

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 724**

51 Int. Cl.:

**C08F 261/04** (2006.01)

**A61K 9/32** (2006.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

**A23L 1/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2004 E 04748254 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2012 EP 1657265**

54 Título: **Nueva composición de recubrimiento**

30 Prioridad:

**20.08.2003 JP 2003296806**

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

**14.02.2013**

73 Titular/es:

**SHIONOGI & CO., LTD. (33.3%)  
1-8, DOSHOMACHI 3-CHOME, CHUO-KU  
OSAKA-SHI, OSAKA 541-0045, JP;  
DAIDO CHEMICAL CORPORATION (33.3%) y  
NISSHIN KASEI CO.,LTD. (33.3%)**

72 Inventor/es:

**NOAMI, MAKOTO;  
FUJII, TOSHIRO;  
FURUYA, YOSHIHIRO;  
HOSHI, NOBORU;  
SHIMAMOTO, TOSHIO y  
URAMATSU, SHUNJI**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 395 724 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).

## DESCRIPCION

Nueva composición de recubrimiento

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a una nueva composición de resina, más particularmente, una composición útil en el recubrimiento de medicinas, fármacos para animales, productos químicos agrícolas, fertilizantes, alimentos y similares, que contiene un polímero de alcohol de polivinilo como un componente principal.

**Antecedentes de la técnica**

10 Anteriormente, el alcohol de polivinilo (abreviado también en la presente invención en adelante como PVA) ha sido usado extensamente como un dispersante, un adhesivo, un agente aglutinante de pasta, una película, un agente para el tratamiento del papel, un agente de recubrimiento o similares en diversos campos. Por ejemplo, la Encyclopedia of Pharmaceuticals Excipients lista el uso de un alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado como un agente de recubrimiento dado que este tiene solubilidad en agua y la propiedad de formación de película. Sin embargo, cuando este se usa mediante un procedimiento de pulverización, el cual es un procedimiento de recubrimiento convencional, el recubrimiento es muy difícil debido a la notable capacidad de formación de hilillos (no se obtiene una niebla finamente dividida sino que se obtiene una telaraña), y el alcohol de polivinilo hidrolizado apenas se ha puesto en práctica.

15 Los autores de la presente invención han encontrado que un polímero de alcohol de polivinilo obtenido mediante copolimerización (denominado también en la presente invención en adelante como copolímero de PVA), por ejemplo, polimerización en emulsión de alcohol de polivinilo, particularmente, alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado con un monómero de vinilo polimerizable, por ejemplo, ácido acrílico y metacrilato de metilo, se disuelve fácilmente en agua, y hace que sea posible recubrir la solución con una boquilla de pulverización neumática convencional sin que muestre formación de hilillos. Los autores de la presente invención han encontrado que, puesto que una película del copolímero de PVA así obtenida es incolora, transparente, no tiene sabor y no huele, y es excelente en cuanto a propiedades físicas tales como resistencia, proporción de alargamiento y propiedad adhesiva, y tiene la propiedad de que la permeabilidad gaseosa al oxígeno es extremadamente baja, la película es útil en la protección de un fármaco fácilmente oxidable, en el enmascaramiento de medicinas, productos químicos agrícolas y alimentos que tienen un olor desagradable, en la supresión de formación de hilillos de un fármaco que tiene propiedad de sublimación, tiene uso como un excelente aglomerante para la una preparación de sólidos orales, o para enmascaramiento de fármacos o alimentos que muestran amargor.

20 Además, puesto que dicho copolímero de PVA tiene otras características, es decir, es excelente en solubilidad en un disolvente, y su solución tiene una propiedad adhesiva señaladamente baja, es posible recubrir partículas finas tales como gránulos finos y masas con él. Mediante el uso de dicha excelente naturaleza del copolímero de PVA, ha sido posible desarrollar un recubrimiento de alta concentración que previene la interacción con otro agente, ha sido posible modificar la superficie de una masa, enmascarar un olor o amargor desagradable y acortar de manera importante el tiempo de recubrimiento.

