

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 791**

51 Int. Cl.:

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2001 E 01958454 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 1323404**

54 Título: **Cápsula dura**

30 Prioridad:

29.08.2000 JP 2000259830

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

14.01.2014

73 Titular/es:

**NISSHIN KASEI CO., LTD. (50.0%)
7-10, Doshomachi 1-chome, Chuo-ku
Osaka-shi Osaka 541-0045, JP y
DAIDO CHEMICAL CORPORATION (50.0%)**

72 Inventor/es:

**HOSHI, NOBORU;
SHIMAMOTO, TOSHIO y
SUGIYAMA, SHIGERU**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 437 791 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

Cápsula dura.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una cápsula dura que está realizada principalmente en un polímero o copolímero obtenido polimerizando o copolimerizando al menos un monómero de vinilo polimerizable en presencia de polialcohol vinílico y/o un derivado del mismo.

10

Antecedentes de la técnica

Muchas sustancias activas (es decir, ingredientes terapéuticos) de medicinas tienen una mala solubilidad en agua; con tales sustancias, la capacidad de absorción del canal alimentario es baja, y por tanto la capacidad de utilización, la expresión de efectos terapéuticos, etc., tienden a caer o a fluctuar. En ensayos preclínicos, cuando se buscan efectos terapéuticos o parámetros biofarmacéuticos en animales o similares, es habitual facilitar la absorción del ingrediente terapéutico disolviéndolo en algún tipo de disolvente; para un ingrediente terapéutico poco soluble, se usa polietilenglicol de peso molecular relativamente bajo o un derivado del mismo, un éster de ácido graso de polioxietilensorbitán, teniendo un ácido graso 6 a 12 átomos de carbono o una sal del mismo, aceite de ricino polioxietilenado, un derivado de dietilenglicol, o similar. Sin embargo, estos disolventes son generalmente líquidos, y por tanto la obtención de comprimidos es difícil, y además la forma farmacéutica finalmente comercializada se desarrolla separadamente. Si estos disolventes se pudiesen obtener directamente en una preparación farmacéutica, entonces el tiempo requerido para obtener la preparación farmacéutica se podría reducir enormemente; la forma farmacéutica más prometedora para esto es una cápsula. Sin embargo, hay un inconveniente por cuanto si una cápsula dura de gelatina convencional se llena con polietilenglicol que tiene un grado de polimerización de 400 (PEG 400), entonces la humedad en la piel de la cápsula se desplaza al disolvente, y la cápsula se puede romper (Pharmaceutical Technology Europe, octubre, 84, 86, 88-90, 1998). Además, con una cápsula de derivado de celulosa convencional, los disolventes anteriores actúan como plastificantes, y por tanto se produce un fenómeno denominado "sudoración" sobre la superficie de la cápsula en la que el disolvente permea a través de la piel de la cápsula.

El documento WO 99/46329 A describe composiciones de polialcohol vinílico (PVA) para cápsulas con permeabilidad al vapor de agua extremadamente baja y un contenido de agua mucho menor en comparación con cápsulas de gelatina duras. Las composiciones formadoras de película en el documento WO 99/46329 A consisten en polialcohol vinílico y un sistema de endurecimiento de hidrocoloides y cationes.

Descripción de la invención

Se han llevado a cabo estudios exhaustivos para lograr el objeto anterior, y como resultado se ha descubierto que una cápsula dura obtenida principalmente de un polímero o copolímero obtenido polimerizando o copolimerizando al menos un monómero de vinilo polimerizable en presencia de polialcohol vinílico y/o un derivado del mismo tiene excelente estabilidad incluso cuando se llena con un disolvente para disolver un ingrediente terapéutico poco soluble, y además también es excelente en términos de propiedades generales que una cápsula dura debería poseer, tal como solubilidad en agua.

Esto es, en la presente invención se descubrió que se puede fabricar una cápsula dura con lo cual, usando un polímero que comprende PVA como polímero base, se mantiene la resistencia de la cápsula incluso cuando se llena con PEG 400 o similar, y además al incorporar adicionalmente ácido acrílico, ácido metacrílico, un derivado de los mismos, o similar en el polímero, la cápsula no tiende a reblandecerse, incluso en condiciones de humedad elevada dentro de un intervalo práctico, y no tiende a romperse incluso a baja humedad.

La presente invención proporciona las siguientes cápsulas duras.

Apartado 1. Una cápsula dura, que está realizada principalmente en un polímero o copolímero obtenido polimerizando o copolimerizando al menos un monómero de vinilo polimerizable en presencia de polialcohol vinílico y/o un derivado del mismo.

Apartado 2. Una cápsula dura, que está realizada principalmente en un polímero o copolímero obtenido polimerizando o copolimerizando al menos un monómero de vinilo polimerizable en presencia de polialcohol vinílico.

Apartado 3. La cápsula dura descrita en el apartado 1, en la que el derivado de polialcohol vinílico es polialcohol vinílico que tiene un grupo tiol en un extremo del mismo.

Apartado 4. La cápsula dura descrita en el apartado 1 ó 2, en la que el monómero o monómeros de vinilo polimerizables es/son al menos uno seleccionado del grupo que consiste en:

(1) ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido fumárico, ácido maleico, y ácido itacónico;

(2) sales de sodio, sales de potasio, sales de amonio y sales de alquilamina de los compuestos en (1); y

5 (3) metacrilato de metilo, acrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de butilo, metacrilato de isobutilo, acrilato de isobutilo.

10 Apartado 6. La cápsula dura descrita en el apartado 1 ó 2, en la que los monómeros de vinilo polimerizables son ácido acrílico o ácido metacrílico y metacrilato de metilo, y el ácido acrílico o ácido metacrílico es 5 a 10% en peso de la cantidad total de los monómeros de vinilo polimerizables, y el metacrilato de metilo es 50 a 95% en peso de la cantidad total de los monómeros de vinilo polimerizables.

15 Apartado 7. La cápsula dura descrita en el apartado 1 ó 2, en la que el polialcohol vinílico y/o su derivado es 20 a 95% en peso, y el monómero o monómeros de vinilo polimerizables es/son 5 a 80% en peso.

Apartado 8. La cápsula dura descrita en cualquiera de los apartados 1 a 7, que contiene además un agente gelante.

