

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 281**

51 Int. Cl.:

A61K 31/167 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A61P 1/02 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.05.2010 PCT/JP2010/059103**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.12.2010 WO10137696**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2010 E 10780650 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 2436383**

54 Título: **Composición medicinal oral y cápsula medicinal oral que tiene la composición encapsulada en la misma**

30 Prioridad:

29.05.2009 JP 2009130917

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.11.2017

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:

SHIMOO, TSUYOSHI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 642 281 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

Composición medicinal oral y cápsula medicinal oral que tiene la composición encapsulada en la misma

Campo técnico

La presente invención se refiere a una cápsula oral sin costura.

5 Antecedentes de la técnica

En el cuidado dental, las reducciones del dolor en la inserción de agujas para inyección anestésica en el momento de la extracción de muelas, el dolor al retirar la placa dental, el dolor al raspar cavidades ciegas y similares son un objeto extremadamente importante a conseguir para aliviar la tensión emocional de los pacientes y realizar la práctica médica fácilmente. Convencionalmente, se han usado mucho para anestesia y anestesia preliminar pomadas, jaleas, pulverizadores, comprimidos, pastillas, gránulos y similares que contienen anestésicos.

Los agentes médicos para anestesia descritos anteriormente pueden obtenerse por métodos conocidos en los casos de pomadas, jaleas y pulverizadores. Sin embargo, en estas formas de preparación, es difícil aplicarlas (o administrarlas) cuantitativamente al interior de la boca, y también hay problemas con su manejo.

Los agentes médicos descritos anteriormente para anestesia pueden obtenerse mezclando un anestésico en un vehículo, un lubricante o similar, seguido de moldeo en los casos de una forma de comprimido, pastilla o gránulo. Cuando estas formas de agentes médicos se usan como agentes médicos para anestesia, hay problemas a ser solucionados, tales como 1) que se proporciona una estimulación a la boca y se da una sensación molesta debido a un amargor al chuparlas durante su liberación en la boca, y 2) que un anestésico en polvo exhibe baja solubilidad en la boca y lleva tiempo para su elución. Por tanto, se requiere un remedio para estos problemas.

A fin de solucionar los problemas descritos anteriormente, se han propuesto algunos métodos. El documento JP 2004-520410 A1 (Documento de Patente 1) describe una preparación oral de liberación controlada que contiene una matriz de contención de agentes médicos que es insoluble en la boca de un paciente, y un agente médico afectador del sistema nervioso central incorporado en la matriz insoluble. Sin embargo, es imposible liberarse de la sensación molesta descrita anteriormente que acompaña a los comprimidos o pastillas, dado que esta preparación oral de liberación controlada tiene una forma de dosificación sólida.

En la preparación líquida preparada en los Ejemplos del documento JP 2001-10977 A1 (Documento de Patente 2), se añade citrato de sodio junto con un anestésico local, y se describe una preparación líquida para usarse como gárgaras en la boca o en la parte faríngea. Sin embargo, el contenido del anestésico local contenido en tal formulación líquida oral es sólo 0,05 a 0,3%, y es improbable que un contenido tan pequeño pueda reducir el dolor de la inflamación de la mucosa oral satisfactoriamente como ingrediente eficaz.

El documento EP 0215635 A2 (Documento de Patente 3) describe cápsulas de gelatina dura masticables para actividad bucal, siendo el vehículo un PEG que tiene un PM de 200-10.000, en donde el ingrediente activo, que puede ser un fármaco cardioactivo o analgésico, está presente en cantidades de hasta 20% de la composición. Son componentes adicionales aceites y grasas vegetales y animales.

Además, el documento EP 523 731 (Documento de Patente 4) describe cápsulas sin costuras que comprenden un extracto de hierbas, PEG 400 y agentes auxiliares adicionales.

Documentos de la técnica anterior

Documentos de Patente

Documento de Patente 1: JP 2004-520410 A1

40 Documento de Patente 2: JP 2001-10977 A1

Documento de Patente 3: EP 0215635 A2

Documento de Patente 4: EP 0525731 A2

Compendio de la invención

Es decir, la presente invención proporciona una cápsula oral sin costuras que comprende una película de cápsula, un contenido encerrado en la película, y una capa intermedia que está interpuesta entre el contenido y la película de cápsula, en donde el contenido es una composición de fármaco oral que comprende:

(a) un fármaco que es un anestésico local que es de solubilidad baja tanto en agua como en aceite, pero es soluble en un polietilenglicol,

(b) un polietilenglicol que es sólido a temperaturas de 40°C o inferiores,

(c) un agente auxiliar oleoso o acuoso, y

en donde la capa intermedia está hecha de grasa que tiene un punto de fusión de 40°C o inferior.

