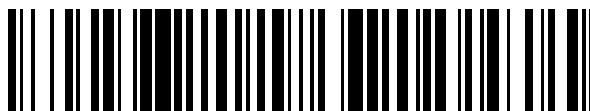


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 822 652**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 35/612** (2015.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.05.2015 PCT/IB2015/053569**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2015 WO15186013**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2015 E 15730267 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020 EP 3151815**

54 Título: **Artículos de forma de dosificación estable para administración oral**

30 Prioridad:

**04.06.2014 US 201462007741 P**

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

**04.05.2021**

73 Titular/es:

**CAPSUGEL BELGIUM NV (100.0%)**

**Rijksweg 11  
2880 Bornem , BE**

72 Inventor/es:

**VERTOMMEN, JAN EMIEL GODELIEVE;  
CASI, CÉLINE;  
IGONIN, ANNABEL y  
TARDY, CLAIRE GENEVIÈVE ODILE**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 822 652 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

Artículos de forma de dosificación estable para administración oral

**Campo**

5 La presente descripción se refiere a una nueva forma farmacéutica estable, en particular una cápsula de gelatina blanda, que comprende un material activo que normalmente sería inestable cuando se almacena dentro de dicha forma farmacéutica, especialmente cuando se usa un material de gelatina convencional para preparar dicha forma farmacéutica.

**Antecedentes**

10 Las cápsulas se utilizan ampliamente en el campo farmacéutico como envases de formas farmacéuticas orales para la administración a seres humanos y animales de, p. ej., productos farmacéuticos, productos veterinarios, alimentos y complementos dietéticos. Las ventajas de las cápsulas sobre otras formas farmacéuticas pueden incluir una mejor observancia terapéutica por parte del paciente, una mayor flexibilidad en el diseño de la forma farmacéutica y procesos de fabricación menos costosos. Las cápsulas farmacéuticas se dividen convencionalmente en cápsulas de cubierta blanda (en lo sucesivo, cápsulas de gelatina blanda) y cápsulas de cubierta dura (en lo sucesivo, cápsulas duras). Las características de las cápsulas blandas y duras son bien conocidas en el campo farmacéutico.

15 Las cubiertas de las cápsulas duras se preparan generalmente mediante procesos de moldeo por inmersión que implican el uso de clavijas sumergidas en soluciones de los diferentes ingredientes que se necesitan para la fabricación de los recipientes de las carcasas de las cápsulas. Los métodos para la fabricación de las cubiertas de cápsulas de gelatina blanda o cápsulas *softgel* también son conocidos en la técnica y se diferencian de la fabricación de las cubiertas de las cápsulas duras. Robert Pauli Scherer introdujo en 1933 la fabricación de cápsulas de gelatina blanda o cápsulas blandas a escala de producción con la invención de una máquina encapsuladora de molde rotativo. El proceso de molde rotativo implica la formación continua de un termosellado entre dos cintas de gelatina simultáneamente con la dosificación del líquido de relleno en cada cápsula. Aunque la velocidad y la eficiencia del proceso de fabricación han mejorado con el tiempo, el principio básico de fabricación permanece esencialmente sin cambios. Antes de que tenga lugar el proceso de encapsulación, a menudo se llevan a cabo dos subprocesos simultáneamente, produciendo los dos componentes de una cápsula de gelatina blanda: (a) la masa de gel que proporcionará la cubierta de la cápsula de gelatina blanda, y (b) la matriz de relleno para el contenido de la cápsula de *gelatina blanda*. Las cápsulas de gelatina blandas tienen una cubierta de gelatina continua que rodea un núcleo líquido y se forman, llenan y sellan en una sola operación.

20 30 Las paredes de las cápsulas de gelatina blandas son generalmente más gruesas que las cápsulas de gelatina dura de dos piezas, y sus paredes comprenden plastificantes tales como, por ejemplo, glicerol, sorbitol y/o propilenglicol para hacer la cubierta elástica. Se conocen procesos para fabricar cubiertas de cápsulas de gelatina blandas y las cápsulas de gelatina blandas se encuentran en el mercado. Véase, p. ej., Aulton, M., Aulton's Pharmaceutics: The Design & Manufacture of Medicines, 527-533 (Kevin M. G. Taylor, Ed., 3ª ed., 2001). Las cápsulas de gelatina blandas tienen varias ventajas; pueden mostrar una mejor absorción del fármaco, ser más fáciles de tragar, evitar problemas de manipulación del polvo y tener una mayor estabilidad en comparación con otras formas farmacéuticas. Las cápsulas de gelatina blandas se pueden llenar con relleno líquido, como aceites y/o principios activos solubles en lípidos, como productos farmacéuticos, productos veterinarios, alimentos y complementos dietéticos.