25 Además, la WO 02/17848 divulga una invención de una cápsula dura con excelente estabilidad, que contiene un copolímero de PVA como un componente principal, preparándose dicha cápsula dura mediante el rellenado con una solución de un componente farmacéutico escasamente soluble o un semi-sólido una cápsula, pero no menciona el ejemplo del uso del copolímero de PVA en el recubrimiento de medicinas, fármacos para animales, productos químicos agrícolas, fertilizantes, alimentos y similares.

30 La EP 1323404 divulga cápsulas duras para productos farmacéuticos en los que dicha cápsula se obtiene mediante un procedimiento de inmersión usando una solución de copolímeros de alcohol de polivinilo (PVA) y monómeros de vinilo polimerizables tales como ácido acrílico o metacrílico y ésteres de alquilo de ácidos acrílico o metacrílico..

35 La WO 0104195 divulga composiciones, a base de alcohol de polivinilo, polietileno glicol y talco, que pueden pulverizarse sobre substratos tales como comprimidos farmacéuticos, suplementos nutritivos, alimentos, semillas agrícolas, para proporcionar artículos recubiertos.

40 Tal como se ha descrito anteriormente, el campo de aplicación del copolímero de PVA como un agente de recubrimiento es mucho más amplio en comparación con otros agentes de recubrimiento conocidos que normalmente se usan como un polímero de aplicación general para el recubrimiento de películas, y dicho copolímero de PVA tiene excelentes propiedades. De acuerdo con ello, puede esperarse que el copolímero de PVA servirá como un sustituto para dichos agentes de recubrimiento conocidos en el futuro. Además, como un resultado de diversos ensayos de seguridad, no se ha observado hasta ahora ningún problema referente a seguridad en este copolímero de PVA.

**Divulgación de la invención**

45 Puesto que un alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado tiene solubilidad en agua y capacidad de formación de películas, el uso del compuesto como un agente de recubrimiento está listado en el Handbook of Pharmaceutical

Excipientes. Sin embargo, cuando este se usa mediante un procedimiento de pulverización, el cual es un medio de recubrimiento convencional, el recubrimiento es muy difícil debido a la notable capacidad de formación de hilillos (no se obtiene una niebla finamente dividida sino que se obtiene una telaraña), y, por ello, el compuesto apenas se ha puesto en práctica. A la vista de dichas circunstancias, se ha demandado el desarrollo de una composición para el recubrimiento de medicinas, productos químicos agrícolas, alimentos y similares, que no tenga los defectos anteriormente mencionados y tenga excelentes propiedades.

A la vista de los problemas anteriormente mencionados, los autores de la presente invención han estudiado intensamente y, como resultado de ello, han encontrado que una solución acuosa de un copolímero de alcohol de polivinilo obtenido mediante la copolimerización de alcohol de polivinilo o un derivado del mismo con un monómero de vinilo polimerizable tal como se describe en las reivindicaciones, puede ser recubierto con una boquilla de pulverización neumática convencional sin que muestre capacidad de formación hilillos. Los autores de la presente invención han encontrado que, puesto que una película del copolímero de PVA así obtenido es incolora, transparente, y excelente en cuanto a propiedades físicas, tales como resistencia, proporción de alargamiento y adherencia, y tiene una muy baja penetración de gas tal como oxígeno, y similares, dicha película es útil en la protección de fármacos fácilmente oxidables, en el enmascaramiento de medicinas, fármacos para animales, productos químicos agrícolas, fertilizantes, y alimentos que tienen un olor desagradable, en la supresión de formación de pelillos de fármacos que tienen la propiedad de sublimación, y el uso como un excelente aglomerante para preparaciones sólidas orales. La presente invención se ha completado en base a estos hallazgos.

Es decir, la presente invención se refiere a:

(1) una composición de resina caracterizada porque se obtiene mediante la copolimerización de un alcohol de polivinilo que tiene un grado de polimerización promedio de 1300 o menor, y al menos uno o más monómero(s) de vinilo polimerizable en una relación en peso de 6:4 a 9:1,

(2) la composición de resina de acuerdo con (1), en la que el alcohol de polivinilo tiene un grado de polimerización promedio de 900 o menor,

(3) la composición de resina de acuerdo con (1), en la que el alcohol de polivinilo tiene un grado de polimerización promedio de 200 a 600,

(4) la composición de resina de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3), en la que el alcohol de polivinilo es un alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado,