20 Apartado 9. La cápsula dura descrita en cualquiera de los apartados 1 a 8, en la que el interior de la cápsula se llena con polietilenglicol que tiene un grado de polimerización de 2000 o inferior, o un derivado del mismo.

Apartado 10. La cápsula dura descrita en cualquiera de los apartados 1 a 8, en la que el interior de la cápsula se llena con un éster de ácido graso con polioxietilensorbitán.

25 Apartado 11. La cápsula dura descrita en cualquiera de los apartados 1 a 8, en la que el interior de la cápsula se llena con un ácido graso que tiene 6 a 12 átomos de carbono o una sal del mismo.

Apartado 12. La cápsula dura descrita en cualquiera de los apartados 1 a 8, en la que el interior de la cápsula se llena con aceite de ricino polioxietilenado.

30 Apartado 13. La cápsula dura descrita en cualquiera de los apartados 1 a 8, en la que el interior de la cápsula se llena con un derivado de éter de dietilenglicol.

Apartado 14. La cápsula dura descrita en cualquiera de los apartados 9 a 13, en la que se añade además un espesante al interior de la cápsula.

35 Se proporciona a continuación una descripción con mayor detalle de la presente invención.

40 Con respecto al polialcohol vinílico y su derivado usados en la presente invención, además de una sustancia completamente hidrolizada, se puede usar una sustancia hidrolizada de forma intermedia o una sustancia parcialmente hidrolizada, diversos PVA modificados tales como PVA modificado con amina, PVA modificado con etileno y PVA modificado con un tiol terminal.

45 El PVA es un compuesto macromolecular, y se conocen aquellos de diversos grados de polimerización, pero no existen limitaciones particulares sobre el grado medio de polimerización, siendo preferible seleccionar aquel que sea óptimo en términos de concentración y viscosidad según el uso. Esto es, se dispone de diversos métodos para fabricar la cápsula dura como se muestra en el apartado a continuación, y la viscosidad óptima varía según el método, y por tanto el peso molecular de PVA utilizable se puede seleccionar según sea apropiado.

50 Los monómeros de vinilo polimerizables que se pueden usar en la presente invención incluyen, por ejemplo: al menos uno seleccionado del grupo que consiste en:

(1) ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido fumárico, ácido maleico, y ácido itacónico;

55 (2) sales de sodio, sales de potasio, sales de amonio y sales de alquilamina de los compuestos en (1); y

(3) metacrilato de metilo, acrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de butilo, metacrilato de isobutilo, acrilato de isobutilo.

60 Preferiblemente, al menos se usa uno de (1) y (2) y al menos uno de (3). Más preferiblemente, se usa ácido acrílico o ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

65 No existen limitaciones particulares sobre las cantidades usadas del PVA y/o su derivado y el monómero o monómeros de vinilo polimerizables, pero preferiblemente la cantidad usada del PVA y/o su derivado es de 20 a 95% en peso, y la cantidad usada del monómero o monómeros de vinilo polimerizables es de 5 a 80% en peso. Más

preferiblemente, la cantidad usada del PVA y/o su derivado es de 50 a 90% en peso, y la cantidad usada del monómero o monómeros de vinilo polimerizables es de 10 a 50% en peso.

Si la cantidad usada del PVA y/o su derivado es menor que 20% en peso, entonces habrá riesgo de que se reduzca en cierto modo la capacidad de la cápsula para disolverse o dispersarse en agua, en comparación con el caso de que se use 20% en peso o más. Por otro lado, si la cantidad usada excede 95% en peso, entonces habrá en cierto modo más riesgo de que la cápsula se vea afectada por la humedad, y por tanto caiga en cierto modo la resistencia y se produzca el reblandecimiento bajo una humedad elevada, en comparación con el caso de que se use 95% en peso o menos.

Además, en el caso de que se use al menos uno de (1) y (2) y al menos uno de (3) como monómeros de vinilo polimerizables, con respecto a la cantidad total de los monómeros de vinilo polimerizables, la cantidad usada del al menos uno de (1) y (2) es de 5 a 50% en peso, preferiblemente de 10 a 40% en peso, y la cantidad usada del al menos uno de (3) es de 50 a 95% en peso, preferiblemente de 60 a 90% en peso.

Como método de polimerización o copolimerización, se puede usar un método públicamente conocido; por ejemplo, el PVA y/o su derivado se añade a agua y se disuelve mediante calentamiento, y después se añade el al menos un monómero de vinilo polimerizable y un iniciador de la polimerización, y se provoca la polimerización o copolimerización, con lo que se puede obtener una resina.

El iniciador de la polimerización se usa según se requiera, y se puede usar uno usado convencionalmente. Por ejemplo, se puede usar un azocompuesto tal como hidrocloreuro de 2,2-azobis(2-amidinopropano) o AIBN (azoisobutironitrilo), un persulfato tal como persulfato de potasio, persulfato de sodio o persulfato de amonio, un peróxido orgánico tal como hidroperóxido de t-butilo, un iniciador redox tal como peróxido de hidrógeno - ácido tartárico o peróxido de hidrógeno - tartrato de sodio, etc.

Los métodos para fabricar la cápsula dura de la presente invención incluyen un método de moldeo por inyección y un método de inmersión, pero no hay limitación particular a estos métodos, en tanto que el método sea tal que se pueda moldear la cápsula dura. El método de inmersión es un método de fabricación de cápsulas que utiliza la gelación del material base de la cápsula dura debido a una diferencia de temperatura; en el caso de que el material base no se pueda gelar, se añade un denominado agente gelante. Por ejemplo, hay propuestas en la patente japonesa nº 2552937 con respecto a un agente gelante usado cuando se fabrica una cápsula dura que tiene como material base un derivado de celulosa soluble en agua. El agente gelante se selecciona según sea apropiado de acuerdo con la compatibilidad con el material base de la cápsula, pero los ejemplos específicos son kappa carrageenano, iota carrageenano, lambda carrageenano, polisacárido de semilla de tamarindo, pectina, curdlano, gelatina, furcellarano, agar, goma de xantana, goma de algarrobbilla, goma de gai-lan, etc.

