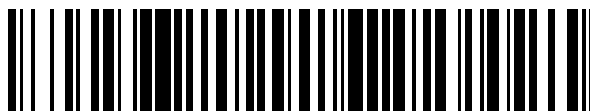


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 295**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 9/48</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/36</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/40</b>	(2006.01)
<b>A61K 35/74</b>	(2015.01)
<b>A61K 38/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/16</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/45</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/36</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/42</b>	(2007.01)
<b>A61P 1/00</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.09.2012 PCT/JP2012/074412**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013 WO13145379**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2012 E 12872930 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2832352**

54 Título: **Cápsula desintegrable de manera específica en el intestino grueso**

30 Prioridad:

**30.03.2012 JP 2012078529**

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

**06.07.2017**

73 Titular/es:

**MORISHITA JINTAN CO., LTD. (100.0%)  
2-40, Tamatsukuri 1-chome, Chuo-ku  
Osaka-shi Osaka 540-8566, JP**

72 Inventor/es:

**KAMAGUCHI, RYOSEI y  
MIZUTANI, MASAFUMI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 622 295 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 desintegrable de manera específica en el intestino grueso

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una cápsula que se desintegra específicamente en el intestino grueso, en particular, a una cápsula que, cuando se administra por vía oral, no se desintegra ni en el estómago y ni en el intestino delgado, sino que se desintegra en el intestino grueso para liberar el contenido de la cápsula.

10

**Antecedentes de la invención**

Numerosos agentes principales contenidos en las cápsulas o medicamentos se ven gravemente afectados por la enzima degradante de pH. Especialmente, estos se administran por vía oral a un ser humano pasando a través de los órganos digestivos del cuerpo humano y se degradan por una secreción (tal como ácidos del estómago, ácido biliar, pepsina, lipasa y similares). Es muy importante para los campos de la medicina o de los alimentos funcionales que dicho agente principal se transporte de manera segura a una parte específica de un cuerpo humano sin degradación alguna.

15

20

Hasta ahora ha habido numerosas solicitudes de patentes, tales como los documentos JP-A-7-2650 (documento de patente 1), JP-A-7-10745 (documento de patente 2), JP-A-4-41422 (documento de patente 3), JP-A-4-225922 (documento de patente 4), JP-A-10-324642 (documento de patente 5), JP-A-2001-48779 (documento de patente 6), JP-A-2011-105654 (documento de patente 7), JP-A-7-2701 (documento de Patente 8), JP-A-6-179618 (documento de patente 9), JP-A-01/10467 (documento de patente 10) y JP-A-7-69867 (documento de patente 11).

25

Los documentos de patente 1 y 2 divulgan una combinación de un medicamento de liberación controlada y un recubrimiento soluble en el intestino, por medio del cual el medicamento se libera después de pasar a través de un estómago en el que los ácidos fuertes atacan al medicamento. En la técnica de los documentos de patente, la variación de los tiempos de inicio de la liberación se controla en algún grado, en comparación con un medicamento que no tiene un recubrimiento soluble en el intestino, pero los tiempos de inicio de la liberación aún varían basándose en las diferencias de las condiciones corporales entre los individuos.

30

Los documentos de patente 3 a 7 divulgan que un contenido del medicamento está recubierto con un recubrimiento de quitosano y el recubrimiento de quitosano se recubre adicionalmente con un recubrimiento soluble en el medio intestinal que es resistente a los ácidos del estómago. El recubrimiento de quitosano se desintegra en el intestino grueso por la acción de microbios entéricos o presión osmótica para liberar el contenido del medicamento en el intestino grueso. Generalmente, el quitosano no se disuelve en agua o en un disolvente orgánico, solo se disuelve en una solución de ácido. Cuando se produce el recubrimiento de quitosano, el quitosano ha de disolverse en una solución de ácido y el contenido del medicamento ha de recubrirse con la solución de ácido de quitosano. No obstante, el recubrimiento de quitosano ha de incluir ácido en pequeñas cantidades y no se puede excluir el ácido completamente. La presencia de ácido en el recubrimiento de quitosano disminuye la resistencia del recubrimiento a los ácidos y puede producir efectos negativos en el contenido del recubrimiento de quitosano.

35

40

El documento de patente 8 propone el uso de quitosano soluble en agua que tiene un grado de desacetilación del 40 al 60 %, con el fin de resolver el problema del uso de ácido para disolver quitosano. El quitosano soluble en agua no tiene una resistencia suficiente al agua y no es adecuado para materiales que se desintegran específicamente en el intestino grueso.