35 40 Los materiales típicos tanto para cápsulas duras como para las de gelatina blandas incluyen gelatina (de diversas procedencias incluidas de ganado bovino, porcino, aves de corral y/o pescado) o materiales no gelatinosos tales como polímeros sintéticos y/o hidrocoloides vegetales. La gelatina se usa favorablemente como material formador de cubiertas, especialmente de cápsulas de gelatina blanda, debido a sus propiedades fisicoquímicas únicas, a saber, su impermeabilidad al oxígeno y la combinación de capacidad de formación de película y formación sol/gel termorreversible, que favorecen su uso para la producción industrial de cápsulas, especialmente la producción de cápsulas de gelatina blanda mediante el proceso de molde rotativo.

45 Las cápsulas de gelatina blanda pueden ser deseables teniendo en cuenta su capacidad para almacenar rellenos líquidos sin requerir más procedimientos de sellado, así como en algunos casos proporcionan ventajas de estabilidad cuando se utilizan determinados rellenos teniendo en cuenta el mayor contenido de plastificante. El contenido de plastificante en las cápsulas de gelatina blanda puede aportar aún más resistencia a la fragilidad.

50 55 Puede ser deseable proporcionar formas farmacéuticas estables, hechas de un material que comprenda gelatina y que comprendan materiales activos que normalmente reaccionarían con la gelatina para proporcionar inestabilidad y un cambio en las características de disgregación de la forma farmacéutica. El documento WO 2013/136183 A2 describe cápsulas de gelatina blanda incorporadas en una matriz masticable. La matriz masticable está hecha de gelatina con un peso molecular medio ponderado de 10 a 250 kDa, preferiblemente de 75 a 220 kDa, especialmente de 80 a 200 kDa. En una realización determinada, las cápsulas de gelatina blanda se llenan con aceite de krill.

Por lo general, cuando se enfrentan a tales problemas de estabilidad, la práctica habitual ha sido centrar los esfuerzos en identificar sustitutos adecuados de la gelatina, como los hidrocoloides de vegetales (como en el documento

WO0137817) o polímeros sintéticos (como en el documento WO9735537).

Sin embargo, sigue habiendo necesidad de lograr formas farmacéuticas estables utilizando materiales a base de gelatina.

### Compendio

5 La presente descripción se refiere a una innovadora forma farmacéutica físicamente estable.

En un primer aspecto, la invención se refiere a un artículo de la forma farmacéutica que comprende gelatina para administración oral y que contiene una composición de relleno, comprendiendo la composición de relleno uno o más materiales activos capaces de reaccionar con gelatina, y opcionalmente uno o más materiales excipientes, comprendiendo dicho material activo aceite de krill, en donde el artículo de la forma farmacéutica es una cápsula de gelatina blanda hecha de un material de gelatina y uno o más plastificantes, teniendo el material de gelatina un peso molecular medio de menos de 130.000 g/mol y un bajo contenido de microgel, en donde la fracción de microgel, que tiene cadenas de gelatina con masa molar superior a 340.000 g/mol, tiene menos del 10% del número total de cadenas de gelatina de dicho material de gelatina, y en el que el plastificante consiste esencialmente en glicerol.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a un método para mejorar la estabilidad física de un artículo de la forma farmacéutica que comprende gelatina para administración oral, que comprende la etapa de proporcionar el artículo de la forma farmacéutica anterior según el primer aspecto de la invención.

En un tercer aspecto, la invención se refiere al uso de un material de gelatina y uno o más plastificantes como se describió anteriormente en el primer aspecto de la invención, para proporcionar estabilidad física a un artículo de la forma farmacéutica de cápsula blanda para administración oral que contiene una composición de relleno que comprende uno o más materiales activos capaces de reaccionar con gelatina, y opcionalmente uno o más materiales excipientes, en donde dicho material activo es aceite de krill.

La invención está definida por las reivindicaciones. Cualquier tema que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con fines informativos.

25 Sorprendentemente, la forma farmacéutica según la presente descripción confiere una alta estabilidad física y características de disgregación constante a lo largo del tiempo.

### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que muestra el tiempo total de disgregación después de las condiciones de almacenamiento a 25°C y 60% de humedad relativa.