Además, se puede usar un auxiliar de la gelación según se requiera. Como auxiliar de la gelación, para kappa carrageenano, se puede usar un compuesto soluble en agua que contiene uno o dos o más de iones potasio, iones amonio e iones calcio, por ejemplo cloruro de potasio, fosfato de potasio, cloruro de calcio o cloruro de amonio, y, para iota carrageenano, se puede usar un compuesto soluble en agua que contiene iones calcio, por ejemplo cloruro de calcio.

Se proporciona a continuación un ejemplo de un método de fabricación de la cápsula dura en el caso de que se use un agente gelante. La cápsula dura se puede obtener mediante un método similar a un procedimiento de moldeo de una cápsula de gelatina dura normal, a saber, se sumerge un perno de moldeo en una disolución acuosa (gel) en la que se ha disuelto el polímero o copolímero obtenido polimerizando o copolimerizando al menos un monómero de vinilo polimerizable en presencia de polialcohol vinílico y/o un derivado del mismo, el agente gelante, y, si es necesario, un auxiliar de la gelación, y después se extrae el perno de moldeo, y el polímero o copolímero mencionado anteriormente se gela y se seca.

Obsérvese que, al igual que con una cápsula de gelatina dura normal o una cápsula de derivado de celulosa, se pueden añadir si se requiere colorantes tales como tintes y pigmentos, agentes opacificantes, fragancias, etc., a la cápsula dura de la presente invención según sea apropiado, en intervalos de manera que no impidan los efectos de la presente invención.

Las cantidades usadas del agente gelante, el auxiliar de la gelación y otros aditivos se seleccionan según sea apropiado en intervalos de manera que se pueda fabricar la cápsula dura.

No hay limitaciones particulares sobre el grosor de la cápsula dura de la presente invención, con tal de que se satisfagan las funciones de la cápsula dura; el grosor es preferiblemente alrededor de 0,01 a 5 mm, más preferiblemente 0,05 a 1 mm.

Un rasgo característico de la cápsula dura de la presente invención es que se puede llenar incluso con un disolvente tal como PEG 400, que se usa para disolver un ingrediente terapéutico poco soluble pero que causa ruptura o similar debido a la migración de la humedad con una cápsula dura convencional, o algo tal como creosota, en el que el

ingrediente terapéutico ejerce un efecto adverso sobre la estabilidad de la cápsula dura. No hay limitaciones particulares sobre el disolvente introducido, con la condición de que no se vean alteradas las funciones de la cápsula; los ejemplos incluyen polietilenglicol (PEG) de peso molecular bajo y sus derivados de éster de ácido graso, derivados de éter de dietilenglicol, ésteres de ácidos grasos con alcoholes polihidroxilados, ésteres de ácidos grasos con propilenglicol, ésteres de ácidos grasos con glicerol, ésteres de ácidos grasos con poliglicerol, ésteres de ácidos grasos con polioxietilenglicerol, ésteres de ácidos grasos con sorbitán, ésteres de ácidos grasos con polioxietilensorbitán, ésteres de ácidos grasos con polioxietilensorbitol, aceite de ricino polioxietilenado, ácidos grasos de cadena media y sus sales, y sustancias que incluyen los anteriores. Con la cápsula dura de la presente invención, además de lo anterior, no hay limitaciones en absoluto sobre el llenado con otros aditivos usados habitualmente en cápsulas duras, tales como lactosa y almidones.

Los ardidés farmacéuticos, tales como la realización más fácil de la operación de llenado o la prevención de fugas del llenado fuera de la cápsula dura, se pueden lograr añadiendo un espesante para el disolvente mencionado anteriormente. No hay limitaciones particulares sobre el espesante, en tanto que sea uno de los mencionados en libros de texto farmacéuticos o similares, o uno que se use habitualmente, por ejemplo anhídrido de ácido silícico ligero, un aceite vegetal, o un derivado de celulosa.

No hay limitaciones particulares sobre el ingrediente terapéutico introducido en la cápsula dura de la presente invención, con la condición de que no altere el funcionamiento de la cápsula. Como medicinas, los ejemplos incluyen vitaminas, antipiréticos, analgésicos, antiflogísticos, agentes contra úlceras, cardiotónicos, anticoagulantes, espépticos, inhibidores de la resorción ósea, inhibidores de la vascularización, antidepresivos, agentes antitumorales, antitusivos/espectorantes, relajantes musculares, antiepilépticos, agentes antialérgicos, agentes para tratar la arritmia, vasodilatadores, depresores/diuréticos, agentes para tratar la diabetes, agentes antituberculosis, hormonas, antinarcóticos, antibacterianos, antifúngicos, antivirales, etc.; sin embargo, no hay limitación particular a estos grupos de acción farmacológica, sino más bien cualquiera que contenga un ingrediente terapéutico que tenga una solubilidad relativamente mala en agua puede ser una diana para la cápsula dura de la presente invención. Preferiblemente, el agente terapéutico es una sustancia activa poco soluble.

Además de una preparación farmacéutica para la administración oral, la cápsula dura de la presente invención también se puede usar como un inhalante o como una preparación farmacéutica para la administración rectal. Adicionalmente, además de fármacos para el tratamiento médico, la cápsula dura de la presente invención se puede usar también en los campos de fármacos/compuestos químicos para animales o plantas, cosméticos, y productos alimentarios. Además, la cápsula dura de la presente invención también se puede llenar con reactivos o similares para ensayos o síntesis, y se puede usar con objeto de simplificar su manipulación.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un dibujo esquemático que muestra un aparato de ensayo de dureza de una cápsula dura.

La figura 2 es un dibujo esquemático que muestra un aparato de ensayo de resistencia a la presión de una cápsula dura.

Mejor modo de poner en práctica la invención

Se proporciona a continuación una descripción detallada de la presente invención, con los ejemplos de trabajo divididos en ejemplos de síntesis, un ejemplo de fabricación, mostrándose ensayos de evaluación y ejemplos experimentales; sin embargo, la presente invención no está limitada a los siguientes ejemplos de trabajo. Además, "%" indica en todos los casos % en peso.