(5) la composición de resina de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (4), en la que el alcohol de polivinilo está seleccionado entre un ácido carboxílico insaturado, un éster de ácido carboxílico insaturado, un nitrilo insaturado, una amida insaturada, un vinilo aromático, un vinilo alifático, un heterociclo que contiene un enlace insaturado y una sal de los mismos,

(6) la composición de resina de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (4), en la que la composición se obtiene mediante la copolimerización de 2 o más monómeros de vinilo polimerizables, y al menos uno de dichos monómeros de vinilo es un ácido carboxílico insaturado o una sal del mismo y al menos uno de dichos monómeros de vinilo es un éster de ácido carboxílico insaturado,

(7) la composición de resina de acuerdo con (6), en la que el ácido carboxílico insaturado o una sal del mismo está seleccionado entre el grupo que consiste en ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido crotónico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido itacónico y una sal de los mismos, y el éster de ácido carboxílico insaturado está seleccionado entre el grupo que consiste en metacrilato de metilo, acrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de butilo, metacrilato de isobutilo, acrilato de isobutilo, metacrilato de ciclohexilo, acrilato de ciclohexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxietilo, un éster de polietileno glicol y ácido metacrílico, un éster de polietileno glicol y ácido acrílico, y un éster de propileno glicol y ácido acrílico.

(8) la composición de resina de acuerdo con (7), en la que el ácido carboxílico insaturado, su sal y el éster de ácido acrílico insaturado son los representados mediante la fórmula general (I):



(en la que  $\text{R}_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y  $\text{R}_2$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono), o una sal del mismo,

(9) la composición de resina de acuerdo con (8), en la que el ácido carboxílico insaturado o una sal del mismo es ácido acrílico o una sal del mismo, y el éster de ácido carboxílico insaturado es metacrilato de metilo,

(10) la composición de resina de acuerdo con (9), en la que la relación en peso de ácido acrílico o una sal del mismo y metacrilato de metilo en la copolimerización es de 3:7 a 0,5:9,5,

(11) la composición de resina de acuerdo con una cualquiera de (1) a (4), caracterizada porque la composición se obtiene mediante la copolimerización de un alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado que tiene un grado de polimerización promedio de 300 a 500 y un monómero de vinilo polimerizable en una relación en peso de 6:4 a 9:1, en la que dicho monómero de vinilo polimerizable es una combinación de ácido acrílico y metacrilato de metilo combinados en la relación en peso de 3:7 a 0,5:9,5 en la copolimerización,

(12) la composición de resina de acuerdo con una cualquiera de (1) a (4), en la que la relación en peso del alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado que tiene un grado de polimerización promedio de 300 a 500, metacrilato de metilo y ácido acrílico en la copolimerización es de 60 a 90:70 a 38:0,5 a 12,

(13) un agente de recubrimiento, que comprende el componente de resina de acuerdo con una cualquiera de (1) a (12),

(14) un agente de recubrimiento para medicinas, fármacos para animales, productos químicos agrícolas, fertilizante o alimentos, que comprende la composición de resina de acuerdo con una cualquiera de (1) a (12),

(15) una medicina, un fármaco para animales, un producto químico agrícola, un fertilizante o un alimento, el cual está recubierto con el agente de recubrimiento de acuerdo con (14),

(16) un aglomerante, que comprende la composición de resina de acuerdo con una cualquiera de (1) a (12),

(17) una composición de resina, caracterizada porque dicha composición se obtiene mediante la copolimerización de un alcohol de polivinilo que tiene un grado de polimerización promedio de 900 o menor, y al menos uno o más monómero(s) de vinilo polimerizable seleccionado entre el grupo que consiste en (a) un ácido carboxílico insaturado seleccionado entre ácido acrílico, ácido crotónico, ácido fumárico y ácido itacónico, o una sal de los mismos, y (b) un éster de ácido carboxílico insaturado seleccionado entre metacrilato de metilo, acrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de butilo, metacrilato de isobutilo, acrilato de isobutilo, metacrilato de ciclohexilo, acrilato de ciclohexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, acrilato de 2-etilhexilo, un éster de polietileno glicol y ácido metacrílico, un éster de polietileno glicol y ácido acrílico, y un éster de propileno glicol y ácido acrílico, en una relación en peso de 6:4 a 9:1, a condición de que se excluya un copolímero de un alcohol de polivinilo y un monómero de vinilo polimerizable capaces de formar un enlace químico cuando reaccionan con un grupo carboxilo, y se excluya un copolímero de alcohol de polivinilo conteniendo un grado de polimerización promedio de 1500 a 1700 y un ácido carboxílico insaturado, una sal del mismo, y un ácido carboxílico insaturado,