30 La figura 2 es un gráfico que muestra el tiempo total de disgregación después de las condiciones de almacenamiento a 30°C y 65% de humedad relativa.

La figura 3 es un gráfico que muestra el tiempo total de disgregación después de las condiciones de almacenamiento a 40°C y 75% de humedad relativa.

### Descripción detallada

35 La expresión "estabilidad física o físicamente estable" como se emplea en la presente memoria significa que el tiempo de disgregación es inferior a 30 minutos después de 3 meses de almacenamiento y por debajo de aproximadamente 45 minutos después de 6 meses de almacenamiento, a una temperatura de aproximadamente 40°C y aproximadamente 75% de humedad relativa respectivamente, según el método de prueba descrito en la presente memoria.

40 La expresión "tiempo de disgregación" como se emplea en la presente memoria significa el tiempo total requerido para que la forma farmacéutica se disgregue según la Farmacopea Europea 2.9.1.

45 La expresión "gelatina inalterada" o "gelatina convencional" como se emplea en la presente memoria significa gelatina convencional de calidad de farmacopea generalmente con un peso molecular medio (Mw) mayor de aproximadamente 120.000 g/mol, generalmente al menos aproximadamente 130.000 g/mol y/o con un contenido de microgeles (masa molar mayor de aproximadamente 340.000 g/mol) de más de aproximadamente 8%, generalmente al menos aproximadamente 10%, y/o fracción de oligómeros pequeños (masa molar menor de aproximadamente 5.000 g/mol) de menos de aproximadamente 3% .

El término "microgel" como se emplea en la presente memoria significa cadenas de gelatina con masa molar mayor de aproximadamente 340.000 g/mol.

50 El término "oligómero" como se emplea en la presente memoria significa cadenas de gelatina que tienen una masa molecular menor de aproximadamente 70.000 g/mol.

A continuación, se describirán diversas realizaciones para proporcionar una comprensión general de los principios de la estructura, función, fabricación y uso de los artículos y métodos de formas farmacéuticas descritos en la presente memoria. Uno o más ejemplos de estas realizaciones se ilustran en las figuras adjuntas. Los expertos en la técnica comprenderán inmediatamente que las características descritas o ilustradas en relación con una realización de ejemplo se pueden combinar con las características de otras realizaciones de ejemplo sin generalizar a partir de la presente descripción.

En una realización, la descripción contempla un artículo de forma farmacéutica que comprende gelatina para administración oral y para contener en él una composición de relleno, la composición de relleno que comprende uno o más materiales activos capaces de reaccionar con gelatina, y opcionalmente uno o más materiales excipientes, en donde la forma farmacéutica está hecha de un material de gelatina y uno o más plastificantes, teniendo el material de gelatina un peso molecular medio de menos de 130.000 g/mol, preferiblemente menos de aproximadamente 120.000 g/mol, más preferiblemente de aproximadamente 100.000 g/mol a menos de aproximadamente 120.000 g/mol, incluso más preferiblemente de aproximadamente 100.000 g/mol a aproximadamente 118.000 g/mol, y un bajo contenido de microgel, en donde la fracción de microgel de dicho material de gelatina es inferior al 10%, preferiblemente inferior a aproximadamente el 9%, preferiblemente de aproximadamente 0% a aproximadamente 8%, más preferiblemente de más de aproximadamente 5% a aproximadamente 8%, del número total de cadenas de gelatina de dicho material de gelatina. En la presente invención, el artículo de la forma farmacéutica es una cápsula de gelatina blanda, el material activo comprende aceite de krill y el plastificante consiste esencialmente en glicerol.

Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que el contenido total de microgeles en la calidad de gelatina empleada afecta directamente a la capacidad de la película final generada para resistir reacciones químicas con materiales activos de relleno reactivo. Se ha constatado que los contenidos de microgel por encima de aproximadamente el 10% dan como resultado una mayor inestabilidad, especialmente durante el almacenamiento en entornos de alta humedad relativa.

El material de gelatina puede comprender oligómeros que tienen generalmente un peso molecular de más de aproximadamente 0 g/mol a menos de aproximadamente 70.000 g/mol. Normalmente, la fracción de oligómeros en el material de gelatina es mayor de aproximadamente 35%, preferiblemente mayor de aproximadamente 45%, del número total de cadenas de gelatina de dicho material de gelatina.

El contenido de oligómeros que tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 25.000 g/mol puede estar contenido en una fracción mayor de aproximadamente 40%, preferiblemente mayor de aproximadamente 45%, más preferiblemente mayor de aproximadamente 47%, incluso más preferiblemente de aproximadamente 48% a aproximadamente 60%, en número del número total de cadenas de oligómeros presentes en el material de gelatina.