45

El documento de patente 9 propone un proceso de producción de una cápsula curada de quitosano, que comprende la disolución del quitosano en una solución de ácido en la que se dispersan micropartículas de sílice, y su conformación en una forma adecuada por secado y solidificación, seguido por tratamiento con álcali para eliminar el residuo de ácido, a efectos de resolver el problema del uso de ácido para disolver quitosano. No obstante, para llevar a cabo el proceso, en realidad es necesario un proceso adicional (por ejemplo, enjuagando las cápsulas resultantes con agua para eliminar el exceso de álcali y sal como productos secundarios) junto con el tratamiento con álcali.

50

55

El documento de patente 10 propone que un contenido se recubra con un polímero insoluble en agua en el que se dispersa el polvo de quitosano, seguido por su recubrimiento con un polímero soluble en medio intestinal (es decir, polímero hidrófobo), con el fin de resolver el problema del uso de ácido para disolver quitosano. Ya que el disolvente orgánico es necesario para disolver el polímero hidrófobo, el uso del disolvente orgánico requiere una seguridad en el procedimiento de producción y causa otros problemas, tales como eliminación del disolvente orgánico, efectos adversos sobre el contenido de la cápsula y mejora del coste de producción.

60

Los presentes inventores propusieron una cápsula soluble en medio intestinal de la cual se forma una cubierta a partir de una mezcla de gelatina como polímero natural soluble en agua y pectina (véase documento de patente 11). No obstante, la cápsula no es soluble en el intestino grueso. Las cápsulas que se desintegran específicamente en el

65

intestino grueso aún se desean.

### Literatura de patentes

- 5        Literatura de patente 1: JP-A-7-2650  
 Literatura de patente 2: JP-A-7-10745  
 Literatura de patente 3: JP-A-4-41422  
 Literatura de patente 4: JP-A-4-225922  
 Literatura de patente 5: JP-A-10-324642  
 10        Literatura de patente 6: JP-A-2001-48779  
 Literatura de patente 7: JP-A-2011-105654  
 Literatura de patente 8: JP-A-7-2701  
 Literatura de patente 9: JP-A-6-179618  
 Literatura de patente 10: JP-A-01/10467  
 15        Literatura de patente 11: JP-A-7-69867

### Sumario de la invención

#### Problema técnico

- 20        La presente invención tiene por objeto obtener cápsulas que no se desintegran ni en el estómago ni en el intestino delgado tras la administración por vía oral y que se desintegran específicamente en el intestino grueso. Además, las cápsulas se producen de forma segura y fácil. La presente invención tiene por objeto resolver los problemas asociados con las cápsulas convencionales mencionadas anteriormente.

#### Solución al problema

- 25        Al igual que los resultados de un estudio intenso para lograr el objeto anterior, los presentes inventores proporcionan, utilizando como materiales de cubierta un polímero natural soluble en agua y polvo de quitosano disperso en el mismo, una cápsula que no se desintegra ni en el estómago ni en el intestino delgado tras la administración por vía oral y que se desintegra específicamente en el intestino grueso, en el que las cápsulas se producen de forma segura y fácil, y las cápsulas se obtienen sin necesidad de utilizar disolventes orgánicos.

- 30        La presente invención proporciona una cápsula que se desintegra específicamente en el intestino grueso, que comprende un contenido que comprende un agente principal, y una cubierta, que recubre el contenido, que comprende un polímero natural soluble en agua como material de base de cubierta y polvo de quitosano que se dispersa en el polímero natural soluble en agua, donde el polímero natural soluble en agua es una mezcla de un primer polímero natural soluble en agua y un segundo polímero natural soluble en agua, donde el primer polímero natural soluble en agua se selecciona entre el grupo que consiste en gelatina, carragenina, almidón, agar, pululano, almidón modificado, ácido algínico, manano y una mezcla de los mismos, y el segundo polímero natural soluble en agua se selecciona entre el grupo que consiste en pectina, goma gelana, curdlano y una mezcla de los mismos, y donde  
 35        el primer polímero soluble en agua está presente en una cantidad del 1 al 98 %, el segundo polímero natural soluble en agua está presente en una cantidad del 1 al 24 %, y el polvo de quitosano está presente en una cantidad del 1 al  
 40        27 %, dichas cantidades se basan en el peso total de una cubierta seca.  
 45        Con el fin de realizar la presente invención de manera preferente:

- 50        la cápsula de la presente invención puede comprender además un plastificante, y el polvo de quitosano puede derivarse preferentemente de un animal o planta.  
 Además, el polímero natural soluble en agua anterior puede ser preferentemente una combinación de gelatina como el primer polímero natural soluble en agua y pectina como el segundo polímero soluble en agua.