Ejemplo 1 de Síntesis

Se disolvieron completamente 75 partes en peso de PVA-SH (grado de polimerización 500, grado de hidrólisis 88%, fabricado por Kuraray Co., Ltd.) en 237 partes en peso de agua de intercambio iónico a 95°C. A continuación, se añadieron las cantidades de ácido metacrílico y metacrilato de metilo mostradas en la Tabla 1 a continuación, y, después de purgar con gas nitrógeno, se añadieron 3 partes en peso de hidroperóxido de t-butilo y se llevó a cabo la reacción, produciendo así los compuestos E-1001, E-1002, E-1003 y E-1004. Se preparó una disolución acuosa de 15 a 20% de cada uno de los componentes, y se produjeron películas de aproximadamente 0,1 mm usando un método de moldeo. En la Tabla 1 se muestran las solubilidades (solubilidad en agua, solubilidad a pH 1,2, solubilidad a pH 6,8, solubilidad en PEG 400) y resistencias (ángulo de flexión (RH 65%, estado seco) de las películas producidas.

En los ensayos de solubilidad en agua, se sumergió una pieza de película de tamaño 20 mm al cuadrado en 10 ml de agua, se llevó a cabo una agitación suave, y se averiguó si la película se disolvió o dispersó o no. En los ensayos de solubilidad a pH 1,2, se sumergió un trozo de película de tamaño 20 mm al cuadrado en 10 ml de primer fluido de Farmacopea japonesa (pH 1,2) preparado a partir de ácido clorhídrico y agua desionizada, se llevó a cabo la agitación suave, y se averiguó si la película se disolvió o dispersó o no. En los ensayos de solubilidad a pH 6,8, se

sumergió un trozo de película de tamaño 20 mm al cuadrado en 10 ml de segundo fluido de Farmacopea Japonesa (pH 6,8) preparado a partir de dihidrogenofosfato de potasio, hidróxido de sodio y agua desionizada, se llevó a cabo la agitación suave, y se averiguó si la película se disolvió o dispersó o no. En los ensayos de solubilidad en PEG 400, se sumergió un trozo de película de tamaño 20 mm al cuadrado en 10 ml de polietilenglicol (peso molecular 400) y se dejó a 60°C durante una semana, y después se averiguó si la película se disolvió o no.

Además, en los ensayos de resistencia, se envejeció un trozo de película de tamaño 10 mm x 20 mm (grosor 0,1 mm) durante al menos 24 horas a una humedad relativa de 65% o en un estado seco, y después la película se dobló lentamente 45° de una vez, y el ángulo al que se partió la película se midió en unidades de 45°.

Tabla 1: Relaciones de composiciones de polímero y valores de las propiedades de las películas para el Ejemplo 1 de Síntesis

	E-1001	E-1002	E-1003	E-1004
Composición				
PVA-SH	75	80	80	80
MAA	5	6	4	2
MMA	20	14	16	180
Solubilidad de la película				
Solubilidad en agua	Sí	Sí	Sí	Sí
Solubilidad a pH 1,2	Sí	Sí	Sí	Sí
Solubilidad a pH 6,8	Sí	Sí	Sí	Sí
PEG400	No	No	No	No
Resistencia de la película				
Ángulo de flexión ¹⁾	180°	180°	180°	180°
Ángulo de flexión ²⁾	90°	135°	135°	135°

Ángulo de flexión¹⁾: Almacenada a humedad relativa de 65%

Ángulo de flexión²⁾: Almacenada en estado seco

PVA-SH: polialcohol vinílico que tiene grupo tiol terminal, MAA: ácido metacrílico, MMA: metacrilato de metilo

Sí: Soluble

No: Insoluble

Ejemplo 2 de Síntesis

Se disolvieron completamente 75 partes en peso de PVA-SH (grado de polimerización 500 y 1500 mezclados juntos, grado de hidrólisis de 88% de ambos, obtenido de Kuraray Co., Ltd.) en 237 partes en peso de agua de intercambio iónico a 95°C. A continuación, se añadieron las cantidades de ácido acrílico y metacrilato de metilo mostradas en la Tabla 2 a continuación, y, tras la sustitución de nitrógeno, se añadieron 3 partes en peso de hidroperóxido de t-butilo y se llevó a cabo la reacción, produciendo así los compuestos E-2001, E-2002, E-2003, E-2004, E-2005 y E-2006. Las proporciones de mezclado del PVA-SH de grado de polimerización 500 y del PVA-SH de grado de polimerización 1500 fueron 50:50 (E-2001), 50:50 (E-2002), 45:55 (E-2003), 40:60 (E-2004), 20:80 (E-2005) y 10:90 (E-2006). Se preparó una disolución acuosa de 15 a 20% de cada uno de los componentes, y se produjeron películas de aproximadamente 0,1 mm usando un método de moldeo. Las solubilidades y resistencias de las películas producidas se midieron como en el Ejemplo 1 de Síntesis, y se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Relaciones de composiciones de polímero y valores de las propiedades de las películas para el Ejemplo 2 de Síntesis

	E-2001	E-2002	E-2003	E-2004	E-2005	E-2006
Composición						
PVA-SH	75	75	75	75	75	75
AA	7,5	5	7,5	7,5	7,5	7,5
MMA	17,5	20	17,5	17,5	17,5	17,5
Solubilidad de la película						
Solubilidad en agua	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Solubilidad a pH 1,2	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Solubilidad a pH 6,8	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
PEG400	No	No	No	No	No	No
Resistencia de la película						
Ángulo de flexión ¹⁾	180°	180°	180°	180°	180°	180°
Ángulo de flexión ²⁾	180°	180°	180°	180°	180°	180°

Ángulo de flexión¹⁾: Almacenada a humedad relativa de 65%

Ángulo de flexión²⁾: Almacenada en estado seco

PVA-SH: polialcohol vinílico que tiene grupo tiol terminal, AA: ácido acrílico, MMA: metacrilato de metilo

Sí: Soluble

No: Insoluble

Ejemplo 3 de Síntesis

5 Se disolvieron completamente 75 partes en peso de PVA-SH (grado de hidrólisis de 88% de ambos, obtenido de Kuraray Co., Ltd.) en 237 partes en peso de agua de intercambio iónico a 95°C. A continuación se le añadieron las cantidades de ácido metacrílico y metacrilato de metilo mostradas en la Tabla 3 a continuación, y, tras la sustitución de nitrógeno, se añadieron 3 partes en peso de hidroperóxido de t-butilo y se llevó a cabo la reacción, produciendo así los compuestos E-3001, E-3002, E-3003. Se preparó una disolución acuosa de 15 a 20% de cada uno de los componentes, y se produjeron películas de aproximadamente 0,1 mm usando un método de moldeo. Las solubilidades y resistencias de las películas producidas se midieron como en el Ejemplo 1 de Síntesis, y se muestran en la Tabla 3.

