de levadura roja, S-adenosilmetionina, levadura de selenio, cartilago de tiburón, teobromina, sulfato de vanadilo, y levadura.

30 Los suplementos nutricionales pueden incluir vitaminas, minerales, fibra, ácidos grasos, aminoácidos, suplementos basados en hierbas o una combinación de los mismos.

35 Las vitaminas pueden incluir, pero sin limitación, los siguientes: ácido ascórbico (vitamina C), vitaminas B, biotina, vitaminas solubles en grasas, ácido fólico, ácido hidroxicitrico, inositol, ascorbatos minerales, tocoferoles mixtos, niacina (vitamina B3), ácido orótico, ácido paraaminobenzoico, pantotenatos, ácido pantoténico (vitamina B5), clorhidrato de piridoxina (vitamina B6), riboflavina (vitamina B2), vitaminas sintéticas, tiamina (vitamina B1), tocotrienoles, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina F, vitamina K, aceites vitamínicos y vitaminas solubles en aceite.

40 Los suplementos herbales pueden incluir, pero sin limitación, los siguientes: árnica, arándano, cimicifuga, garra de gato, camomila, equinácea, aceite de onagra, fenogreco, semillas de lino, matricaria, ajo, raíz de jengibre, ginko biloba, ginseng, vara de oro, espino, kava-kava, regaliz, cardo de leche, psyllium, rauwolfia, senna, soja, hierba de San Juan, palma enana americana, cúrcuma, valeriana.

45 Los minerales pueden incluir, pero sin limitación, los siguientes: boro, calcio, minerales quelados, cloruro, cromo, minerales revestidos, cobalto, cobre, dolomita, yodo, hierro, magnesio, manganeso, premezclas minerales, productos minerales, molibdeno, fósforo, potasio, selenio, sodio, vanadio, ácido málico, piruvato, cinc y otros minerales.

50 Los suplementos nutricionales preferidos incluyen, pero sin limitación, los siguientes: vitaminas B y complejo de vitamina B, beta-caroteno, calcio, colágeno, Co-Q-10, arándano rojo, equinácea, aceite de semilla de lino, ácido fólico, ajo, jengibre, ginseng, glucosamina, condroitina, té verde, hierro, lecitina, luteína, licopeno, magnesio, melatonina, cardo de leche, niacina, aceites Omega-3, potasio, probióticos, palma enana americana, selenio, hierba de San Juan, tocoferoles, valeriana, vitamina A, vitamina B12, vitamina C, vitamina D, vitamina E, cinc y combinaciones de los mismos. Las combinaciones de suplementos nutricionales preferidas incluyen: Co-Q-10 y aceites Omega-3; equinácea, ajo y jengibre; glucosamina y condroitina; vitamina D y calcio; vitamina D, calcio y magnesio; vitamina D, calcio, magnesio y cinc; y vitamina E y otros tocoferoles.

55 La forma y el tamaño de las cápsulas de gelatina blanda pueden variar según la invención. La forma de cápsula puede ser, pero sin limitación, redonda, ovalada, oblonga, o una forma no estándar. Las formas y tamaños de forma de dosificación de gelatina blanda típicos pueden ser, pero sin limitación, los que se muestran en la Tabla 1. La invención proporciona la capacidad de incorporar en la cápsula de gelatina blanda una amplia gama de

componentes de dosificación sólidos (forma y forma) para fabricar una variedad infinita de formas y tamaños de cápsulas de gelatina blanda.

Tabla 1 - Formas y tamaños nominales de cápsulas de gelatina blanda

Tamaño nominal	Forma oblonga		Forma ovalada	
	Volumen mínimo/ml	Volumen Máximo/ml	Volumen mínimo/ml	Volumen Máximo/ml
1	0,03	0,08	0,03	0,06
2	0,08	0,14	0,06	0,09
3	0,14	0,20	0,11	0,17
4	0,20	0,30	0,15	0,22
5	0,26	0,37	0,23	0,30
6	0,32	0,46	0,26	0,38
8	0,43	0,63	0,33	0,48
10	0,53	0,76	0,42	0,60
12	0,64	0,93	0,50	0,73
14	0,75	1,06	0,60	0,85
16	0,85	1,23	0,70	1,00
18	0,96	1,40	0,76	1,10
20	1,10	1,55	0,85	1,20
22	1,20	1,70	0,95	1,35
24	1,30	1,85	1,05	1,46
26	1,40	2,00	1,13	1,60
28	1,50	2,15	1,23	1,70
30	1,65	2,30	1,30	1,85

5 La cubierta de la cápsula de gelatina blanda puede formarse a partir de gelatina plastificada u otros materiales poliméricos funcionales que se usan normalmente para encapsulación de líquidos, fluidos, pastas u otros materiales de relleno.