- 55        Asimismo, una capa o capas intermedias pueden estar presentes preferentemente entre el contenido y la cubierta.

- El agente principal de la presente invención puede seleccionarse preferentemente entre el grupo que consiste en un fármaco polipeptídico, *bifidobacterium*, *lactobacillus*, lactoferrina y natoquinasa.

- 60        El agente principal puede seleccionarse preferentemente entre el grupo que consiste en *bifidobacterium* y *lactobacillus*.

- La presente invención también proporciona un método de producción de la cápsula definida anteriormente, que comprende la eyección en una solución de refrigeración de una gota de solución de un contenido que contiene un agente principal y una solución de cubierta que contiene, comprende un polímero natural soluble en agua como material de base de cubierta y polvo de quitosano que se dispersa en el polímero natural soluble en agua desde una boquilla más externa, donde el polímero natural soluble en agua es una mezcla de un primer polímero natural  
 65        soluble en agua y un segundo polímero natural soluble en agua, donde el primer polímero natural soluble en agua se selecciona entre el grupo que consiste en gelatina, carragenina, almidón, agar, pululano, almidón modificado, ácido algínico, manano y una mezcla de los mismos, y el segundo polímero natural soluble en agua se selecciona entre el grupo que consiste en pectina, goma gelana, curdlano y una mezcla de los mismos, y donde el primer polímero soluble en agua está presente en una cantidad del 1 al 98 %, el segundo polímero natural soluble en agua está presente en una cantidad del 1 al 24 %, y el polvo de quitosano está presente en una cantidad del 1 al 27 %, dichas cantidades se basan en el peso total de una cubierta seca.

soluble en agua y un segundo polímero natural soluble en agua, donde el primer polímero natural soluble en agua se selecciona entre el grupo que consiste en gelatina, carragenina, almidón, agar, pululano, almidón modificado, ácido algínico, manano y una mezcla de los mismos y el segundo polímero natural soluble en agua se selecciona entre el grupo que consiste en pectina, goma gelana, curdlano y una mezcla de los mismos.

5

### **Efectos ventajosos de la invención**

La presente invención proporciona cápsulas que no se desintegran ni en el estómago y ni en el intestino delgado tras la administración por vía oral y que se desintegran específicamente en el intestino grueso, utilizando como materiales de cubierta un polímero natural soluble en agua y polvo de quitosano dispersado en el mismo. Además, las cápsulas se producen de forma segura y fácil, y las cápsulas se obtienen sin necesidad de utilizar disolventes orgánicos.

10

### **Breve descripción de los dibujos**

La Fig. 1 son fotomicrografías de las cápsulas que muestran los resultados del ensayo de desintegración de las cápsulas de acuerdo con el ensayo de desintegración de la duodécima edición de la Farmacopea Japonesa.

15

### **Descripción detallada de las realizaciones preferentes**

La presente invención se dirige a una cápsula que comprende un contenido que comprende un agente principal, y una carcasa, que recubre el contenido, que comprende un polímero natural soluble en agua como un material de base de cubierta y polvo de quitosano que se dispersa en el polímero natural soluble en agua.

20

El polímero natural soluble en agua utilizado para el material de cubierta de la cápsula de la presente invención es una combinación de un primer polímero soluble en agua que proporciona resistencia mecánica, capacidad de formación de la cubierta y adherencia, y un segundo polímero soluble en agua que proporciona resistencia a los ácidos contra los ácidos del estómago. El primer polímero soluble en agua se selecciona entre gelatina, carragenina, almidón, agar, pululano, almidón modificado, ácido algínico, manano y una mezcla de los mismos. El segundo polímero soluble en agua se selecciona entre pectina, goma gelana, curdlano y una mezcla de los mismos.

25

30

El primer polímero soluble en agua está presente en una cantidad del 1 al 98 % en masa, preferentemente del 2 al 85 % en masa, más preferentemente del 3 al 70 % en masa, basado en un peso total de la cubierta después del secado. Las cantidades inferiores al 1 % en masa reducen la resistencia de las cápsulas resultantes y las superiores al 98 % en masa pueden no proporcionar resistencia a los ácidos y propiedades de desintegración en el intestino grueso.