(18) la composición de resina de acuerdo con (17), en la que el ácido carboxílico insaturado o una sal del mismo es ácido acrílico o una sal del mismo, y el éster de ácido acrílico insaturado es metacrilato de metilo, y

(19) un agente de recubrimiento para comprimidos o gránulos, que comprende la composición de resina de acuerdo con (17) o (18).

### **Efectos de la invención**

La composición de recubrimiento de la presente invención que contiene un copolímero de alcohol de polivinilo como un componente principal tal como se detalla en las reivindicaciones, tiene los efectos de prevención de la oxidación de medicinas, fármacos para animales, productos químicos agrícolas, fertilizantes y alimentos, el enmascaramiento de olores desagradables, la prevención de un cambio en la formulación, y la prevención del amargor. La composición de recubrimiento es extremadamente útil, debido a sus diversos efectos excelentes tales como mejora de la adherencia a preparaciones, efecto de recubrimiento mediante partículas finas, y facilidad de implementación del recubrimiento a una alta concentración. Es decir, en el caso en que un componente constituyente de un medicamento, un fármaco para animales, un producto químico agrícola, un fertilizante o alimento contenga un componente fácilmente oxidable, un componente que tenga un olor desagradable, dos o más tipos de componentes que deterioran la estabilidad de conservación cuando se combinan, o un componente que tenga un sabor desagradable tal como amargor, dichos inconvenientes de estos componentes pueden ser fácilmente eliminados mediante el recubrimiento de la totalidad de estos componentes o preparaciones con la composición de resina de la presente invención.

Además, es sabido que se produce la formación de pelillos en una preparación que contiene un fármaco que tiene la propiedad de sublimación (por ejemplo, cafeína, aspirina) durante su conservación. Existe un ejemplo en el que se forman pelillos a partir de la preparación del mismo, lo que da lugar a un cambio en el aspecto, y un ejemplo en el que se produce un enturbiamiento directamente en la superficie interior de un envase de PTP que forma el recipiente para envasado, o una botella de vidrio, lo que da lugar a un deterioro importante del valor del producto. Esto no puede suprimirse mediante un procedimiento de recubrimiento con película convencional, y este es un fenómeno sobre el cual el investigador farmacéutico carece de opción. Sin embargo, el copolímero de PVA de la presente invención tiene un efecto excelente sobre la supresión de la formación de hilillos mediante el recubrimiento con película sobre una preparación farmacéutica que tiene la propiedad de sublimación. En la presente invención, un hilillo

es un fenómeno en el cual un cristal se precipita sobre una superficie de preparación o en la proximidad de un envase de conservación debido a la sublimación.

Además, en la producción de medicinas, en particular, una preparación sólida oral (por ejemplo, gránulo, comprimido), es conocido el uso de diversos aglomerantes. Sin embargo, estos aglomerantes conocidos pueden tener muchos problemas, y no necesariamente tienen una función satisfactoria. Es decir, un cierto tipo de aglomerantes reaccionan con un fármaco y son coloreados y, cuando se intenta obtener una resistencia del gránulo o dureza del comprimido suficiente, una gran cantidad de la formulación llega a ser innecesaria. Como un resultado de ello, la velocidad de disolución de un fármaco se retrasa y, además, puesto que su fuerza de aglomeración se deteriora, o se incrementa de manera inversa con el tiempo, se genera una fisura o rotura de un gránulo o comprimido, y, en algunos casos, se generan defectos fatales en una preparación, tales como retraso en la velocidad de desintegración y disolución. Sin embargo, mediante el uso del copolímero de PVA de la presente invención como un aglomerante, se ejerce una fuerza de aglomeración incluso en una pequeña cantidad y, además, incluso cuando se conserva durante un largo periodo de tiempo, no cambia ni el aspecto ni la resistencia de un gránulo o comprimido; y puede obtenerse suficiente capacidad de disolución.