15 Tabla 3: Relaciones de composiciones de polímero y valores de las propiedades de las películas para el Ejemplo 3 de Síntesis

	E-3001	E-3002	E-3003
Composición			
PVA-SH	75	75	75
MAA	7,5	10	5
MMA	17,5	15	20
Solubilidad de la película			
Solubilidad en agua	Sí	Sí	Sí
Solubilidad a pH 1,2	Sí	Sí	Sí
Solubilidad a pH 6,8	Sí	Sí	Sí
PEG400	No	No	No
Resistencia de la película			
Ángulo de flexión ¹⁾	180°	180°	180°
Ángulo de flexión ²⁾	90°	90°	90°

Ángulo de flexión¹⁾: Almacenada a humedad relativa de 65%

Ángulo de flexión²⁾: Almacenada en estado seco

PVA-SH: polialcohol vinílico que tiene grupo tiol terminal, MAA: ácido metacrílico, MMA: metacrilato de metilo

Sí: Soluble

20 No: Insoluble

Ejemplo 4 de Síntesis

25 Se disolvieron completamente 75 partes en peso de PVA (grado de polimerización 500 y 1700 mezclados juntos, grado de hidrólisis de 88% de ambos, obtenido de Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) en 237 partes en peso de agua de intercambio iónico. A continuación, se añadieron las cantidades de ácido acrílico y metacrilato de metilo mostradas en la Tabla 4 a continuación, y, tras la sustitución de nitrógeno, se añadieron 3 partes en peso de hidroperóxido de t-butilo y se llevó a cabo la reacción, produciendo así los compuestos E-4001, E-4002, E-4003, E-4004, E-4005 y E-4006. Las proporciones de mezclamiento del PVA de grado de polimerización 500 y del PVA de grado de polimerización 1700 fueron 50:50 (E-4001), 50:50 (E-4002), 45:55 (E-4003), 40:60 (E-4004), 20:80 (E-4005) y 10:90 (E-4006). Se preparó una disolución acuosa de 15 a 20% de cada uno de los componentes, y se produjeron películas de aproximadamente 0,1 mm usando un método de moldeo. Las solubilidades y resistencias de las películas producidas se midieron como en el Ejemplo 1 de Síntesis, y se muestran en la Tabla 4.

35 Tabla 4:

	E-4001	E-4002	E-4003	E-4004	E-4005	E-4006
Composición						
PVA	75	75	75	75	75	75
AA	7,5	5	7,5	7,5	7,5	7,5
MMA	17,5	20	17,5	17,5	17,5	17,5
Solubilidad de la película						
Solubilidad en agua	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Solubilidad a pH 1,2	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Solubilidad a pH 6,8	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Solubilidad en PEG400	No	No	No	No	No	No
Resistencia de la película						
Ángulo de flexión ¹⁾	180°	180°	180°	180°	180°	180°
Ángulo de flexión ²⁾	180°	180°	180°	180°	180°	180°

Ángulo de flexión¹⁾: Almacenada a humedad relativa de 65%

Ángulo de flexión²⁾: Almacenada en estado seco

PVA-SH: polialcohol vinílico,

AA: ácido acrílico, MMA: metacrilato de metilo

Sí: Soluble
No: Insoluble

Ejemplo de Fabricación

5 Se añadieron 0,40 gramos de carrageenano y 0,30 gramos de cloruro de potasio a 200 gramos de disoluciones acuosas de los polímeros producidos en los Ejemplos 1, 2, 3 y 4 de Síntesis, preparadas de manera que el contenido no volátil fue de aproximadamente 20 a 23%, todo ello se mantuvo a aproximadamente 60°C, y se introdujo un perno de acero inoxidable a temperatura ambiente y después se extrajo, fabricando así cápsulas duras de grosor de película de aproximadamente 0,1 a 0,2 mm.

Ensayo 1 de Evaluación: Ensayo de grado de reblandecimiento de la cápsula dura

15 Se colocó sobre su lado una cápsula dura vacía, se presionó un émbolo de 3,5 mm de diámetro contra la cápsula a una velocidad constante de 5 mm/min., y se midió la resistencia máxima hasta que el diámetro de la cápsula se dividió por la mitad.

Ensayo 2 de Evaluación: Ensayo de aspecto de la cápsula dura

20 Unas cápsulas duras llenas con diversos aditivos se almacenaron durante 5 días cerradas herméticamente a 60°C o durante 7 días a temperatura ambiente, y después se verificaron las formas de las cápsulas a simple vista.

Ensayo 3 de Evaluación: Ensayo de disolución de la cápsula dura

25 Una cápsula dura vacía se separó en la parte de la tapa y la parte del cuerpo, se añadieron 50 ml de agua a 37 ± 2°C a la cápsula dura, se llevó a cabo ocasionalmente la agitación, y se midió el tiempo que tardó la cápsula dura en disolverse completamente.

Ensayo 4 de Evaluación: Ensayo de disgregación de la cápsula dura

30 El tiempo de disgregación de la cápsula dura se midió según el método de ensayo de disgregación en la Farmacopea Japonesa 13ª edición. Para aproximadamente 1.000 ml de agua, y primer fluido (pH 1,2) y segundo fluido (pH 6,8) de la Farmacopea japonesa, se introdujo una cápsula con la parte de la tapa y del cuerpo juntas en una máquina de ensayo de disgregación siguiendo el método normal, y se colocó encima un disco, y se midió el tiempo necesario para la disgregación.

Ensayo 5 de Evaluación: Ensayo de dureza de la cápsula dura

40 Usando el aparato de ensayo de dureza de la cápsula dura mostrado en la Fig. 1, se midió la resistencia de una cápsula dura vacía. Esto es, se investigó el daño a la cápsula dura cuando se dejó caer verticalmente un peso de 50 gramos sobre la cápsula vacía desde 10 cm.