35

El segundo polímero soluble en agua está presente en una cantidad del 1 al 24 % en masa, preferentemente del 2 al 18 % en masa, más preferentemente del 3 al 6 % en masa, basado en un peso total de la cubierta seca. Las cantidades inferiores al 1 % en masa no proporcionan una resistencia suficiente a los ácidos y las superiores al 24 % en masa aumentan la viscosidad de la solución de cubierta y dificultan la producción de cápsulas.

40

El quitosano puede obtenerse por desacetilación de quitina. La desacetilación puede llevarse a cabo por calentamiento en álcali concentrado. La quitina es un polisacárido en el que la N-acetil-D-glucosamina está linealmente unida con un enlace  $\beta$ -1,4, y la quitina está contenida en los caparazones de cangrejos o camarones, la capa externa de los insectos, la estructura esquelética de sepias, pared celular de hongos, tales como setas. El quitosano empleado en la presente invención puede derivarse de animales o plantas.

45

El polvo de quitosano utilizado para la cápsula de la presente invención tiene un tamaño de partículas del 90 % o más que pasan a través de un tamiz que tiene una apertura de 22  $\mu\text{m}$  (malla 580) al 90 % o más que pasan a través de un tamiz con una apertura de 355  $\mu\text{m}$  (malla 42), preferentemente de 90 % o más que pasan a través de un tamiz que tiene una apertura de 45  $\mu\text{m}$  (malla 330) al 90 % o más que pasan a través de un tamiz con una apertura de 250  $\mu\text{m}$  (malla 60), más preferentemente del 90 % o más que pasan a través de un tamiz que tiene una apertura de 75  $\mu\text{m}$  (malla 200) al 90 % o más que pasan a través de un tamiz con una apertura de 180  $\mu\text{m}$  (malla 83). Cuando el polvo de quitosano es inferior al límite inferior, el quitosano hace que la solución de polímero natural soluble en agua tenga una alta viscosidad, cuando se dispersa, y dificulta la formación de cápsulas. Cuando el polvo de quitosano es superior al límite superior, es difícil dispersar de forma uniforme el quitosano en una solución de cubierta y formar cápsulas. El quitosano más grande no proporciona suficientes propiedades de desintegración en el intestino grueso.

50

55

El polvo de quitosano está presente en una cantidad del 1 al 27 % en masa, preferentemente del 3 al 18 % en masa, más preferentemente del 6 al 12 % en masa, basado en una cantidad total de cubierta seca. Las cantidades inferiores al 1 % en masa no muestran propiedades de desintegración en el intestino grueso y las superiores al 27 % en masa no forman una cápsula.

60

La cubierta de la cápsula puede contener un plastificante que tiene flexibilidad en condiciones secas. Ejemplos de plastificantes son glicerol, sorbitol y similares. El plastificante puede estar presente en la cubierta de la cápsula en

65

una cantidad del 1 al 50 % en masa, preferentemente del 5 al 40 % en masa, más preferentemente del 15 al 30 % en masa, basado en un peso total de la cubierta seca. Cuando una cantidad es inferior al 1 % en masa, la cubierta de la cápsula no es resistente contra el secado al vacío y no muestra una flexibilidad suficiente después de que se seque la cubierta, resultando en la rotura de la cubierta. Cuando es superior al 50 % en masa, la cubierta de la cápsula es demasiado blanda y sería adhesiva o se fundiría a una temperatura elevada.

La cubierta de la cápsula de la presente invención puede contener preferentemente un aditivo, tal como ácido orgánico, ácido inorgánico, ajustador de pH, un compuesto que tiene un ion divalente o una mezcla de los mismos, a fin de alcanzar las propiedades de desintegración en el intestino grueso para personas con aclorhidria o hipoclorhidria en el que una concentración de ácido clorhídrico en los jugos digestivos del estómago es baja. En el caso de ácido orgánico, la superficie de la cápsula puede estar recubierta con ácido orgánico o se puede sumergir en una solución de los aditivos mencionados anteriormente.

La cápsula de la presente invención tiene un grosor de cubierta de 10 a 600  $\mu\text{m}$ , preferentemente 30 a 400  $\mu\text{m}$ , más preferentemente 40 a 250  $\mu\text{m}$  después del secado. El grosor de la cubierta inferior a 10  $\mu\text{m}$  reduce la resistencia de la cubierta y los superiores a 600  $\mu\text{m}$  disminuyen una cantidad de contenido y proporcionan una desintegración suficiente.