En una realización, la fracción de oligómeros pequeños que tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 5.000 g/mol es mayor de aproximadamente 5%, preferiblemente mayor o igual a aproximadamente 7%, incluso más preferiblemente de aproximadamente 7% a aproximadamente 20%, más preferiblemente de aproximadamente un 7% a aproximadamente un 15%, en número del número total de cadenas de oligómeros presentes en el material de gelatina.

Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que los oligómeros pequeños son más reactivos con otras cadenas de gelatina y que la interacción de oligómeros pequeños con otras cadenas de gelatina dará como resultado cadenas pequeñas o medianas. Esta reducción de cadenas largas insolubles en agua contribuirá a reducir la inestabilidad física. Por lo tanto, es deseable aumentar la cantidad de oligómeros tan pequeños para aprovechar este efecto.

Un ejemplo de material de gelatina adecuado para su uso en la presente memoria es Gelita® RXL de Gelita®.

Los ejemplos no restrictivos de principios activos incluyen aceites tales como aceite de pescado y aceite de krill. En la presente invención, el material activo comprende aceite de krill. Los principios activos en la presente memoria están comprendidos generalmente en una concentración de aproximadamente 10% a aproximadamente 100% en peso de la composición de relleno.

Los excipientes se seleccionan generalmente entre otros, del grupo que consiste en lecitina, cera de abejas, monoestearato de glicerol, dióxido de silicio pirógeno, agua, aceites tales como aceites vegetales como aceite de soja, aceite de girasol, aceite de semilla de lino, aceites animales como aceite de pescado, lecitinas, sorbitán, agentes emulsionantes, glicoles tales como polietilenglicol (PEG) y propilenglicol, y mezclas de los mismos. Los excipientes de la presente invención están comprendidos generalmente en una concentración de aproximadamente 0% a aproximadamente 90% en peso de la composición de relleno.

Los ejemplos no restrictivos de plastificantes incluyen polietilenglicol, glicerol, sorbitol, sorbitán, mezclas de sorbitol y sorbitán tales como polysorb, sulfosuccinato de dioctil-sodio, citrato de trietilo (TEC), citrato de tributilo, 1,2-propilenglicol, mono-, di- o tri-acetatos de glicerol, sebecato de dibutilo, ftalato de di y trietilo, polietilenglicol 6000 y mezclas de los mismos. Normalmente, los plastificantes se seleccionan del grupo que consiste en polietilenglicol, glicerol, sorbitol, sorbitán, mezclas de sorbitol y sorbitán tales como polysorb, y mezclas de los mismos, preferiblemente de glicerol, sorbitol, polysorb y mezclas de los mismos. Se puede usar al menos un plastificante, o mezclas de más de un plastificante, en aproximadamente un 10% a aproximadamente un 35% en peso, especialmente

aproximadamente un 20% en peso de la composición de la forma farmacéutica. En la presente invención, el plastificante consiste esencialmente en glicerol. En una realización, el plastificante consiste en glicerol.

5 Normalmente, la proporción de plastificante a material gelatinoso (plastificante/material gelatinoso) es de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,0, preferiblemente de aproximadamente 0,35 a aproximadamente 0,90, más preferiblemente de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,7.

Opcionalmente, algunas realizaciones comprenden al menos un aditivo seleccionado entre pigmentos, colorantes, agentes antiespumantes, antioxidantes, ceras y mezclas de los mismos.

10 Los pigmentos o colorantes adecuados incluyen agentes colorantes farmacéuticamente aceptables, colorantes alimentarios aceptables o mezclas de los mismos. Los ejemplos de dichos colorantes incluyen, entre otros, colorantes azo, de quinoftalona, de trifenilmetano, de xanteno o indigoide; óxidos o hidróxidos de hierro; dióxido de titanio; colorantes naturales; y mezclas de los mismos. Otros ejemplos incluyen azul patente V, verde brillante ácido BS, rojo 2G, azorrubina, ponceau 4R, amaranto, D+C rojo 33, D+C rojo 22, D+C rojo 26, D+C rojo 28, D+C amarillo 10, amarillo 2 G, FD+C amarillo 5, FD+C amarillo 6, FD+C rojo 3, FD+C rojo 40, FD+C azul 1, FD+C azul 2, FD+C verde 3, negro brillante BN, negro de humo, negro de óxido de hierro, rojo de óxido de hierro, amarillo de óxido de hierro, dióxido de titanio, riboflavina, carotenos, antocianinas, cúrcuma, extracto de cochinilla, clorofilina, cantaxantina, caramelo, betanina y pigmentos nacarados CANDURIN®. CANDURIN ® es fabricado y comercializado por Merck KGaA, Darmstadt, Alemania y consiste en dióxido de titanio y/o óxido de hierro (colorantes alimentarios y farmacéuticos aprobados en muchos países) y silicato de potasio y aluminio como portador de color.