10 La cubierta externa de la cápsula de gelatina blanda puede revestirse con uno o más revestimientos, incluyendo, pero sin limitación, revestimientos de liberación inmediata, revestimientos protectores, revestimientos entéricos o de liberación retardada, revestimientos de liberación sostenida, revestimientos de barrera, y combinaciones de los mismos. El uno o más revestimientos en la cubierta externa de la cápsula de gelatina blanda pueden ser útiles para proporcionar una liberación controlada de la cápsula de gelatina blanda, proteger la cubierta de gelatina blanda de la degradación, o suministrar uno o más principios activos que pueden ser iguales o diferentes a los de la fase líquida y la forma de dosificación sólida. Como alternativa, se pueden incorporar aditivos tales como pectina o polímeros sintéticos en la cubierta de la cápsula de gelatina blanda para retrasar la disolución en la ingestión. Tales revestimientos o aditivos para la fase de cubierta de gelatina blanda están bien descritos en la literatura y conocidos por los expertos en el campo. La capa externa de uno o más revestimientos de la cápsula de gelatina blanda puede aplicarse mediante cualquier técnica convencional, incluyendo, pero sin limitación, revestimiento de plato, revestimiento de lecho fluido o revestimiento por pulverización.

25 Las cápsulas de gelatina blanda de la presente invención pueden prepararse según los siguientes métodos. Se puede utilizar un aparato tal como se describe en la Solicitud de Patente Canadiense n.º 2.706.272 para fabricar la cápsula de gelatina blanda de la presente invención.

30 Se puede preparar una realización de la presente invención proporcionando una comprimido revestido con película preformada que comprende un compuesto de estatina o un compuesto de estatina en combinación con al menos un principio activo. Luego se proporciona una primera parte de cubierta de cápsula de gelatina blanda. El comprimido revestido con película preformada se introduce en la primera parte de la cubierta de la cápsula de gelatina blanda. Se proporciona una segunda parte de cubierta de cápsula de gelatina blanda. La primera y segunda partes de la cubierta de la cápsula de gelatina blanda se mueven juntas en un extremo para formar una cavidad. Al menos una fase líquida se introduce en la cavidad. Luego, la primera y la segunda partes de cubierta de cápsula de gelatina blanda se sellan para formar la cápsula de gelatina blanda de la presente invención.

35 Se pueden introducir fases líquidas individuales o múltiples en la cápsula por medio de un diseño de cuña individual, doble o múltiple que facilita el llenado de cápsulas *in situ* de múltiples fases.

40 La fase de llenado líquida puede incluir diferentes fases líquidas que se superponen en capas en la cápsula de gelatina blanda. Cada fase en capas puede incorporar un principio activo o múltiples principios activos.

La Figura 1 ilustra cápsulas de gelatina blanda 140 de la presente invención que contienen una comprimido redondo sólido 130. También se muestra una comprimido redondo sólido preformado para comparación.

Las cápsulas de gelatina blanda que contienen fases sólidas y líquidas según la invención proporcionan una serie de beneficios significativos para la administración de principios activos.

5 La forma de dosificación de gelatina blanda de múltiples fases de la presente invención se puede usar para administrar dos o más principios activos que de otro modo interactuarían entre sí. Uno o más principios activos se disuelven en la fase de llenado líquida y el otro principio activo en la forma de dosificación sólida.

10 Otro uso de la presente invención es proporcionar un control eficaz de la liberación de API individuales o múltiples introducidos en la forma de dosificación sólida y la fase líquida. La fase líquida proporciona la capacidad de liberación inmediata del API en la fase líquida en virtud de una formulación de solución, pre-dispersa o autoemulsionante. La fase sólida puede revestirse para proporcionar la liberación retardada del API en la fase sólida.

15 Cuando se prescriben dos o más cápsulas o comprimidos, su combinación en una forma de dosificación proporciona beneficios para el paciente y ventajas de administración de conveniencia y costos.

20 La presente invención puede ser útil como una pastilla múltiple. Una pastilla múltiple es una medicación que contiene una combinación de principios activos, reduciendo la cantidad de comprimidos o cápsulas que deben tomarse. Las medicaciones combinadas en forma de pastillas múltiples son útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y diabetes.