El agente principal del contenido de la cápsula de la presente invención es uno que es preferente para ser absorbido en el intestino grueso y se degrada, descompone o disminuye su actividad por un cambio del pH o por las secreciones entre el intestino grueso y la boca, tales como los ácidos del estómago, ácido biliar, proteasa, pepsina, lipasa y similares. El principal agente puede ser un fármaco peptídico o un fármaco terapéutico para la colitis ulcerosa, que se absorbe preferentemente en el intestino grueso. El agente principal también puede ser una sustancia que se degrada por los ácidos del estómago o por enzimas, tales como *bifidobacterium*, *lactobacillus*, proteínas (por ejemplo, lactoferrina) y natoquinasa.

El contenido de la cápsula de la presente invención es preferentemente una suspensión del agente principal en un material hidrófobo que no es fluido a temperatura ambiente. El motivo por el que el agente principal se suspende en material hidrófobo es que el contenido no está muy afectado por una gran cantidad de agua que está presente en un proceso de producción de las cápsulas. Ejemplos del material hidrófobo son el aceite hidrogenado comestible, éster de ácidos grasos de sacarosa (EAGS), éster de ácidos grasos de glicerol, una mezcla de los mismos o similares. El material hidrófobo preferente es el aceite de coco hidrogenado (WITOCAN-H, WITOCAN-42/44; Huels Company).

La suspensión del agente principal con el material hidrófobo se encapsula con la cubierta que se desintegra específicamente en el intestino grueso. Un proceso de encapsulación no está limitado, pero un método de goteo que comprende la eyección en una solución de solidificación de una gota de solución de un contenido que contiene un agente principal y una solución de cubierta que contiene, comprende un polímero natural soluble en agua como material de base de cubierta y polvo de quitosano que se dispersa en el polímero natural soluble en agua. El método de goteo utiliza por lo general una boquilla coaxial doble o una boquilla coaxial triple (véanse los documentos JP-A-49-059789, JP-A-51-008176 y JP-A-60-172343). La encapsulación también puede llevarse a cabo recubriendo el contenido con semicubiertas que se forman a partir de la solución de la cubierta de la presente invención.

Cuando se utiliza la boquilla coaxial triple para la producción de la cápsula de la presente invención, el contenido se vierte desde una boquilla más interna y la solución de la cubierta se vierte desde la boquilla más exterior, y el aceite hidrogenado se vierte desde la boquilla intermedia. La cápsula resultante tiene una estructura de tres capas y la capa intermedia de aceite hidrogenado protege la capa más interna del contenido. La cápsula de la presente invención puede tener una estructura de cuatro capas o más capas, para lo cual se utiliza una boquilla coaxial cuádruple o una boquilla coaxial con más boquillas para la producción de la cápsula.

Las cápsulas resultantes se secan por aire a una temperatura de 5 a 30  $^{\circ}\text{C}$  durante 2 a 12 horas. Las cápsulas pueden ser sometidas a secado al vacío o a liofilización al vacío tras el secado al aire. El secado al vacío puede llevarse a cabo de 0,5 a 0,002 MPa y la liofilización al vacío puede llevarse a cabo a una temperatura inferior a -20  $^{\circ}\text{C}$ . El periodo de tiempo para el secado (liofilización) al vacío no está limitado, pero en general puede llevarse a cabo durante 5 a 60 horas, preferentemente 24 a 48 horas. Los periodos inferiores a 5 horas secan las cápsulas de forma insuficiente y el agua presente en la cubierta afecta negativamente al interior de la cápsula.

Un tamaño de la cápsula de la presente invención no está limitado, pero puede estar generalmente en el intervalo de 0,3 a 10 mm, preferentemente 1 a 8 mm. Los tamaños de cápsulas inferiores a 0,3 mm son demasiado pequeños para cubrir una cantidad suficiente del contenido y los superiores a 0,8 mm son difíciles de tragar.

La cápsula de la presente invención se desintegra específicamente en el intestino grueso, pero no tiene una estructura simple, tal como una capa más externa de la cápsula que se desintegra en orden comenzando por la boca hasta alcanzar el intestino grueso a través del estómago y el intestino delgado. En la cápsula de la presente invención, el material de la cubierta se compone de una matriz composite de un gel del primer polímero natural soluble en agua (tal como gelatina, carragenina y almidón), imparte una excelente resistencia mecánica, propiedades formadoras de película y adhesión a cápsulas, y un gel del segundo polímero natural soluble en agua

(tal como pectina) imparte a las cápsulas resistencia a los ácidos especialmente contra los ácidos del estómago, en el que se dispersa polvo de quitosano.