El agente auxiliar (c) puede ser preferiblemente un refrescante, un agente antiinflamatorio, un anestésico local o una mezcla de los mismos.

5 El agente médico (a) puede estar contenido preferiblemente en una cantidad de 0,01 a 40% en peso en la composición médica oral.

Preferiblemente, la cápsula sin costuras está compuesta de una película de cápsula, un contenido encapsulado en la película de cápsula, y una capa intermedia que está interpuesta entre el contenido y la película de cápsula, en donde el contenido es la composición médica oral de la presente invención y la capa intermedia es una grasa que tiene un punto de fusión de 40°C o inferior.

Efectos de la invención

En la presente invención, un agente médico que es de solubilidad baja tanto en agua como en aceites pero es soluble en un polietilenglicol se disuelve en un polietilenglicol que es sólido a temperaturas de 40°C o inferiores. Llega a ser posible dispersar uniformemente un agente auxiliar acuoso u oleoso y exhibir un comportamiento de elución acuosa u oleosa uniforme en la cavidad oral, en otras palabras, exhibir una liberación controlada de un agente médico, para que pueda conseguirse controlar la propiedad de elución de un agente médico en la boca. Además, la composición médica oral de la presente invención puede ser moldeada en cualquier forma. Además, se moldea en una forma sólida con un polietilenglicol sin usar un vehículo sólido convencional o similar, con lo que su disolución en la cavidad oral tiene lugar suavemente y apenas estimula físicamente el interior de la cavidad oral.

20 Si la composición médica oral de la presente invención se cubre con una cápsula sin costuras para ser formada hasta una cápsula médica oral, se disuelve en la cavidad oral más suavemente, y la estimulación en la cavidad oral también se remedia en gran medida. Además, la película de la cápsula sin costuras se disuelve inmediatamente en la cavidad oral, con lo que empieza la disolución de la composición médica oral y el agente médico se eluye lentamente mediante la suave y ligera disolución descrita anteriormente, demostrando de este modo su eficacia en condiciones óptimas.

Modo(s) de llevar a cabo la invención

La composición médica oral de la presente invención contiene;

(a) un agente médico que es de solubilidad baja tanto en agua como en aceites pero es soluble en un polietilenglicol,

(b) un polietilenglicol que es sólido a temperaturas de 40°C o inferiores, y

30 (c) un agente auxiliar oleoso o acuoso.

Los componentes respectivos se describen a continuación.

Componente (a)

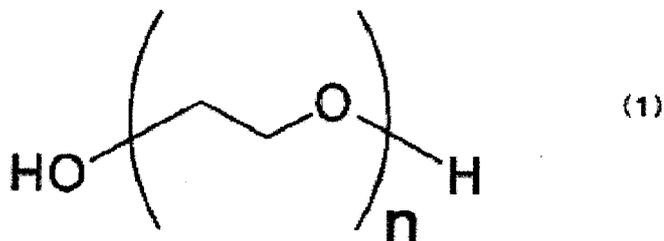
El Componente (a) de la presente invención es un agente médico que es de solubilidad baja tanto en agua como en aceites pero es soluble en un polietilenglicol. Tales agentes médicos no están restringidos particularmente, y pueden ser cualesquiera agentes médicos que puedan usarse mediante su disolución en la boca. Ejemplos más específicos del agente médico incluyen, por ejemplo, anestésicos locales, mejoradores de la circulación sanguínea y similares que exhiben baja capacidad de absorción en el tracto intestinal. Tales anestésicos locales pueden incluir preferiblemente al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en cocaína, procaína, cloroprocaína, tetracaína, benzocaína, lidocaína, mepivacaína, prilocaína, bupivacaína, dibucaína, propoxicaína, etidocaína, diclonina, oxibuprocaína, tecaína, ametocaína, propitocaína, piperocaína, quatacaína, butanicaína, hexotiocaína, meprilcaína, epirocaína, amilocaína, isobucaína, tricaína, paretoxicina, pirrocaína, hexilcaína, metabutoxicina, xilocaína, metabutetamina, oxetazaína, piridoxina, bromoxina, dimetisoquina, aminobenzoato de etilo, piperidinoacetilaminobenzoato de etilo, alcohol bencílico, clorobutanol, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los ejemplos de los mejoradores de la circulación sanguínea incluyen trinitrato de glicerol, dinitrato de isosorbida y mesilato de dihidroergotoxina.