Además, la composición de resina de la presente invención es excelente en adhesividad a un componente o una preparación en comparación con la composición previa, e incluso cuando un componente o una preparación es una partícula fina, la composición puede ser fácilmente recubierta a una alta concentración tras el recubrimiento, y la composición tiene la característica de que la propiedad adhesiva a una preparación es excelente.

Tal efecto es un nuevo hallazgo inesperado obtenido mediante los resultados de muchos ensayos y estudios de errores por los presentes inventores.

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

La Fig. 1 muestra una sección transversal de una fotografía SEM de una parte en resalte de un comprimido en resalte recubierto con la composición de resina de la presente invención.

La Fig. 2 muestra una sección transversal de una fotografía SEM de una parte en resalte de un comprimido en resalte recubierto con el agente de recubrimiento existente.

La Fig. 3 muestra una sección transversal de una fotografía SEM (x200) de partículas de acetaminofeno recubiertas con la composición de resina de la presente invención.

La Fig. 4 muestra una sección transversal de una fotografía SEM (x160) de partículas de acetaminofeno recubiertas con la composición de resina de la presente invención.

La Fig. 5 muestra la relación de la proporción de recubrimiento y la resistencia al olor con relación a un gránulo de aspirina de acuerdo con la composición de resina de la presente invención.

La Fig. 6 muestra el efecto de prevención de la degradación oxidativa del ácido ascórbico de acuerdo con la composición de resina de la presente invención.

La Fig. 7 muestra una fotografía de un grado de enturbiamiento de una botella de vidrio debido a la formación de pelillos después de conservación durante un mes, en el cual un se calentaron a 60°C en una botella de vidrio sellada un comprimido recubierto obtenido mediante recubrimiento de un comprimido que contiene cafeína y guayacolsulfonato potásico con la composición de resina de la presente invención, y un comprimido no recubierto.

#### **Mejor modo de llevar a cabo la invención**

Un copolímero de alcohol de polivinilo que se usa como un componente principal en la composición de recubrimiento de la presente invención, puede prepararse mediante la copolimerización de alcohol de polivinilo o un derivado del mismo y al menos un tipo de monómero de vinilo polimerizable mediante el procedimiento conocido *per se*.

Los ejemplos de un procedimiento de preparación de dicho copolímero de alcohol de polivinilo incluyen el procedimiento conocido *per se* tal como polimerización por radicales, por ejemplo, polimerización en solución, polimerización en suspensión, polimerización en emulsión y polimerización en masa, pudiendo llevarse a cabo dicho procedimiento bajo condiciones de polimerización convencional. Usualmente, esta reacción de polimerización se lleva a cabo en la presencia de un iniciador de polimerización y, si es necesario, en la presencia de un agente de reducción (por ejemplo, erisobato sódico, metabisulfito sódico, ácido ascórbico) o un agente de transferencia de cadena (por ejemplo, 2-mercaptoetanol, dímero de  $\alpha$ -dimetilestireno, tioglicolato de 2-etilhexilo, laurilmercaptano) o un dispersante (por ejemplo, tensioactivo tal como éster de sorbitano, alcohol laurílico) en agua, un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, etanol, cellosolve, carbitol) o una mezcla de los mismos. Además, pero sin limitarse a los procedimientos conocidos, puede ser un procedimiento de eliminación de un monómero sin reaccionar, un procedimiento de secado, un procedimiento de molido y similares.

El alcohol de polivinilo que una materia prima del copolímero de alcohol de polivinilo de la presente invención, es un alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado que tiene un grado de polimerización de aproximadamente 200 a 1500,

preferiblemente aproximadamente 200 a 1300, más preferiblemente aproximadamente 200 a 900, más preferiblemente aún aproximadamente 200 a 600, y lo más preferiblemente aproximadamente 300 a 500, y un grado de hidrolización de aproximadamente 60 a 100% en moles, preferiblemente 78 a 96% en moles. Dicho alcohol de polivinilo hidrolizado puede prepararse mediante polimerización por radicales de acetato de vinilo, e hidrolizando de manera apropiada del acetato de vinilo resultante. Con el fin de preparar un alcohol de polivinilo deseado, esto se logra controlando de manera apropiada un grado de polimerización y un grado de hidrolización mediante el procedimiento conocido *per se*.