5 En primer lugar, como el pH es muy bajo en el estómago que tiene ácidos del estómago, el primer polímero natural soluble en agua es degradado parcialmente por los ácidos del estómago debido a que el primer polímero no es resistente a los ácidos, pero el segundo polímero natural soluble en agua que tiene resistencia a los ácidos protege el contenido en combinación con una capa intermedia de protección si la hubiere. El quitosano que se dispersa en el polímero natural soluble en agua se cambia por una solución de ácido a sol (solución) de quitosano, pero está presente en la matriz de la cubierta resistente a los ácidos y no fluye hacia el exterior de la cápsula. Las cápsulas alcanzan el intestino delgado y el pH mejora la desintegración de la carcasa resistente a los ácidos, mientras que los soles de quitosano, que se dispersan en la carcasa resistente a los ácidos, se gelifican para formar una película de quitosano. La película de quitosano protege seguramente el contenido en esta etapa en combinación con una capa intermedia si la hubiere. Cuando las cápsulas alcanzan el intestino grueso, la película de quitosano se descompone es atacada por ácidos orgánicos y enzimas (por ejemplo lizoenzima) (véase el documento JP-A-06-179681), que son producidos por microorganismos anaerobios presentes en el intestino grueso, y la capa intermedia también se degrada para verter el contenido de las cápsulas. Esto es evidente en la Fig. 1 que muestra fotografías de cápsulas tras el ensayo de desintegración de la cápsula de acuerdo con la 12ª edición de la Farmacopea Japonesa. En la Fig. 1, las cápsulas de la presente invención no se desintegran tras la inmersión durante 2 horas en una solución de pH 1,2 como en el interior del estómago y tras una inmersión durante 2 horas en una solución de pH 6,8 como en el interior del intestino delgado.

Las cápsulas de acuerdo con la presente invención, tras la administración por vía oral, protegen el contenido en el estómago por la película de la cubierta del segundo polímero natural soluble en agua que es resistente a los ácidos del estómago. Las cápsulas alcanzan el intestino delgado en el que se eleva el pH, y la película resistente a los ácidos del segundo polímero natural soluble en agua se desintegra, mientras que los soles de quitosano dispersos en el polímero natural soluble en agua se gelifican para formar la cubierta de quitosano. La cubierta de quitosano protege entonces el contenido de las cápsulas. La cubierta de quitosano es desintegrada por los ácidos orgánicos y las enzimas (por ejemplo lizoenzima) que son producidos por microorganismos anaerobios presentes en el intestino grueso para liberar el contenido de las cápsulas. Las cápsulas de la presente invención tienen propiedades excelentes cuya capa de la cubierta de protección adecuada para cada órgano digestivo se forma continuamente en un cuerpo humano. Las cápsulas convencionales que contienen quitosano requieren tratamientos complicados, tales como tratamiento de neutralización con álcali y tratamiento de enjuague y eliminación del exceso de álcali (véase el documento JP-A-06-179618 etc.), pero las cápsulas de la presente invención no necesitan en absoluto tal proceso de tratamiento.

## Ejemplo

### Ejemplo 1

#### (i) Producción de cápsulas

(a) contenido de la solución: el polvo bacteriano disponible comercialmente de *bifidobacterium longum* (el número de organismos es de  $1,5 \times 10^{11}$  número/g: obtenido por liofilización de una mezcla de organismos de *bifidobacterium longum* con un agente de protección) se dispersó en aceite hidrogenado a 34 °C con oligosacáridos.

(b) solución de la cubierta: una solución de la cubierta se obtuvo mezclando los ingredientes como se muestra en la Tabla 1.

50 Se preparó una boquilla coaxial triple, en la que el contenido de la solución (a) se puso en una boquilla más interna, una solución de un aceite hidrogenado que tiene un punto de fusión de 43 °C se puso en una boquilla intermedia y la solución de la cubierta se puso en la boquilla más externa. El chorro de las tres soluciones se dejó caer en una solución de aceite que se enfrió y fluyó para formar cápsulas sin costura que tienen una estructura de tres capas, con un diámetro medio de 1,8 mm.