Ensayo 6 de Evaluación: Ensayo de resistencia a la presión de la cápsula dura

45 Usando el aparato de ensayo de resistencia a la presión de la cápsula dura mostrado en la Fig. 2, se midió la resistencia de una cápsula dura. Esto es, se investigó el daño a la cápsula dura cuando la cápsula dura se presionó con una fuerza de 5 kilogramos.

Ejemplo 1 Experimental

50 Unas cápsulas duras (sin relleno) producidas mediante el método en el ejemplo de fabricación usando como materias primas polímeros de los ejemplos 1, 2, 3 y 4 sintéticos se almacenaron durante 1 día a 25°C y RH 75%, y después se midió la resistencia de cada una de las cápsulas usando el método de ensayo 1 de evaluación. Los resultados de las medidas se muestran en la tabla 5.

55 Tabla 5. Ensayo de grado de reblandecimiento de cápsulas duras

Cápsula dura	E-1001	E-1002	E-1003	E-1004	E-2001	E-2002
Resistencia (gramos)	97	128	148	160	170	212

Cápsula dura	E-2003	E-2004	E-2005	E-2006	E-3001
Resistencia (gramos)	224	162	170	180	136

Cápsula dura	E-4001	E-4002	E-4003	E-4004	E-4005	E-4006
Resistencia (gramos)	180	200	212	194	180	165

Ejemplo 2 Experimental

Las solubilidades de cápsulas duras producidas mediante el método en el Ejemplo de Fabricación usando como materias primas los polímeros de los Ejemplos 1, 2 y 4 Sintéticos, y una cápsula de gelatina comercialmente disponible (nombre comercial: Cápsula de Gelatina; fabricada por Shionogi Qualicaps Co., Ltd.) y cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa (nombre comercial: Cellcap; fabricada por Shionogi Qualicaps Co., Ltd.) (denominada en adelante como la cápsula de HPMC), se midieron usando el método del Ensayo 3 de Evaluación. Los resultados de las medidas se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Tiempo de disolución de cápsulas duras (minutos; agua, 37°C)

Cápsula dura	Gelatina	HPMC	E-1001	E-1002	E-1003	E-1004
Tiempo de disolución (min.)	3,5	8,2	6,3	6,8	4,5	5,3
Cápsula dura	E-2001	E-2002	E-2003	E-2004	E-2005	E-2006
Tiempo de disolución (min.)	7,7	9,8	11,3	11,0	9,5	8,7
Cápsula dura	E-4001	E-4002	E-4003	E-4004	E-4005	E-4006
Tiempo de disolución (min.)	6,8	8,8	9,2	9,6	8,8	7,4

Ejemplo 3 Experimental

Se prepararon cinco de cada una de las cápsulas duras producidas por el método en el Ejemplo de Fabricación usando como materias primas los polímeros de los Ejemplos 1, 2, 3 y 4 Sintéticos, y la Cápsula de Gelatina y la cápsula de HPMC comercialmente disponibles, se llevó a cabo el almacenamiento durante 3 días en condiciones de temperatura ambiente y una humedad relativa de 57%, y se midieron las resistencias usando el método de Ensayo 5 de Evaluación. Los resultados de las medidas se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Resistencia con el almacenamiento de cápsulas duras

Cápsula	Valor de humedad (%)	Ruptura
Gelatina	14,2	0/5
HPMC	6,4	0/5
E-1001	6,8	0/5
E-1002	7,2	0/5
E-1003	6,9	0/5
E-1004	6,7	0/5
E-2001	7,1	0/5
E-2002	6,7	0/5
E-2003	6,7	0/5
E-2004	6,7	0/5
E-2005	6,9	0/5
E-2006	6,8	0/5
E-3001	6,7	0/5
E-4001	6,6	0/5
E-4002	6,8	0/5
E-4003	6,3	0/5
E-4004	7,1	0/5
E-4005	6,5	0/5
E-4006	6,5	0/5

Ejemplo 4 Experimental

Se introdujeron 0,5 ml de PEG 400 o un éster de ácido graso con polioxietilensorbitán (nombre comercial: Tween 80) en cápsulas duras producidas mediante el método en el Ejemplo de Fabricación usando como materiales primas polímeros de los Ejemplos 2, 3 y 4 Sintéticos, y la cápsula de gelatina y la cápsula de HPMC comercialmente disponibles, se llevó a cabo el almacenamiento durante 5 días cerrado herméticamente a 60°C, y después se midió el aspecto y la resistencia a la presión usando los métodos de los Ensayos 2 y 6 de Evaluación. Los resultados de las medidas se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: Aspecto y resistencia a la presión de cápsulas duras llenas con disolventes durante ensayos de esfuerzo

Cápsula	PEG400		Tween80	
	Aspecto	Ruptura	Aspecto	Ruptura
Gelatina	Sin cambio	2/2	Ligeramente deformada	0/2
HPMC	Deformada	0/2	Ligeramente deformada	0/2
E-2001	Sin cambio	0/2	Sin cambio	0/2
E-2002	Sin cambio	0/2	Sin cambio	0/2
E-2003	Sin cambio	0/2	Sin cambio	0/2
E-2004	Sin cambio	0/2	Sin cambio	0/2
E-2006	Sin cambio	0/2	Sin cambio	0/2
E-3001	Sin cambio	0/2	Sin cambio	0/2
E-4001	Sin cambio	0/2	Sin cambio	0/2
E-4002	Sin cambio	0/2	Sin cambio	0/2
E-4003	Sin cambio	0/2	Sin cambio	0/2
E-4004	Sin cambio	0/2	Sin cambio	0/2
E-4005	Sin cambio	0/2	Sin cambio	0/2
E-4006	Sin cambio	0/2	Sin cambio	0/2

Ejemplo 5 Experimental

5 Se introdujeron 0,5 ml de PEG 400, o un éster de ácido graso glicerílico de PEG (nombre comercial: Labrasol), o un éster de ácido graso con polioxietilensorbitán (nombre comercial: Tween 80) en cápsulas duras producidas mediante el método en el Ejemplo de Fabricación usando como materias primas polímeros de los Ejemplos 2 (E-2006) y 4 (E-4006) Sintéticos, y se midió el tiempo de disgregación usando el método del Ensayo 4 de Evaluación. Los resultados de las medidas se muestran en la Tabla 9.