El Componente (a) puede estar contenido preferiblemente en la composición médica oral de la presente invención en una cantidad de 0,001 a 50% en peso, preferiblemente 0,01 a 40% en peso. Si la cantidad es menos que 0,01% en peso, la eficacia del agente médico puede no ser exhibida. Si la cantidad es 50% en peso o más, el Componente (a) puede no disolverse completamente en un polietilenglicol, y hay inconvenientes tales como que los efectos de la presente invención no puedan ser demostrados.

Componente (b)

El Componente (b) de la presente invención es un polietilenglicol que es sólido a una temperatura de 40°C o inferior. Tal polietilenglicol se representa por la siguiente fórmula (1):

[Fórmula química 1]



- 5 En la fórmula química anterior, n representa un número entero de 2 a 150. Los polietilenglicoles que corresponden a la fórmula anterior incluyen específicamente, por ejemplo, dietilenglicol, trietilenglicol y tetraetilenglicol; y sus mezclas también están incluidas. Los polietilenglicoles se venden en el mercado, y los ejemplos de los mismos incluyen PEG-200, PEG-300, PEG-400, PEG-600, PEG-2000, PEG-3000, y PEG-6000, que están disponibles en el mercado en, por ejemplo, NOF Corporation.
- 10 El polietilenglicol del Componente (b) puede estar contenido en la composición médica oral de la presente invención en una cantidad de 1 a 95% en peso, preferiblemente 10 a 90% en peso. Si la cantidad es menos que 1% en peso, la eficacia del agente médico del Componente (a) puede no ser exhibida. Si la cantidad es más que 95% en peso, hay inconvenientes tales como que un agente médico puede no ser encapsulado.

Componente (c)

- 15 El Componente (c) que se usa para la composición médica oral de la presente invención es un agente auxiliar oleoso o acuoso. En la presente memoria descriptiva, el "agente auxiliar" es un agente que ayuda al agente médico del Componente (a) o un agente que tiene una actividad diferente de la del Componente (a) y potencia o complementa la eficacia del Componente (a). Los ejemplos específicos del agente auxiliar incluyen sustancias saborizantes que mejoran el sabor, agentes antiinflamatorios y anestésicos locales que no satisfacen los requisitos del Componente (a) (p.ej., anestésicos locales solubles en agua o solubles en aceite). Los ejemplos de componentes saborizantes oleosos incluyen mentol, alcanfor, aceite de menta, aceite de eucalipto y sus mezclas. Los ejemplos de anestésicos locales oleosos incluyen aceite de clavo. Los ejemplos de agentes antiinflamatorios oleosos incluyen aceite de canela. Los ejemplos de agentes auxiliares acuosos incluyen agentes antiinflamatorios tales como glicirricinato de dipotasio, ácido glicirretínico y alantoína.
- 25 En el uso de un agente auxiliar oleoso (c), es posible usar apropiadamente un tensioactivo y mezclarlo en una composición médica oral de la presente invención, y el tensioactivo a ser usado en tal caso puede mezclarse en la composición médica oral en una cantidad hasta 20% en peso. La adición en una cantidad de 20% en peso o más es indeseable, porque puede ser difícil formar una cápsula al formar una cápsula. El tensioactivo no está particularmente restringido específicamente, y puede ser, por ejemplo, un tensioactivo aniónico, un tensioactivo catiónico, un tensioactivo no iónico o un tensioactivo anfótero; los ejemplos de los mismos incluyen laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de trietanolamina, laurilsulfato de amonio, dodecilsulfonato de sodio, estearato de sodio, sal de sodio de ácido graso de sebo parcialmente hidrogenado, sal de potasio de ácido graso de sebo parcialmente hidrogenado, oleato de potasio, sal de potasio de aceite de ricino, alquilnaftalenosulfonato de sodio, dialquilsulfosuccinato de sodio, alquildifeniléterdisulfonato de sodio, dietanolamina de ácido alquilsulfónico, alquilsulfato de potasio, polioxietilenaalquilsulfato de sodio, polioxietilenaalquilsulfato de trietanolamina, polioxietilenaalquilsulfato de sodio, cloruro de lauriltrimetilamonio, cloruro de esteariltrimetilamonio, cloruro de cetiltrimetilamonio, cloruro de diestearildimetilbencilamonio, cloruro de alquilbencenodimetilamonio, oleato de estearilamina, acetato de estearilamina, estearilamina, ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, ésteres de ácidos grasos de propileno, ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitol, tetraoleato de polioxietilensorbitol, alquiléter de polioxietileno, alquiléter de polioxipropileno, polioxietilenaalquilsulfato de sodio, alquiléter de polioxietilenaalquilsulfato de sodio, éster de ácido graso de polietilenglicol, aceite de ricino de polioxietileno, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, alquildimetilaminoacetatobetaína, óxido de alquildimetilamina, alquilcarboximetilhidroxietilimidazoliobetaína, lecitina, ácido laurilaminopropiónico, alquildiaminoetilglicina, goma arábiga, caseinato de sodio y tragacanto en polvo. Los ejemplos de un agente antiséptico incluyen p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de etilo, ácido sórbico, fenol, cresol y clorocresol.