Puede usarse un producto disponible comercialmente de dicho alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado, y los ejemplos de un producto disponible comercialmente de alcohol de polivinilo incluyen preferiblemente Gosenol EG05, EG25 (fabricado por The Nippon Gohsei Co., Ltd.), PVA203 (fabricado por Kuraray Co., Ltd), PVA204 (fabricado por Kuraray Co., Ltd), PVA205 (fabricado por Kuraray Co., Ltd), JP-04 (fabricado por JAPAN VAM & POVAL CO., LTD), JP-05 (fabricado por JAPAN VAM & POVAL CO., LTD). En la producción del copolímero de alcohol de polivinilo que es un componente principal de la presente composición, puede usarse el alcohol de polivinilo como una materia prima solo o en una combinación apropiada de dos o más tipos de alcoholes de polivinilo con diferentes grados de polimerización y grados de hidrolización, dependiendo del fin. Por ejemplo, puede mezclarse y usarse alcohol de polivinilo con un grado de polimerización promedio de 300 y alcohol de polivinilo con un grado de polimerización promedio de 1500.

En la presente invención, pueden usarse diversos alcoholes de polivinilo modificados con un alcohol de polivinilo como una materia prima, y los ejemplos incluyen un alcohol de polivinilo modificado con amina, un alcohol de polivinilo modificado con etileno, un alcohol de polivinilo modificado con ácido carboxílico, un alcohol de polivinilo modificado con diacetona, y un alcohol de polivinilo modificado con tiol. Estos alcoholes de polivinilo modificados pueden ser un producto disponible comercialmente, o un producto preparado mediante el procedimiento conocido en la técnica.

Los ejemplos del monómero de vinilo polimerizable para ser polimerizado con un alcohol de polivinilo como una materia prima, incluyen ácidos carboxílicos insaturados tales como ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido crotónico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido itacónico y similares o una sal de los mismos (por ejemplo, sal de metal alcalino, sal de monio, sal de alquilamina), ésteres de los mismos (por ejemplo, éster de alquilo sustituido o no sustituido, éster de alquilo cíclico, éster de polietileno glicol), nitrilos insaturados, amidas insaturadas, vinilos aromáticos, vinilos alifáticos, heterociclos que contienen enlaces insaturados y similares. Los ejemplos específicos incluyen (1) como ésteres de ácido acrílico, por ejemplo, acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de butilo, acrilato de isobutilo, acrilato de ciclohexilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de hidroxietilo, acrilato de polietileno glicol (éster de polietileno glicol y ácido acrílico) acrilato de polipropileno glicol (éster de polipropileno glicol y ácido acrílico), (2) como ésteres de ácido metacrílico, por ejemplo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, metacrilato de isobutilo, metacrilato de ciclohexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de hidroxietilo, metacrilato de polietileno glicol (éster de polietileno glicol y ácido metacrílico), (3) como nitrilos insaturados, por ejemplo, acrilonitrilo, y metacrilonitrilo, (4) como amidas insaturadas, por ejemplo, acrilamida, dimetilacrilamida, y metacrilamida, (5) como vinilos aromáticos, estireno, y  $\alpha$ -metilestireno, (6) como vinilos alifáticos, acetato de vinilo, (7) como heterociclos que contienen enlaces insaturados, N-vinilpirrolidona, y acrilolmorfolina.