10

Tabla 9: Tiempo de disgregación de cápsulas duras (minutos; agua, 37°C)

Relleno	E-2006			E-4006		
	Agua	Primer fluido	Segundo fluido	Agua	Primer fluido	Segundo fluido
PEG400	4,6	5,8	5,2	4,2	6,2	6,0
Labrasol	5,1	4,3	4,5	5,8	5,0	4,0
Tween80	6,5	12,2	14,3	5,2	10,2	8,6

Ejemplo 6 Experimental

15

Se introdujeron 0,5 ml de PEG 400, un éster de PEG con ácido graso glicerílico (nombre comercial: Labrasol), un éster de ácido graso con polioxietilensorbitán (nombre comercial: Tween 80), ácido cáprico, un derivado de etilenglicol (nombre comercial: Transcutol P), o propilenglicol, en cápsulas duras producidas mediante el método en el Ejemplo de Fabricación usando como materias primas polímeros de los Ejemplos 2 (E-2006) y 4 (E-4006) Sintéticos, y la cápsula de gelatina y la cápsula de HPMC comercialmente disponibles, se llevó a cabo el almacenamiento durante 1 semana a temperatura ambiente, y después se midió el aspecto y la resistencia a la compresión de las cápsulas duras usando los métodos de los Ensayos 2 y 6 de Evaluación. Los resultados de las medidas se muestran en la Tabla 10.

20

25 Tabla 10: Aspecto y resistencia a la compresión tras almacenar a temperatura ambiente (1 semana) cuando se llenan con un disolvente

Relleno	E-2006		E-4006	
	Aspecto	Ruptura	Aspecto	Ruptura
PEG400	Sin cambio	0/2	Sin cambio	0/2
Labrasol	Sin cambio	0/2	Sin cambio	0/2
Tween80	Sin cambio	0/2	Sin cambio	0/2
Ácido cáprico	Sin cambio	0/2	Sin cambio	0/2
Transcutol P	Sin cambio	0/2	Sin cambio	0/2
Propilenglicol	Sin cambio	0/2	Sin cambio	0/2

Relleno	HPMC		Gelatina	
	Aspecto	Ruptura	Aspecto	Ruptura
PEG400	Ligeramente deformada	0/2	Sin cambio	2/2
Labrasol	Ligeramente deformada	0/2	Ligeramente deformada	0/2
Tween80	Ligeramente deformada	0/2	Sin cambio	1/2
Ácido cáprico	Ligeramente deformada	0/2	Sin cambio	1/2
Transcutol P	Deformada	2/2	Sin cambio	2/2
Propilenglicol	Deformada	2/2	Deformada	2/2

Ejemplo 7 Experimental

5 Se añadieron 40 partes en peso de cera blanca de abejas a 960 partes en peso de PEG 400, y se llevó a cabo el mezclamiento con agitación a 70°C. Se introdujeron 0,5 ml de este conjunto en cápsulas duras producidas mediante el método en el Ejemplo de Fabricación usando como materias primas polímeros de los Ejemplos 2 (E-2006) y 4 (E-4006) Sintéticos, y la cápsula de gelatina y la cápsula de HPMC comercialmente disponibles, se llevó a cabo el almacenamiento durante 1 semana a temperatura ambiente, y después se midió el aspecto y la resistencia a la compresión de las cápsulas duras usando los métodos de los Ensayos 2 y 6 de Evaluación. Los resultados de las medidas se muestran en la Tabla 11.

Ejemplo 8 Experimental

15 Se añadieron 26 partes en peso de anhídrido de ácido silícico ligero a 974 partes en peso de PEG 400, y se llevó a cabo el mezclamiento con agitación a 8000 rpm. Se introdujeron 0,5 ml de este conjunto en cápsulas duras producidas mediante el método en el Ejemplo de Fabricación usando como materias primas polímeros de los Ejemplos 2 (E-2006) y 4 (E-4006) Sintéticos, y la cápsula de gelatina y la cápsula de HPMC comercialmente disponibles, se llevó a cabo el almacenamiento durante 1 semana a temperatura ambiente, y después se midió el aspecto y la resistencia a la compresión de las cápsulas duras usando los métodos de los Ensayos 2 y 6 de Evaluación. Los resultados de las medidas se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11: Aspecto y resistencia a la compresión tras almacenar a temperatura ambiente (1 semana) cuando se llenan con un relleno de viscosidad elevada

Relleno	E-2006		E-4006	
	Aspecto	Ruptura	Aspecto	Ruptura
PEG400/ cera blanca de abejas	Sin cambio	0/2	Sin cambio	0/2
PEG400/ anhídrido de ácido silícico ligero	Sin cambio	0/2	Sin cambio	0/2

Relleno	HPMC		Gelatin	
	Aspecto	Ruptura	Aspecto	Ruptura
PEG400/ cera blanca de abejas	Deformada	0/2	Sin cambio	2/2
PEG400/ anhídrido de ácido silícico ligero	Deformada	0/2	Sin cambio	2/2

[Evaluación como materias primas para cápsulas duras]

30 Como se muestra en las Tablas 1, 2, 3 y 4, todos los polímeros de E-1001 a E-4006 se disuelven en agua y en disoluciones acuosas ácidas y neutras, pero no se disuelven en PEG 400. Además, todas las películas se parten con dificultad cuando se doblan, y por tanto los polímeros son adecuados como materias primas para cápsulas duras.

[Grado de reblandecimiento de la cápsula dura de la presente invención]

35 Como se muestra en la Tabla 5, la cápsula dura de la presente invención tiene una resistencia elevada incluso bajo humedad elevada, sin que se observe reblandecimiento.

[Solubilidad y disgregación de la cápsula dura de la presente invención]

40 Como se muestra en la Tabla 6, el tiempo para la disolución en agua de la cápsula de la presente invención está en todos los casos dentro de los 12 minutos, es decir, la solubilidad es buena. Además, como se muestra en la Tabla 9, incluso cuando se llena con PEG 400, Labrasol o Tween 80, la cápsula dura de la presente invención se disgrega rápidamente en agua y en el primer fluido y en el segundo fluido.