- El agente auxiliar (c) puede estar contenido en la composición médica oral de la presente invención en una cantidad de 0,001 a 60% en peso, preferiblemente 0,01 a 40% en peso. Si la cantidad es menos que 0,01% en peso, la función del agente auxiliar del Componente (c) puede no ser exhibida. Si la cantidad es más que 60% en peso, hay un inconveniente, por ejemplo, que el Componente (a) o (b) pueden no estar contenidos en una cantidad eficaz.

Otros componentes

La composición médica oral de la presente invención puede contener opcionalmente diversos aditivos para ser usados para la producción de preparaciones generales en cantidades apropiadas. Los ejemplos de tales aditivos incluyen, por ejemplo, un acidulante, un agente de espumación, un edulcorante artificial, un perfume, un colorante, un estabilizante, un espesante, un ajustador del pH y un agente antiséptico. Los ejemplos del espesante y el acidulante incluyen, por ejemplo, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico y ácido ascórbico.

Los ejemplos del agente de espumación incluyen, por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio y carbonato de sodio. Los ejemplos del edulcorante incluyen, por ejemplo, sacarina sódica, glicirricina de dipotasio, aspartamo, estevia, taumatina y acesulfamo de potasio. Los ejemplos del perfume incluyen, por ejemplo, aceite de limón, aceite de naranja y mentol.

El colorante no está restringido particularmente, siempre y cuando sea un colorante conocido convencionalmente. Los ejemplos del colorante incluyen, por ejemplo, colorantes naturales y colorantes sintéticos. La cantidad de un colorante a ser usada, expresada por el contenido de sólidos, puede ser 0,001 a 5% en peso, preferiblemente 0,01 a 1% en peso, en relación a las cantidades en peso de la composición médica oral. Los ejemplos del estabilizante incluyen, por ejemplo, edetato de disodio, tocoferol y ciclodextrina.

Los ejemplos del espesante incluyen, por ejemplo, gel de sílice, alúmina, almidón (modificado químicamente), celulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica.

Los ejemplos del ajustador del pH incluyen, por ejemplo, sales de ácido cítrico, sales de ácido fosfórico, sales de ácido carbónico, sales de ácido tartárico, sales de ácido fumárico, sales de ácido acético y sales de aminoácidos.

Tales otros componentes pueden estar contenidos en la composición médica oral de la presente invención en una cantidad de 0,001 a 60% en peso, preferiblemente 0,1 a 40% en peso. Si la cantidad es menos que 0,01% en peso, la función del componente incorporado puede no ser exhibida. Si la cantidad es más que 60% en peso, hay un inconveniente, por ejemplo, que el Componente (a) o (b) pueden no estar contenidos en una cantidad eficaz.

Composición médica oral

La composición médica oral de la presente invención se obtiene mezclando los Componentes (a) a (c) descritos anteriormente y aditivos opcionales. En la práctica, la composición se obtiene calentando el polietilenglicol (b) hasta 40°C o más hasta su fusión, añadiendo después el agente médico del Componente (a) hasta su disolución, mezclando después el Componente (c) y otros aditivos, seguido de mezclar, y después moldear la mezcla en un molde prescrito, seguido de enfriamiento.