25 La presente invención puede reducir problemas, tales como tiempo y gastos, asociados con la combinación de dos o más API en una forma de dosificación. Las nuevas combinaciones en una forma de dosificación requieren el desarrollo de nuevas formulaciones y requieren estudios farmacéuticos y clínicos para demostrar seguridad, eficacia y potencia. La presente invención proporciona la capacidad de incorporar más de un API en una forma de dosificación unitaria utilizando formas establecidas de API o API que pueden estar en fases líquidas o sólidas. La presente invención permite la retención del comprimido establecido, comprimido revestido o forma de cápsula de un API. Esto proporciona la capacidad de retener las características farmacéuticas de la forma de dosificación sólida en combinación con una fase líquida o fluida. Las características clave incluyen: estabilidad física y química, perfil de liberación de API de la comprimido o comprimido revestido, biodisponibilidad y rendimiento clínico. La retención del rendimiento clínico establecido mediante la incorporación del sólido original puede evitar la necesidad de llevar a cabo estudios clínicos extensivos de Fase III que de otra forma serían necesarios con una nueva formulación.

35 Al combinar una serie de medicaciones establecidas, fuera de patente o genéricas, la presente invención puede ser útil para tratar afecciones cardiovasculares y proporciona la posibilidad de un tratamiento de bajo coste.

40 La presente invención puede ser útil para la administración combinada de dosis unitarias de inhibidores de HMG-CoA (estatinas) y ácidos grasos Omega-3. Las estatinas pueden estar en forma de comprimidos o cápsulas que contienen inhibidores de HMG-CoA de un solo ingrediente, o estatinas en combinación con otros principios activos.

45 La presente invención puede permitir el uso de una forma de dosificación más pequeña que las vendidas comercialmente. La encapsulación de una forma de dosificación sólida en una cápsula de gelatina blanda proporciona protección contra la disolución de la forma de dosificación sólida antes de alcanzar el sitio objetivo deseado. Por tanto, una forma de dosificación sólida encapsulada puede no necesitar ser tan duradera en comparación con las formas de dosificación sólidas disponibles comercialmente. La presente invención puede reducir la necesidad de excipientes que funcionen para prevenir la disolución temprana de la forma de dosificación sólida cuando se ingiere, permitiendo el uso de una forma de dosificación sólida más pequeña y más barata.

50 Los siguientes son ejemplos de los beneficios de la presente invención para la administración de combinaciones de medicamentos que pueden estar en forma de una forma de dosificación sólida y fase de llenado líquida en una cápsula de gelatina blanda.

Ejemplos

55 **Ejemplo 1:**

Preparación de atorvastatina de calcio (forma de dosificación sólida) y aceite omega 3 (fase líquida)

60 Se proporciona una comprimido preformado revestido con película de atorvastatina de calcio (comercializado como LIPITOR® por Pfizer). Luego se proporciona una primera parte de cubierta de cápsula de gelatina blanda. El comprimido revestido con película preformada se introduce en la primera parte de la cubierta de la cápsula de gelatina blanda. Se proporciona una segunda parte de cubierta de cápsula de gelatina blanda. La primera y segunda partes de la cubierta de la cápsula de gelatina blanda se mueven juntas en un extremo para formar una cavidad. Al menos una fase líquida se introduce en la cavidad. Luego, la primera y la segunda partes de cubierta de cápsula de gelatina blanda se sellan para formar la cápsula de gelatina blanda de la presente invención.

Ejemplo 2:**Atorvastatina de calcio (forma de dosificación sólida) y aceite omega 3 (fase líquida)**

5 Una forma de dosificación de gelatina blanda de la presente invención puede incluir la siguiente composición:

Ingrediente	mg/gel blando
<u>A. Fase sólida</u> Comprimido de calcio revestido con película de atorvastatina Lipitor® (10 mg de atorvastatina)	152,8
<u>B. Fase líquida</u> Aceite omega-3 de alta potencia (37 % de DHA, 46 % de EPA)	1000,00
Peso total de llenado	1091,30

Ejemplo 3:**10 Atorvastatina de calcio (forma de dosificación sólida) y aceite omega 3 (fase líquida)**

Ingrediente	mg/gel blando
<u>A. Fase sólida</u> Comprimido de calcio revestido con película de atorvastatina Lipitor® (10 mg de atorvastatina)	152,8
<u>B. Fase líquida</u> Aceite omega-3 de alta potencia (EPA (70 % de ésteres etílicos))	1000,00
Peso total de llenado	1091,30