15 En algunas realizaciones, los colorantes opcionales o mezclas de los mismos están presentes en una cantidad de hasta aproximadamente 5% en peso, p. ej., de aproximadamente 0 a aproximadamente 3% en peso, y de aproximadamente 0 a aproximadamente 2% en peso del peso total de la composición.

Los agentes antiespumantes adecuados incluyen agentes antiespumantes farmacéuticamente aceptables, agentes antiespumantes aceptables para alimentos o mezclas de los mismos. Los ejemplos de dichos agentes antiespumantes incluyen, entre otros, aceites de silicona tales como polidimetilsiloxano.

25 Los antioxidantes adecuados son cualquier compuesto o composición que sea capaz de contrarrestar los efectos dañinos de la oxidación, incluidas, entre otras, enzimas y otras sustancias, como vitamina C, vitamina E y betacaroteno, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), galato de propilo, palmitato de ascorbilo y mezclas de los mismos.

30 En algunas realizaciones, la presente descripción también se refiere a un método para mejorar la estabilidad física de un artículo de forma farmacéutica que comprende gelatina para administración oral, que comprende la etapa de proporcionar un artículo de forma farmacéutica descrito en la presente memoria.

35 En algunas realizaciones, la presente descripción también se refiere al uso de un material de gelatina y uno o más plastificantes como se describe en la presente memoria, para proporcionar estabilidad física a un artículo de forma farmacéutica de cápsula de gelatina blanda para administración oral que contiene una composición de relleno que comprende uno o más materiales activos capaces de reaccionar con gelatina, y opcionalmente uno o más materiales excipientes, en los que dicho material activo es aceite de krill.

Las composiciones y métodos de la presente descripción son útiles para, entre otros, por ejemplo, administración oral de al menos uno de los productos farmacéuticos, veterinarios, alimentos y complementos dietéticos a seres humanos o animales.

40 Las mediciones del peso molecular medio, del contenido de microgel y del contenido de oligómeros se llevan a cabo siguiendo el siguiente procedimiento. La distribución del peso molecular se mide por HPLC (módulo de separaciones Waters e2695 con detector UV/visible con programa informático Astra con sistema de análisis de datos versión 5.3.4): las gelatinas se disuelven en amortiguador SDS y se inyectan. El análisis se realiza usando un detector de UV a 214 nm.

#### 45 Ejemplos

La Tabla 1 da ejemplos de las composiciones en porcentajes en peso de composiciones de la forma farmacéutica de *cápsula de gelatina blanda* (en peso de la forma farmacéutica) así como ejemplos de rellenos en porcentajes en peso (en peso del relleno). Las composiciones A, B, C y F no son según la invención.

Tabla 1

		A	B	C	D	E	F	G
<b>Composición de forma farmacéutica de cápsula de gelatina blanda</b>	<b>Gelatina</b>							
	Hueso bovino <sup>1</sup>	45	45	45	-	-	-	-
	Hueso bovino <sup>2</sup>	-	-	-	45	39	46	45
	<b>Plastificante</b>							
	Glicerol <sup>3</sup>	23	9	9	23	26	4	21
	Sorbitol (70% activo) <sup>4</sup>	-	-	10	-	-	6	-
	Mezcla de sorbitol y sorbitán <sup>5</sup>	-	9	-	-	-	9	-
<b>Secundarios y agua</b>	Resto	Resto	Resto	Resto	Resto	Resto	Resto	
<b>Composición de relleno</b>	<b>Principio activo</b>							
	Aceite de krill <sup>6</sup>	100	100	100	100	100	80	60
	<b>Excipiente</b>							
	Monooleato de polioxietileno sorbitán <sup>7</sup>	-	-	-	-	-	20	-
	Aceite de pescado <sup>8</sup>							40

1 Hueso bovino preparado por PB Gelatins calidad gelatina B165 blanqueada de hueso bovino (contenido de microgel de aproximadamente 13%)