55 Las cápsulas sin costura fueron secadas al aire a 20 °C durante 6 horas y después se secaron al vacío en un grado de vacío de 0,4 MPa durante 24 horas hasta que las cápsulas tuvieran un valor de actividad de agua (Aa) de 0,1 o menos. El valor de Aa utilizado en la presente memoria significa un índice de agua que se aporta directamente a la reacción química, crecimiento de microorganismos y similares, que se determina por un instrumento de medición de la actividad de agua Hygro Lab 2 disponible en Rotronic AG; Suiza. Un valor de Aa no es un contenido actual de agua de una muestra y puede considerarse como un grado de libertad del agua en la muestra.

#### (ii) Ensayo de desintegración (Farmacopea Japonesa, duodécima edición)

65 Las cápsulas se colocaron en un probador de desintegración NT-60H disponible en Toyama Sangyou Co., Ltd. y se sumergieron durante 2 horas en una solución de ensayo similar como en un estómago (a) como sigue, seguido por una inmersión durante 1 hora en una solución de ensayo similar como en un intestino (b) como sigue.

- (a) solución de ensayo similar como en un estómago: pH 1,2
- (b) solución de ensayo similar como en un intestino: pH 6,8

5 Las cápsulas después de sumergirse en la solución de ensayo (a) se observaron mediante un microscopio (8 veces) y luego las que se sumergieron después en la solución de ensayo (b) se observaron por el microscopio. Las fotografías se muestran en la Fig. 1.

(iii) Ensayo de almacenamiento

10 Las cápsulas obtenidas anteriormente se mantuvieron a 40 °C durante días dados para determinar su estabilidad con el tiempo. Una relación de periodo de días y el número de microorganismos vivos se muestra en la Tabla 2.

Ejemplos 2 a 4

15 Se obtuvieron cápsulas como se describe generalmente en el Ejemplo 1, con la excepción de que los ingredientes de la cubierta se cambiaron a los descritos en la Tabla 1. Se llevaron a cabo ensayos idénticos y los resultados se muestran en la Tabla 2 y en la Fig. 1, con excepción de que el Ejemplo 2 no muestra fotografías de la Fig. 1 y el Ejemplo 4 no llevó a cabo el ensayo de almacenamiento de la Tabla 2.

20 Ejemplo comparativo 1

25 Se obtuvieron cápsulas como se describe generalmente en el Ejemplo 1, con la excepción de que los ingredientes de la cubierta se cambiaron a los descritos en el Ejemplo comparativo 1 de la Tabla 1, en la que no se formula un polvo de quitosano. Los mismos ensayos se llevaron a cabo y los resultados se muestran en la Tabla 2 y en la Fig. 1.

Tabla 1

	Ejemplos				Ejemplo comparativo 1
	1	2	3	4	
Polímero natural soluble en agua					
Gelatina <sup>*1</sup>	67	64	61	-	73
Carragenina <sup>*2</sup>	-	-	-	13	-
Pululano	-	-	-	3	-
Almidón <sup>*3</sup>	-	-	-	44	-
Pectina <sup>*4</sup>	3	3	3	3	3
Polvo de quitosano <sup>*5</sup>	6	9	12	9	-
Glicerol <sup>*6</sup>	24	24	24	25	24
Auxiliar de gelificación <sup>*7</sup>	-	-	-	1	-
Ajustador del pH <sup>*8</sup>	-	-	-	2	-
Agua purificada	400	400	400	400	365

<sup>\*1</sup> Gelatina tratada con ácido derivado de la piel de cerdo (resistencia de gel: 240 bloom)

<sup>\*2</sup> Carragenina de tipo k

<sup>\*3</sup> Valor DE: 16

<sup>\*4</sup> Pectina metoxilizada baja (MB) (grado de esterificación valor DE: 27)

<sup>\*5</sup> Quitosano derivado de cangrejos (grado acilizado de más de 80; tamaño de partículas: 90 % o más que pasan a través de un tamiz que tiene un tamaño de apertura de 250 µm (malla 60), de acuerdo con la norma de ensayo de tamiz JIS Z8801.

<sup>\*6</sup> Conc. de glicerol para aditivo alimentario.

<sup>\*7</sup> Cloruro de potasio, cloruro de calcio.

<sup>\*8</sup> Hidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de dipotasio.