Ejemplo 4:**15 Rosuvastatina de calcio (forma de dosificación sólida) y aceite omega 3 (fase líquida)**

Ingrediente	mg/gel blando
<u>A. Fase sólida</u> Comprimido de rosuvastatina de calcio Crestor® revestido con película (5 mg de rosuvastatina)	155,30
<u>B. Fase líquida</u> Aceite omega-3 de alta potencia (37 % de DHA, 46 % de EPA)	1000,00
Peso total de llenado	155,30

Ejemplo 5:**20 Datos comparativos de estabilidad**

Para ilustrar cómo la forma de dosificación de gelatina blanda de la presente invención proporciona una estabilidad mejorada, la potencia de atorvastatina en las formas de dosificación de gelatina blanda de la presente invención como se describe en los Ejemplos 2 y 3 anteriores, se comparó con un comprimido comercial de atorvastatina de calcio (Lipitor®). En el ejemplo 2, un comprimido de atorvastatina de calcio Lipitor® y aceite omega-3 de alta potencia (37 % de DHA y 46 % de EPA) se incorporaron en una cápsula de gelatina blanda. En el ejemplo 3, se incorporaron un comprimido de atorvastatina de calcio Lipitor® y aceite omega-3 de alta potencia (EPA (70 % de ésteres etílicos)) en una cápsula de gelatina blanda.

30 La estabilidad de las cápsulas de gelatina blanda se determinó usando un análisis de gradiente de UPLC con una referencia estándar de comprimido de atorvastatina de calcio Lipitor®. Las muestras de las formas de dosificación de gelatina blanda en los Ejemplos 2 y 3 anteriores se analizaron en condiciones de aceleración para los intervalos como se describe en la siguiente tabla. Los siguientes ejemplos demuestran que la potencia de los comprimidos de atorvastatina de calcio Lipitor® incorporados en la forma de dosificación de la presente invención es estable durante
35 6 meses en relación con un comprimido de atorvastatina de calcio Lipitor®.

Meses en almacenamiento a 40 °C	Potencia relativa al comprimido Lipitor®	
	Comprimido Lipitor® en Omega-3 (DHA y EPA)	Comprimido Lipitor® en EPA (70 % de ésteres etílicos)
0	100,05	100,05
1	100,22	100,16
2	100,30	100,34
3	100,23	99,73
6	100,28	100,09
Velocidad lineal	0,0282	-0,0150

Ejemplo 6:**Datos de disolución**

5 El perfil de disolución de cinco cápsulas de gelatina blanda de la composición de relleno descrita en el Ejemplo 2 se determinó utilizando tampón fosfato 0,05 M de aparato n.º 2 de disolución USP, pH 6,8, a 37 °C como medio de disolución con una velocidad de paleta de 75 RPM.

10 La liberación del fármaco se determinó mediante UPLC utilizando un detector UV a 245 nm.

Los resultados de la disolución se presentan en la tabla a continuación.

TIEMPO	% ATORVASTATINA				
	1	2	3	4	5
15 minutos	0	2	4	2	60
30 minutos	5	61	46	30	84
45 minutos	47	82	60	62	101
60 minutos	85	96	81	79	103
90 minutos	98	98	100	103	104
120 minutos	105	104	102	104	103

15 En vista de las enseñanzas presentadas en este documento, otras modificaciones y variaciones de la presente invención serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. La discusión y descripción anteriores son ilustrativas de algunas realizaciones de la presente invención, pero no están destinadas a ser limitaciones en la práctica de los mismos.

20 Cualquier patente o publicación mencionada en esta memoria descriptiva es indicativa de los niveles de los expertos en la materia a los que pertenece la invención. Estas patentes y publicaciones se incorporan en este documento por referencia en la misma medida que si se indicara que cada publicación individual se incorporara específica e individualmente por referencia.