45 [Resistencia a impacto de la cápsula dura de la presente invención]

Como se muestra en la Tabla 7, la resistencia a impacto de la cápsula de la presente invención es comparable con aquella de una cápsula de gelatina y de una cápsula de HPMC comercialmente disponibles, y por tanto se juzga que la cápsula de la presente invención se puede usar adecuadamente como una cápsula dura.

5 [Introducción de disolventes en cápsula dura de la presente invención]

10 Como se muestra en la Tabla 8, cuando cápsulas duras llenas de PEG 400 o Tween 80 se almacenan en condiciones adversas de 60°C, la cápsula de gelatina y la cápsula de HPMC comercialmente disponibles muestran deformación y ruptura, mientras que la cápsula de la presente invención no muestra deformación o ruptura. Además, como se muestra en las tablas 10 y 11, la cápsula dura de la presente invención no se deforma, y no se observa ruptura, incluso cuando se llena con cualquiera de los diversos rellenos.

Aplicabilidad industrial

15 Según la cápsula dura de la presente invención, es posible la preparación farmacéutica de una cápsula dura llena de polietilenglicol (PEG) de peso molecular relativamente bajo o un derivado del mismo, un éster de ácido graso con polioxietilensorbitán, un ácido graso que tiene 6 a 12 átomos de carbono o una sal del mismo, aceite de ricino polioxietilenado, un derivado de dietilenglicol, o similar, para los cuales la preparación farmacéutica de una cápsula se considera que es difícil con una cápsula dura convencional desde el punto de vista de la estabilidad.

20 Esto es, la cápsula dura de la presente invención se puede llenar con muchos rellenos que fueron considerados no adecuados con cápsulas duras convencionales desde el punto de vista del cambio en el aspecto, resistencia, etc.; la cápsula dura de la presente invención contribuirá así a la mejora de la velocidad de disponibilidad eficaz de fármacos, la simplificación de preparaciones farmacéuticas, y el desarrollo rápido de preparaciones farmacéuticas.

25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Cápsula dura, que está realizada principalmente en un polímero o copolímero obtenido polimerizando o copolimerizando al menos un monómero de vinilo polimerizable en presencia de polialcohol vinílico y/o polialcohol vinílico que presenta un grupo tiol en un extremo del mismo,
- en la que el monómero de vinilo polimerizable es al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en:
- 10 (1) ácido acrílico y ácido metacrílico;
- (2) sales de sodio, sales de potasio, sales de amonio y sales de alquilamina de los compuestos en (1); y
- 15 (3) metacrilato de metilo, acrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de butilo, metacrilato de isobutilo, y acrilato de isobutilo, y
- en la que el polialcohol vinílico y/o el polialcohol vinílico que presenta un grupo tiol en un extremo del mismo es 20 a 95% en peso, y el polímero de vinilo polimerizable es 5 a 80% en peso.
- 20 2. Cápsula dura según la reivindicación 1, en la que
- al menos un elemento seleccionado de entre
- (1) ácido acrílico y ácido metacrílico; y
- 25 (2) sales de sodio, sales de potasio, sales de amonio y sales de alquilamina de los compuestos en (1); y
- al menos un elemento seleccionado de entre
- 30 (3) metacrilato de metilo, acrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de butilo, metacrilato de isobutilo, y acrilato de isobutilo,
- se usan como monómero de vinilo polimerizable.
- 35 3. Cápsula dura según la reivindicación 2, en la que como el monómero de vinilo polimerizable se utilizan ácido acrílico o ácido metacrílico, y metacrilato de metilo.
- 40 4. Cápsula dura según la reivindicación 2 o 3, en la que dicho al menos un elemento seleccionado de (1) y (2) es 5 a 50% en peso, y dicho al menos un elemento seleccionado de (3) es 50 a 95% en peso, con respecto a la cantidad total de monómero de vinilo polimerizable.
- 45 5. Cápsula dura según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que contiene además un agente gelante.
6. Cápsula dura según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el interior de la cápsula se llena con polietilenglicol que presenta un grado de polimerización de 2.000 o inferior, o un derivado del mismo.
7. Cápsula dura según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el interior de la cápsula se llena con un éster de ácido graso de polioxietilensorbitán.
- 50 8. Cápsula dura según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el interior de la cápsula se llena con un ácido graso que presenta 6 a 12 átomos de carbono o una sal del mismo.
9. Cápsula dura según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el interior de la cápsula se llena con aceite de ricino polioxietileno.
- 55 10. Cápsula dura según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el interior de la cápsula se llena con un derivado de éter de dietilenglicol.
- 60 11. Cápsula dura según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en la que se añade además un espesante al interior de la cápsula.

Fig. 1

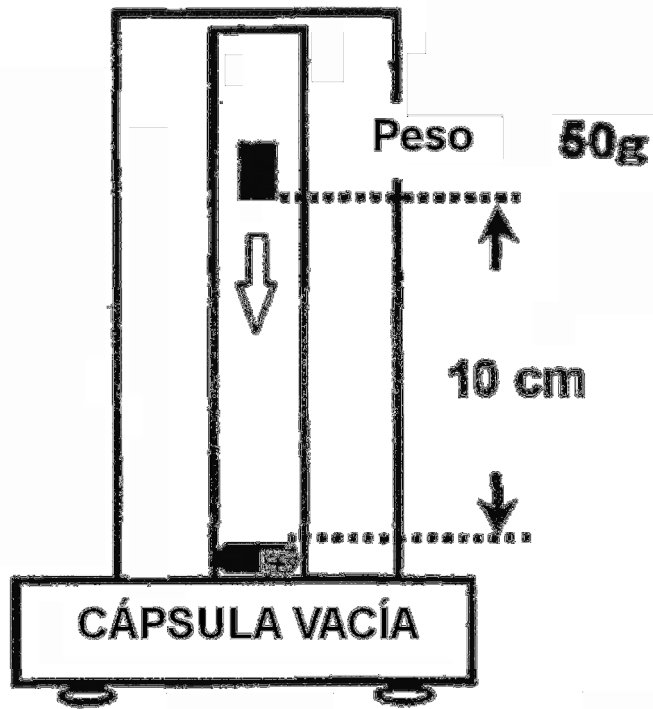


Fig. 2