Tabla 2

	Ejemplos			Ejemplo comparativo
	1	2	3	1
Punto de inicio	2,5x10 <sup>10</sup>	2,3x10 <sup>10</sup>	1,9x10 <sup>10</sup>	1,3x10 <sup>10</sup>
Después de 2 semanas	1,6x10 <sup>10</sup>	1,3x10 <sup>10</sup>	9,1x10 <sup>9</sup>	8,1x10 <sup>9</sup>
Después de 1 mes	6,5x10 <sup>9</sup>	4,3x10 <sup>9</sup>	3,1x10 <sup>9</sup>	1,1x10 <sup>9</sup>

5 Las cápsulas de la presente invención mantienen el contenido en el estómago y en el intestino delgado desde su vertido como lo demuestra el ensayo de desintegración de la Farmacopea Japonesa, duodécima edición. Por consiguiente, cuando *bifidobacterium* se encapsula como el contenido de las cápsulas, las cápsulas no se desintegran ni en el estómago y ni en el intestino delgado y se desintegran después de llevar *bifidobacterium* al intestino grueso.

Las cápsulas que no tienen polvo de quitosano en el Ejemplo comparativo 1 se desintegran en el intestino delgado y no todo el contenido se transporta al intestino grueso.

10 Como resulta aparente a partir de los resultados del ensayo de almacenamiento en la Tabla 2, la formulación de polvo de quitosano en la cubierta de la cápsula no afecta demasiado al número de microorganismos vivos en el ensayo de almacenamiento y mantiene las cápsulas durante un largo periodo de tiempo sin dañar los microorganismos vivos en las cápsulas.

15 **Aplicabilidad industrial**

20 La presente invención proporciona cápsulas que no se desintegran ni en el estómago y ni en el intestino delgado tras la administración por vía oral y que se desintegran específicamente en el intestino grueso, es muy útil en el campo de los medicamentos, los alimentos funcionales y similares.



## REIVINDICACIONES

1. Una cápsula que se desintegra específicamente en el intestino grueso, que comprende un contenido que comprende un agente principal, y una cubierta, que recubre el contenido, que comprende un polímero natural soluble en agua como material de base de cubierta y polvo de quitosano que se dispersa en el polímero natural soluble en agua, donde  
5 el polímero natural soluble en agua es una mezcla de un primer polímero natural soluble en agua y un segundo polímero natural soluble en agua, donde el primer polímero natural soluble en agua se selecciona entre el grupo que consiste en gelatina, carragenina, almidón, agar, pululano, almidón modificado, ácido alginico, manano y una mezcla  
10 de los mismos, y el segundo polímero natural soluble en agua se selecciona entre el grupo que consiste en pectina, goma gelana, curdlano y una mezcla de los mismos, y donde el primer polímero soluble en agua está presente en una cantidad del 1 al 98 %, el segundo polímero natural soluble en agua está presente en una cantidad del 1 al 24 %, y el polvo de quitosano está presente en una cantidad del 1 al 27 %, basándose dichas cantidades en el peso total de una cubierta seca.  
15
2. La cápsula según la reivindicación 1, donde la cubierta comprende además un plastificante.
3. La cápsula según la reivindicación 1 o 2, donde el polvo de quitosano se deriva de un animal o planta.
- 20 4. La cápsula según la reivindicación 1, 2 o 3, donde el polímero natural soluble en agua es una combinación de gelatina como el primer polímero natural soluble en agua y pectina como el segundo polímero soluble en agua.
5. La cápsula según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde una capa o capas intermedia(s) está(n) presente(s) entre el contenido y la cubierta.  
25
6. La cápsula según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el agente principal se selecciona entre el grupo que consiste en un fármaco polipeptídico, *bifidobacterium*, *lactobacillus*, lactoferrina y natoquinasa.
7. La cápsula según la reivindicación 6, donde el agente principal se selecciona entre el grupo que consiste en  
30 *bifidobacterium* y *lactobacillus*.
8. Un método de producción de la cápsula según la reivindicación 1, que comprende la eyección en una solución de refrigeración de una gota de solución de una solución de contenido que contiene un agente principal desde una boquilla más interna y de una solución de cubierta que contiene, comprende un polímero natural soluble en agua  
35 como material de base de cubierta y polvo de quitosano que se dispersa en el polímero natural soluble en agua desde una boquilla más externa, donde el polímero natural soluble en agua es una mezcla de un primer polímero natural soluble en agua y un segundo polímero natural soluble en agua, donde el primer polímero natural soluble en agua se selecciona entre el grupo que consiste en gelatina, carragenina, almidón, agar, pululano, almidón modificado, ácido alginico, manano y una mezcla  
40 de los mismos, y el segundo polímero natural soluble en agua se selecciona entre el grupo que consiste en pectina, goma gelana, curdlano y una mezcla de los mismos.