Cápsula médica oral

La presente invención se caracteriza por un procesamiento adicional de la composición médica oral descrita anteriormente hasta una cápsula, especialmente una cápsula sin costuras. En cuanto a la cápsula sin costuras, generalmente, se extruyen una disolución del contenido y una disolución de la película a través de una boquilla concéntrica, es decir, la disolución del contenido se extruye a través de la boquilla interior y la disolución de la película se extruye a través de la boquilla exterior. Después, ambas disoluciones se dejan caer juntas en una disolución coagulante para formar una forma esférica por tensión superficial, y después se secan para formar una cápsula sin costuras. El método se llama generalmente "método de instilación".

Dado que la cápsula médica oral de la presente solicitud incluye el contenido que contiene el polietilenglicol (b) como medio como se describe anteriormente, la película de la cápsula puede degradarse debido a la relación entre el contenido y la película, con lo que la cápsula puede no poderse almacenar durante un periodo largo. En tal caso, puede formarse una capa intermedia entre el contenido y la película. Se ilustra una cápsula con tal capa intermedia en la Fig. 1. La Fig. 1 es una vista esquemática en sección transversal que ilustra una realización de una cápsula (20) médica oral de la presente invención. En la Fig. 1, 10 representa una película de cápsula, 11 representa un contenido de cápsula, a saber, una composición médica oral de la presente invención, y 12 representa la capa intermedia. La grasa que se usa para la capa intermedia puede usarse preferiblemente con una selección o combinación de lo siguiente para que su punto de fusión pueda llegar a ser 10 a 40°C. La capa intermedia incluye diversos tipos de aceites y grasas, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de azúcares, específicamente, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de palma, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de coco, aceite de colza, manteca de cacao, sebo de ternera, manteca de cerdo, aceite de caballo, aceite de ballena, aceites y grasas hidrogenados que tienen un punto de fusión de 40°C o inferior, margarina, manteca, éster de ácido graso de glicerol, y éster de ácido graso de sacarosa.

Un método de producción en caso de que esté presente una capa 12 intermedia en un método para preparar la cápsula médica oral descrita anteriormente de la presente invención se describe brevemente en referencia a la Fig. 2. La Fig. 2 es una vista esquemática en sección transversal vertical que ilustra una realización de una pieza de boquilla de un aparato de fabricación adecuado para producir una formulación de cápsula sin costuras por la presente invención.

En la Fig. 2, una composición 4 médica oral de la presente invención como contenido se alimenta a la pieza de boquilla, y se extruye a través de una boquilla 1 interior (primera boquilla), y una disolución 5 de la capa intermedia se extruye a través de una punta de agujero circular de una boquilla 2 intermedia (segunda boquilla), respectivamente, y simultáneamente se extruye una disolución 6 de película de cápsula a través de una punta de agujero circular de una boquilla 3 exterior (tercera boquilla). Después, el chorro de material compuesto de tres fases se descarga en un líquido 8 de enfriamiento, con lo que se obtiene una cápsula 7 médica oral que contiene la composición médica oral de la presente invención como contenido.

Los ejemplos del material base para formar la película de cápsula de la cápsula médica oral de la presente invención incluyen una mezcla de una proteína y un alcohol polihidroxilado soluble en agua, una mezcla de una proteína, un alcohol polihidroxilado soluble en agua y un polisacárido, y una mezcla de un polisacárido y un alcohol polihidroxilado soluble en agua. Los ejemplos de la proteína incluyen, por ejemplo, gelatina y colágeno. Los ejemplos del alcohol polihidroxilado soluble en agua incluyen, por ejemplo, sorbitol, manitol, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol. Los ejemplos del polisacárido incluyen, por ejemplo, agar, goma gelana, goma xantana, goma garrofín, pectina, sales de ácido algínico, carragenina, goma arábica, dextrina (modificada), almidón (modificado químicamente), pululano, y sales de carboximetilcelulosa. Cuando se usa una sal de ácido algínico, goma gelana, pectina o carragenina, puede añadirse apropiadamente una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalinotérreo.