2 Gelita® RXL preparada y comercializada por Gelita® (contenido de microgel de aproximadamente 7%)

5 3 Glicerol de Cooper

4 Sorbitol no cristalizante 70% de Roquette

5 Mezcla de sorbitol y sorbitán Polysorb 85/70 de Roquette

6 Aceite de krill Superba Krill oil TM de Aker Biomarine

7 Monooleato de polioxietileno sorbitán Radiamuls Sorb 2157K de Oleon

10 8 Aceite de pescado 18/12 TG de Polaris

#### Preparación de la cápsula de gelatina blanda:

Los plastificantes se pesan y mezclan a 80°C y se homogeneizan con agitación mecánica. Cuando la solución es homogénea, se agrega la gelatina pesada y se homogeneiza con agitación mecánica hasta alcanzar una temperatura de 80°C. Se mantiene la agitación mecánica hasta que se funde la gelatina. A continuación, la masa de gelatina se pone al vacío para eliminar las burbujas de aire con baja agitación mecánica a 80°C. La masa de gelatina se pone finalmente a 60°C con agitación mecánica baja.

La viscosidad de la gelatina se mide con un viscosímetro (como Brookfield LVDII+) y la viscosidad se ajusta añadiendo agua para obtener una viscosidad de 16.000 mPa.s (cps) ± 4.000 mPa.s (cps) a 60°C. La masa de gelatina finalmente se transfiere a la máquina de gelatina blanda.

20 Las cápsulas de gelatina blanda 10 ovaladas llenas con un peso de relleno de 500 mg ± 5% se producen con una máquina de cápsulas de gelatina blanda (máquina Bochang).

Las cápsulas de gelatina blanda producidas y secadas se almacenan finalmente en botellas de polipropileno para el estudio de estabilidad a diferentes condiciones de humedad: 25°C/60% HR, 30°C/65% HR y 40°C/75% HR.

25 Se usa una prueba de disgregación para evaluar la estabilidad física de los artículos de la forma farmacéutica de los Ejemplos A a D, cuyos resultados se ilustran en las figuras 1 a la figura 3.

30 Las pruebas de disgregación se realizan según la patente europea EP 2.9.1. Esta prueba tiene como objetivo determinar si las cápsulas se disgregan dentro del tiempo prescrito cuando se colocan en agua a 37°C. Se podría utilizar equipo de disgregación como Sotax DT2. Se coloca una cápsula en cada tubo utilizando la rejilla de 2 cestas. Se evalúa y registra la disgregación completa de las cápsulas, las pruebas se detienen después de 45 minutos incluso si las cápsulas no están totalmente disgregadas.

La cita de cualquier documento no significa admitir que sea técnica anterior con respecto a cualquier invención descrita

o reivindicada en la presente memoria o que solo, o en cualquier combinación con cualquier otra referencia o referencias, enseñe, sugiera o describa dicha invención. Además, en la medida en que cualquier significado o definición de un término en la presente memoria entre en conflicto con cualquier significado o definición del mismo término en un documento citado en la presente memoria, prevalecerá el significado o la definición asignada a ese término en la presente memoria.