Estos monómeros de vinilo polimerizables, solos o en combinación de dos o más tipos, pueden copolimerizarse con un alcohol de polivinilo y, como una combinación preferible, una mezcla de ácido acrílico y éster de ácido metacrílico (por ejemplo, metacrilato de metilo) puede copolimerizarse con un alcohol de polivinilo. En la presente invención, en la copolimerización de un alcohol de polivinilo y un monómero de vinilo copolimerizable, la relación en peso de cada componente es aproximadamente de 6:4 a 9:1, preferiblemente aproximadamente 8:2. Además, cuando el ácido acrílico y el acrilato de metilo se usan como un monómero de vinilo polimerizable, la relación en peso de los mismos es aproximadamente de 3:7 hasta aproximadamente 0,5:9,5, preferiblemente aproximadamente 1,25:8,75. Un copolímero de alcohol de vinilo preferible usado como un componente principal de la composición de recubrimiento en la presente invención consiste en alcohol de polivinilo (grado de polimerización promedio de aproximadamente 200 a 1300), metacrilato de metilo y ácido acrílico, y la relación de peso de los mismos es de aproximadamente 60-90:7-38:0,5-12, preferiblemente aproximadamente 80:17,5:2,5.

Además, la relación en peso de alcohol de polivinilo, metacrilato de metilo y ácido acrílico tras la copolimerización es la misma que la relación en peso de alcohol de polivinilo, metacrilato de metilo y ácido acrílico en el copolímero, y es 60-90:7-38:5-12. Esta relación de polimerización puede medirse mediante NMR.

Como un iniciador de polimerización, pueden usarse los iniciadores de polimerización que se usan en la técnica. Los ejemplos de dichos iniciadores incluyen peróxidos inorgánicos tales como persulfato potásico, persulfato amónico, peróxido de hidrógeno y similares, peróxidos orgánicos tales como ácido peracético, hidroperóxido de butilo terciario, peroxidicarbonato de di-n-propilo y similares, y compuestos azo tales como hidrocloreuro de 2,2'-azobis(2-amidino-propano), 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) y similares.

La composición de recubrimiento de la presente invención puede adoptar una diversidad de formas y, generalmente, para aplicación real a medicinas, fármacos para animales, productos químicos agrícolas, fertilizantes, alimentos y similares, la composición se aplica preferiblemente mediante dispersión, pulverización o similares, en la forma de

una solución acuosa, una suspensión acuosa, una solución en un disolvente orgánico o una dispersión en un disolvente orgánico.

La composición de recubrimiento de la presente invención tiene el efecto de enmascarar un olor desagradable de medicinas, fármacos para animales, productos químicos agrícolas, fertilizantes, alimentos o similares, incluyendo los ejemplos de dicho olor desagradable, el olor desagradable peculiar o la estimulación del olor procedente de medicinas (por ejemplo, L-cisteína, hidrocloreto de tiamina, metionina, preparaciones de enzimas de digestión, diversos fármacos brutos) o productos químicos agrícolas, y un olor desagradable procedente de diversos alimentos (por ejemplo, olor de pescado, olor de devueltos, olor de carne animal, etc.), y la composición es eficaz en la supresión de dicho olor. Además, la composición tiene también el efecto de enmascarar el amargor de medicinas, alimentos y similares, incluyendo los ejemplos de medicinas que muestran dicho amargor el acetaminofeno, clorhidrato de piridoxina, cafeína anhidra, clorpromazina, eritromicina, fenobarbitar, y clorhidrato de prometazina. Además, mediante la aplicación de la composición de recubrimiento de la presente invención a medicinas inestables para las cuales se teme la interacción con otra preparación, puede evitarse dicha interacción, por ejemplo, isopropilantipiridina y acetaminofeno que ocasionan una bajada del punto de fusión al mezclarlos, o fenilpropanolamina y maleato de clorfenilamina que se decoloran al mezclarlos.

Además, puesto que la composición de recubrimiento de la presente invención tiene igualmente el efecto de prevenir la penetración del oxígeno, la composición es útil en el recubrimiento de medicinas que fácilmente experimentan degradación oxidativa (por ejemplo, ácido ascórbico, vitamina A, vitamina E, etc.), fármacos para animales, productos químicos agrícolas, fertilizantes, o alimentos.

## 20 Ejemplos

La presente invención se explicará con mayor detalle a continuación mediante la descripción del Ejemplo de Producción, los Ejemplos de Trabajo y los Ejemplos Comparativos; sin embargo, la presente invención no está limitada por estos Ejemplos.