Desde el punto de vista del ajuste de solubilidad de una película de cápsula, puede aplicarse opcionalmente un tratamiento de reticulación o revestimiento a la película de cápsula. Cuando se realiza un tratamiento de reticulación de una película que contiene una proteína, se realiza preparando una cápsula húmeda, lavando después la cápsula completamente con agua, añadiendo la cápsula a una disolución acuosa que contiene un agente de reticulación, y reticulando una superficie de la película. Como agente de reticulación, pueden usarse agentes conocidos convencionalmente, y los ejemplos de los mismos incluyen, por ejemplo, formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, glioxal, glutaraldehído, cinamaldehído, vainillaldehído, acetona, etilmetilcetona, óxido de etileno, óxido de propileno, alumbre de potasio, alumbre de amonio y alumbre de cromo. La cantidad del agente de reticulación a ser usada y el tiempo durante el que se hace actuar el agente varían dependiendo del tipo del agente de reticulación. Concretamente, las cápsulas resultantes se añaden a una disolución acuosa de una cantidad de 50 a 100 veces el peso de las cápsulas, conteniendo la disolución 0,1 a 10%, preferiblemente 0,5 a 2%, de un agente de reticulación, y se agitan durante 10 a 300 segundos, aplicando de este modo un tratamiento de revestimiento. Después de la reticulación de la película, la disolución acuosa que contiene el agente de reticulación se retira lavando completamente con agua, y después el agua contenida en la película de cápsula se seca, con lo que se obtiene una cápsula sin costuras de la presente invención.

También es permisible realizar la reticulación por tratamiento enzimático con transglutaminasa o similares como tratamiento de curado por reticulación de una película de cápsula que contiene una proteína usando el compuesto descrito anteriormente. En este caso, las cápsulas resultantes se añaden a una disolución acuosa de una cantidad de 50 a 100 veces el peso de las cápsulas, conteniendo la disolución 0,1 a 10%, preferiblemente 0,5 a 2%, de un agente de reticulación, y se agitan durante 1 a 300 segundos, aplicando de este modo un tratamiento de revestimiento, y seguido de lavar con agua y secar como se describió anteriormente, con lo que se obtiene una cápsula sin costuras de la presente invención. Cuando se realiza un tratamiento de revestimiento, una cápsula sin costuras de la presente invención puede obtenerse por un método en el que se secan las cápsulas húmedas y después las cápsulas sin costuras pueden revestirse por un método habitual usando goma laca, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, celulosa TC-5, un copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, zeína, cera de etileno o similares como material base, y aceite de ricino, aceite de colza, cera de carnauba, cera flava, ftalato de dibutilo, polietilenglicol, glicerol, ácido esteárico, un éster de un ácido graso, palmitato de sorbitán, estearato de polioxietileno, monoglicérido acetilado o similares como plastificante.

El diámetro de partícula medio de la cápsula médica oral de la presente invención puede ser preferiblemente 1 a 10 mm, más preferiblemente 2 a 8 mm. Si el diámetro de partícula medio es más pequeño que 1 mm, su cantidad contenida llega a ser pequeña y puede haber algunos problemas, tales como que el agente médico sea difícil de ser absorbido transdérmicamente y que la velocidad de absorción sea excesivamente alta.

Ejemplos

La presente invención se ilustra en más detalle a continuación con referencia a ejemplos concretos. En lo que sigue, "parte(s)" significa "parte(s) en peso".

Ejemplo 1

De antemano, se disolvió 1 parte en peso de lidocaína en 100 partes en peso de Polietilenglicol 600 (PEG600) bajo una condición de 50°C. Se mezcló con lo mismo una disolución preparada disolviendo 0,3 partes en peso de éster de ácido graso de sacarosa en 5 partes en peso de aceite de hierbabuena, con lo que se preparó una disolución de relleno de una capa más interior. Por otra parte, una disolución preparada disolviendo 100 partes en peso de gelatina y 25 partes en peso de glicerol en 800 partes en peso de agua destilada bajo una condición de 60°C se usó como disolución de película de cápsula. Además, un fundido preparado fundiendo un triglicérido de ácido graso que tenía un punto de fusión de 25°C bajo una condición de 50°C se preparó como un aceite a ser provisto entre la

película y la capa más interior (es decir, capa intermedia).