REIVINDICACIONES

1. Una cápsula de gelatina blanda multifase para administración oral, comprendiendo la cápsula de gelatina blanda:
- 5 una forma de dosificación unitaria sólida preformada, que comprende un compuesto de estatina, en donde la forma de dosificación unitaria sólida preformada es un comprimido que tiene al menos un revestimiento; y al menos una fase de llenado líquida que comprende ácidos grasos omega-3;
- 10 en donde la forma de dosificación unitaria sólida preformada y la al menos una fase de llenado líquida se introducen independientemente en la cápsula de gelatina blanda.
2. La cápsula de gelatina blanda según la reivindicación 1, en donde la forma de dosificación unitaria sólida preformada es una forma de dosificación terminada de calidad farmacéutica.
- 15 3. La cápsula de gelatina blanda según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la al menos una fase de llenado líquida comprende además al menos un principio activo adicional, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en un ingrediente farmacéutico activo, un nutraceutico, un suplemento nutricional, una sustancia terapéutica, excipientes funcionales y combinaciones de los mismos.
- 20 4. La cápsula de gelatina blanda según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la al menos una fase de llenado líquida comprende además aceites diluyentes, preferentemente aceites vegetales, aceites minerales, aceites de calidad alimentaria, aceites farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos.
- 25 5. La cápsula de gelatina blanda según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto de estatina se selecciona del grupo que consiste en: atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 30 6. La cápsula de gelatina blanda según la reivindicación 5, en donde el compuesto de estatina es atorvastatina de calcio o fluvastatina de sodio o pravastatina de sodio o rosuvastatina de calcio.
- 35 7. La cápsula de gelatina blanda según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el compuesto de estatina comprende además al menos un principio activo adicional, preferentemente un ingrediente farmacéutico activo.
- 40 8. La cápsula de gelatina blanda según la reivindicación 7, en donde el compuesto de estatina es simvastatina y el al menos un principio activo adicional es exetimiba.
9. La cápsula de gelatina blanda según la reivindicación 7, en donde el compuesto de estatina es lovastatina y el al menos un principio activo adicional es niacina.
- 45 10. La cápsula de gelatina blanda según la reivindicación 7, en donde el compuesto de estatina es atorvastatina de calcio y el al menos un principio activo adicional es besilato de amlodipino.
11. La cápsula de gelatina blanda según la reivindicación 7, en donde el compuesto de estatina es simvastatina y el al menos un principio activo adicional es niacina.
- 50 12. La cápsula de gelatina blanda según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el al menos un revestimiento en la forma de dosificación unitaria sólida preformada se selecciona del grupo que consiste en: revestimientos de liberación inmediata, revestimientos protectores, revestimientos entéricos o de liberación retardada, revestimiento de liberación sostenida, revestimientos de barrera, revestimientos de protección contra humedad, y combinaciones de los mismos y/o el grupo que consiste en revestimiento de película, revestimiento de gelatina, y combinaciones de los mismos.
- 55 13. La cápsula de gelatina blanda según la reivindicación 12, en donde el al menos un revestimiento en la forma de dosificación unitaria sólida preformada comprende además al menos un principio activo, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en: un ingrediente farmacéutico activo, un nutraceutico, un suplemento nutricional, una sustancia terapéutica, excipientes funcionales y combinaciones de los mismos.
- 60 14. La cápsula de gelatina blanda según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde los ácidos grasos omega-3 comprenden triglicéridos, ésteres de etilo o una formulación emulsionada de los ácidos grasos omega-3, en particular en donde los ácidos grasos omega-3 comprenden ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), o una mezcla de los mismos.
- 65 15. La cápsula de gelatina blanda según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde la cápsula de gelatina blanda tiene al menos un revestimiento, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en revestimientos de liberación inmediata, revestimientos protectores, revestimientos entéricos o de liberación

retardada, revestimiento de liberación sostenida, revestimientos de barrera, y combinaciones de los mismos.

- 5 16. La cápsula de gelatina blanda según la reivindicación 15, en donde el al menos un revestimiento en la cápsula de gelatina blanda comprende además al menos un principio activo, seleccionado preferentemente del grupo que consiste en: un ingrediente farmacéutico activo, un nutracéutico, un suplemento nutricional, una sustancia terapéutica, excipientes funcionales y combinaciones de los mismos.

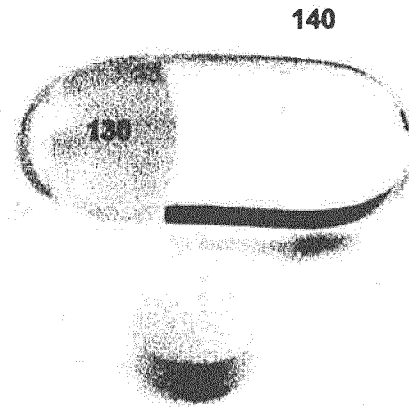


FIG. 1