5

## REIVINDICACIONES

1. Un artículo de forma farmacéutica que comprende gelatina para administración oral y que contiene una composición de relleno, comprendiendo la composición de relleno uno o más materiales activos capaces de reaccionar con gelatina, y opcionalmente uno o más materiales excipientes, comprendiendo dicho material activo aceite de krill, en donde el artículo de la forma farmacéutica es una cápsula de gelatina blanda hecha de un material de gelatina y uno o más plastificantes, teniendo el material de gelatina un peso molecular medio de menos de 130.000 g/mol y un bajo contenido de microgel, en donde la fracción de microgel, que tiene cadenas de gelatina con masa molar mayor de 340.000 g/mol, es menos del 10% del número total de cadenas de gelatina de dicho material de gelatina, y en donde el plastificante consiste esencialmente en glicerol.
2. El artículo de la forma farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el peso molecular medio es menor de 120.000 g/mol, preferiblemente de 100.000 g/mol a menos de 120.000 g/mol.
3. El artículo de la forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la fracción de oligómeros pequeños que tienen un peso molecular de menos de 5.000 g/mol es mayor del 5%, preferiblemente mayor o igual al 7%, incluso más preferiblemente del 7% al 20%, más preferiblemente de 7% a 15%, en número del número total de cadenas de oligómeros presentes en el material de gelatina.
4. El artículo de la forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la fracción de microgel es inferior al 9%, preferiblemente del 0% al 8% aproximadamente, más preferiblemente mayor del 5% al 8%, del número total de cadenas de gelatina de dicho material de gelatina.
5. El artículo de la forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material activo consiste en aceite de krill.
6. El artículo de la forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la proporción de plastificante a material de gelatina (plastificante/material de gelatina) es de 0,3 a 1,0, preferiblemente de 0,35 a 0,90, más preferiblemente de 0,4 a 0,7.
7. El artículo de la forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la forma farmacéutica es estable, porque el tiempo de disgregación es inferior a 30 minutos después de 3 meses de almacenamiento y por debajo de aproximadamente 45 minutos después de 6 meses de almacenamiento, a una temperatura de 40°C y 75% de humedad relativa respectivamente.
8. El artículo de la forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material excipiente se selecciona del grupo que consiste en lecitina; cera de abejas; monoestearato de glicerol; dióxido de silicio pirógeno; agua; aceites tales como aceites vegetales como aceite de soja, aceite de girasol, aceite de semillas de lino; aceites animales como aceite de pescado; sorbitán; agentes emulsionantes; glicoles tales como polietilenglicol (PEG) y propilenglicol; y mezclas de los mismos.
9. Un método para mejorar la estabilidad física de un artículo de la forma farmacéutica que comprende gelatina para administración oral, que comprende la etapa de proporcionar un artículo de la forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
10. Uso de un material de gelatina y uno o más plastificantes según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para proporcionar estabilidad física a un artículo de la forma farmacéutica de cápsula de gelatina blanda para administración oral que contiene una composición de relleno que comprende uno o más materiales activos capaces de reaccionar con gelatina, y opcionalmente, uno o más materiales excipientes, en los que dicho material activo es el aceite de krill.