- 5 Después, en una máquina de producción de cápsulas, se produjeron cápsulas de estructura triple de manera continua extruyendo la disolución de relleno descrita anteriormente a través de la boquilla interior de una boquilla triple concéntrica, el aceite a través de la boquilla intermedia, y la disolución de película de cápsula descrita anteriormente (material formador de la película de cápsula) a través de la boquilla exterior, a través de sus puntas de agujero circulares, simultáneamente en aceite de maíz enfriado a 13°C. Las cápsulas resultantes fueron de 3 mm de diámetro.

Ejemplo 2

- 10 Se prepararon cápsulas de estructura triple de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto por reemplazar la lidocaína por dinitrato de isosorbida, el PEG600 por Polietilenglicol 2000 (PEG2000), y el triglicérido de ácido graso que tenía un punto de fusión de 25°C por un triglicérido de ácido graso que tiene un punto de fusión de 35°C en el Ejemplo 1. Las cápsulas resultantes fueron de 5 mm de diámetro.

Ejemplo Comparativo 1

Comprimido

- 15 Se mezclaron uniformemente los siguientes componentes en las siguientes relaciones composicionales (% en peso) y después se moldearon hasta comprimidos que tenían cada uno un peso de 70 mg.

Componente	Partes en peso
Lidocaína	60 partes en peso
Lactosa	40 partes en peso
Almidón de maíz	75 partes en peso
Caseinato de sodio	6 partes en peso
Gelatina	6 partes en peso
Celulosa	115 partes en peso
Dióxido de silicio	3 partes en peso
Éster de ácido graso de sacarosa	6 partes en peso

Ejemplo Comparativo 2

Linimento

- 20 Se preparó un linimento mezclando uniformemente los siguientes componentes en las siguientes relaciones composicionales (% en peso).

Componente	Partes en peso
Lidocaína	1 partes en peso
Polietilenglicol 4000 (PEG4000)	20 partes en peso
Polietilenglicol 400 (PEG400)	10 partes en peso
Cera flava	7 partes en peso
Cetanol	10 partes en peso
Polisorbato 80	1 parte en peso

Ejemplo 3

En cuanto a la capacidad de liberación controlada en disolución en la boca, se llevó a cabo un ensayo como sigue.

- 25 Se usó el método de las palas de los métodos del ensayo de elución proporcionados en la Farmacopea Japonesa.

5 Se añadieron 20 partes en peso de las cápsulas obtenidas en los ejemplos descritos anteriormente a 80 partes en peso de la disolución de ensayo A preparada disolviendo 0,1 partes en peso de dodecilsulfato de sodio en 100 partes en peso de un tampón fosfato (0,1 M, pH 6,8), y la disolución se extrajo en una cantidad apropiada cada un minuto. Cada extracto se diluyó apropiadamente, y se midió una cantidad eluida por cromatografía líquida de alta resolución. El resultado se muestra en la Fig. 3.

Como es evidente a partir del resultado del Ejemplo 3, se muestra que se observó un retraso efectivo en la elución inicial, y los agentes médicos fueron liberados en una reacción de orden pseudo-cero en los Ejemplos 1 y 2. Por otra parte, se muestra que la elución se produjo demasiado pronto en el Ejemplo Comparativo 1 y la elución apenas se produjo en el Ejemplo Comparativo 2.

10 **Aplicabilidad industrial**

La composición médica oral de la presente invención y la cápsula médica oral que contiene la misma como su contenido, que son agentes médicos en una forma tal que se exhibe eficacia cuando son chupadas en la cavidad oral como un caramelo. Por tanto pueden usarse eficazmente, especialmente para anestesia o anestesia preliminar en la cavidad oral.

15 **Breve descripción de los dibujos**

[Fig. 1] La Fig. 1 es una vista esquemática en sección transversal que ilustra una formulación de una cápsula de la presente invención.

20 [Fig. 2] La Fig. 2 es una vista esquemática en sección transversal vertical que ilustra una realización de una pieza de boquilla de un aparato de fabricación adecuado para producir una formulación de cápsulas sin costuras por la presente invención.

[Fig. 3] La Fig. 3 es una gráfica que muestra el resultado del ensayo de capacidad de liberación controlada del Ejemplo 3.