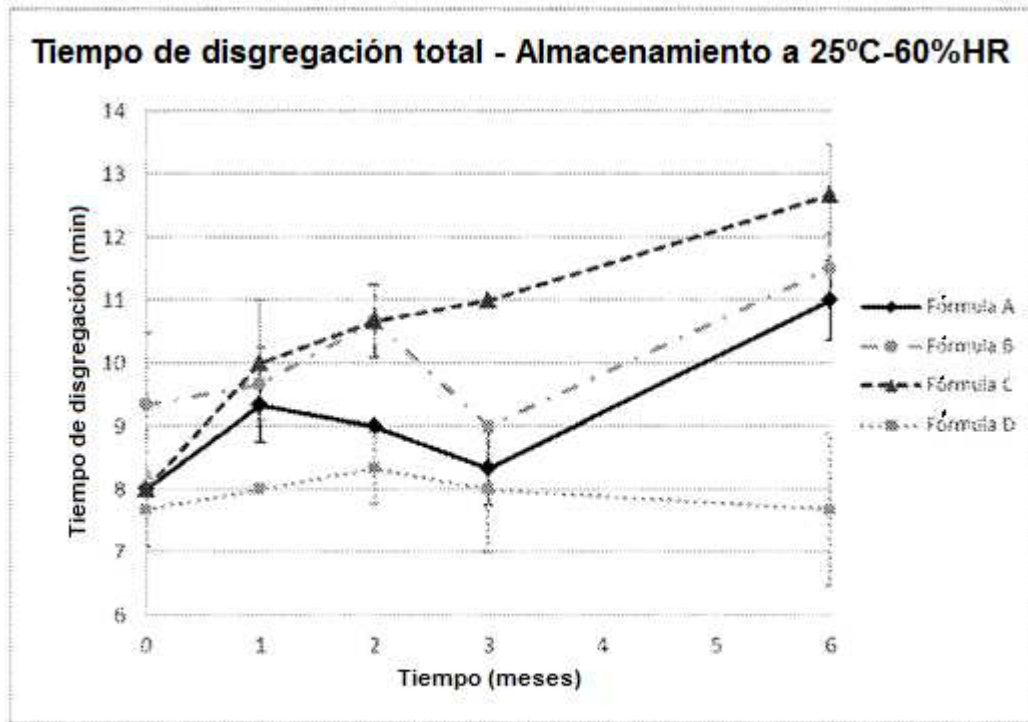


FIG. 1

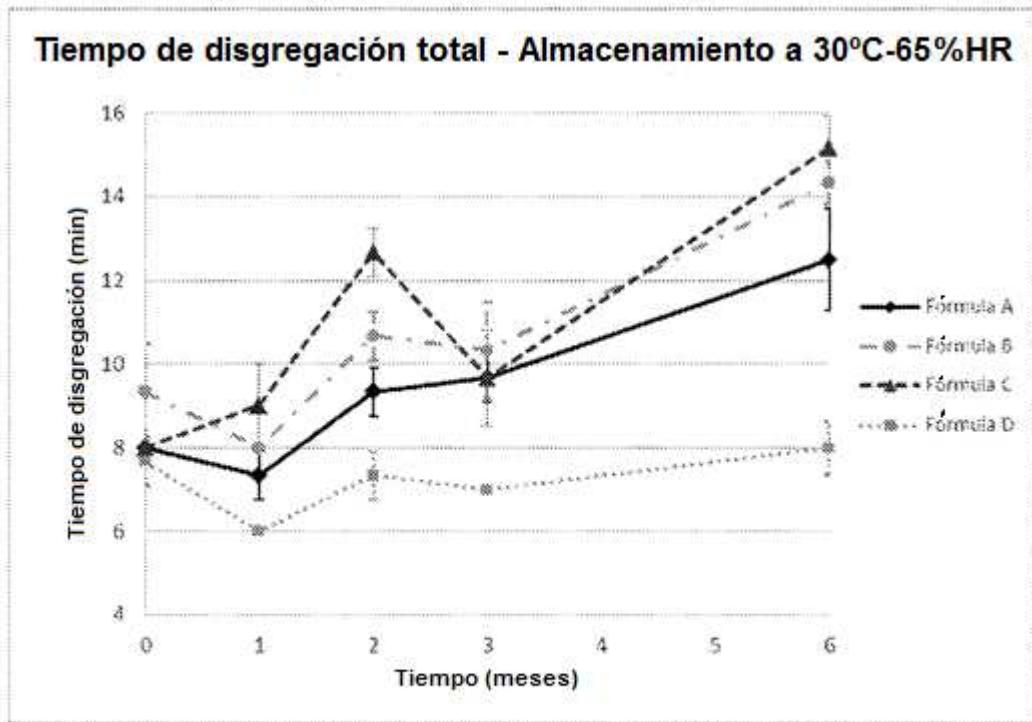


FIG. 2

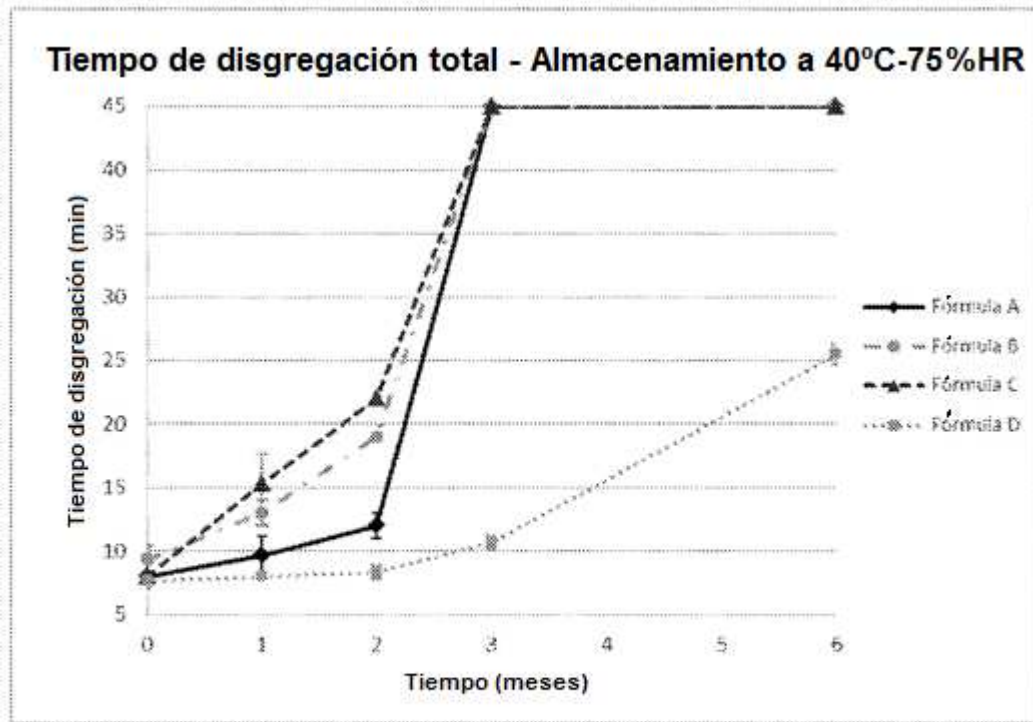


FIG. 3