Descripción de los símbolos

25 1: Boquilla interior (primera boquilla), 2: boquilla intermedia (segunda boquilla), 3: boquilla exterior (tercera boquilla), 4: composición médica oral, 5: disolución de la capa intermedia, 6: disolución de la película de cápsula, 7: cápsula médica oral, 8: líquido de enfriamiento, 10: película de cápsula, 11: contenido de la cápsula, 12: capa intermedia, 20: cápsula médica oral.

REIVINDICACIONES

1. Una cápsula oral sin costuras que comprende una película de cápsula, un contenido encerrado en la película, y una capa intermedia que está interpuesta entre el contenido y la película de cápsula, en donde el contenido es una composición de fármaco oral que comprende
 - 5 (a) un fármaco que es un anestésico local que es de solubilidad baja tanto en agua como en aceite, pero es soluble en un polietilenglicol,
 - (b) un polietilenglicol que es sólido a temperaturas de 40°C o inferiores,
 - (c) un agente auxiliar oleoso o acuoso, y
- en donde la capa intermedia está hecha de grasa que tiene un punto de fusión de 40°C o inferior.
- 10 2. La cápsula médica oral según la reivindicación 1, en donde el agente auxiliar (c) es un refrescante, un agente antiinflamatorio, un anestésico local, o una mezcla de los mismos.
 3. La cápsula médica oral según la reivindicación 1, en donde el agente médico (a) está contenido en una cantidad de 0,01 a 40% en peso en la composición médica oral.

Fig. 1

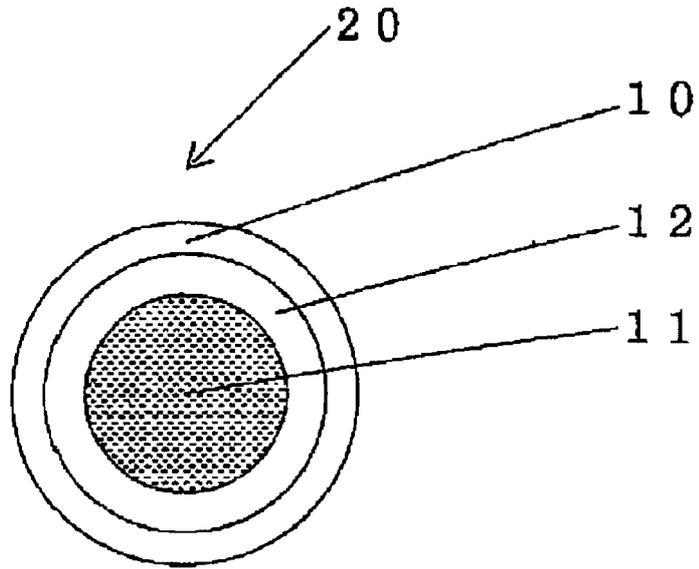


Fig. 2

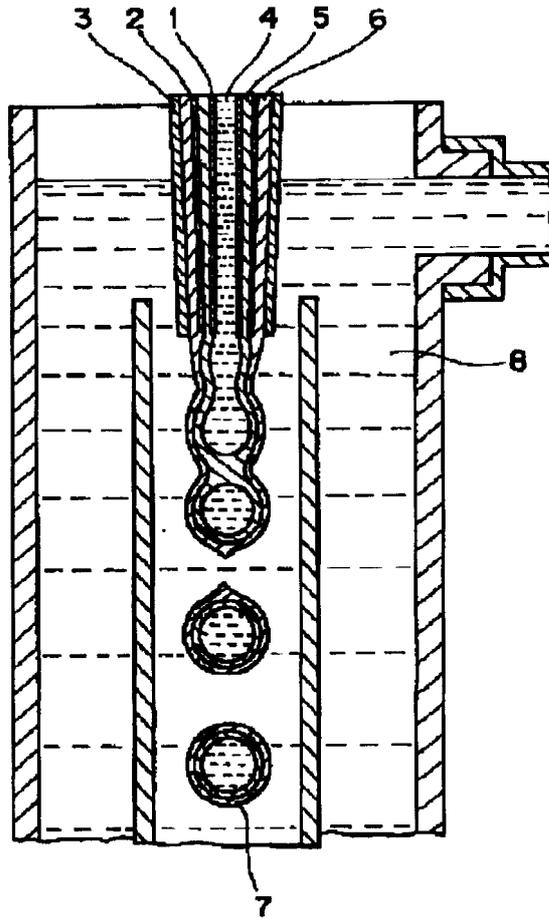


Fig. 3