### Ejemplo de Producción

25 Se suministraron 175,8 g de PVA (EG05, grado de polimerización 500, grado de saponificación 88%, fabricado por The Nippon Gohsei Co., Ltd.) y 582,3 g de agua de intercambio de iones dentro de un matraz separable equipado con un tubo de condensación, un embudo de goteo, un termómetro, un tubo para la introducción de nitrógeno y un dispositivo de agitación, y la mezcla se dispersó a temperatura normal y, a continuación, se disolvió completamente a 95°C. A continuación, se agregaron a la misma 5,4 g de ácido acrílico y 37,3 g de metacrilato de metilo, y la atmósfera se reemplazó con gas nitrógeno. Después de que la temperatura alcanzara los 50°C, se agregaron a la misma 8,5 g de hidróperóxido de butilo terciario y 8,5 g de erisobato sódico. La reacción se completó en 4 horas, obteniéndose un copolímero de PVA. Este producto se secó y se molió mediante un procedimiento convencional, obteniéndose un polvo de copolímero de PVA.

### Ejemplo 1. Ejemplo de recubrimiento de alta concentración

35 El copolímero de PVA obtenido en el Ejemplo de Producción se formuló en forma de una solución acuosa al 14% en peso, y la solución acuosa del copolímero de PVA se usó para recubrir 20.000 comprimidos no recubiertos con un diámetro de 7 mm y un peso de 130 mg a una proporción de 4 mg/comprimido usando el aparato de recubrimiento de tipo de salida lateral (HICOATER, fabricado por Freund Corporation) con una boquilla de pulverización neumática. Como un resultado de ello, se obtuvo un comprimido recubierto con película que mostraba mejor aspecto y propiedad de desintegración de 2 minutos y 50 segundos usando agua como una solución de ensayo, 83 minutos después del recubrimiento. En ese momento, la viscosidad de dicha solución de recubrimiento mostró 104 mPa·s a 25°C, y se obtuvo una niebla fina uniforme adecuada para recubrimiento con una boquilla de pulverización neumática usada de manera convencional. Además, cuando este ejemplo de formulación se aplicó a un comprimido en resalte para diferenciación, tal como se muestra en la sección transversal de la fotografía SEM (Fig. 1 y Fig. 2), no se observó la contracción de la película, lo que se considera como una falta de fuerza de adhesión a una superficie de un comprimido no recubierto, ni restos de marcas en resalte acompañado de flotación (efecto puente) (Fig. 2), lo cual puede observarse en el momento de recubrirse con una solución acuosa de un derivado de celulosa soluble en agua, obteniéndose, de esta forma, un comprimido claramente en resalte (Fig. 1) debido al efecto de la mejor propiedad adhesiva de la presente invención. Se midió la fuerza de adhesión de ambos agentes de recubrimiento a la superficie de un comprimido no recubierto con un autógrafo Shimadzu (AG-500B) y, como resultado de ello, la fuerza de adhesión de un derivado de celulosa soluble en agua mostró que era de 0,32 Pa, en tanto que la fuerza de adhesión del agente de recubrimiento de la presente invención mostró que era de 1,10 Pa, lo cual es aproximadamente 3,4 veces más, quedando claramente reconocida la fuerte propiedad adhesiva de la película de la presente invención a un comprimido no recubierto.

55 La propiedad de desintegración del comprimido recubierto resultante mostró la misma propiedad de desintegración independientemente del pH de una solución de ensayo tal como el 1<sup>er</sup> fluido, el 2<sup>o</sup> fluido y agua en la Japanese Pharmacopoeia, y el comprimido recubierto resultante no resultó influido por la presencia de un tensioactivo, tal como polisorbato, que se agregó como un solubilizador en un ensayo de disolución de una preparación de fármaco

5 difícilmente soluble. La preparación recubierta tiene una resistencia física suficiente frente a una tensión durante la etapa de envasado o de distribución en el mercado. Además, puede mezclarse dentro de esta formulación un agente de coloración y un agente de brillo los cuales generalmente se usan en la formulación, y un aditivo con el fin de lograr protección contra la luz dentro de este ejemplo de formulación, e igualmente es posible la impresión sobre una superficie del comprimido para su identificación.

### Ejemplo Comparativo 1

10 Con una solución acuosa preparada ajustando la concentración de una solución de HPMC (hidroxipropilmetil celulosa), que actualmente es la más ampliamente usada como un agente de recubrimiento de película soluble en agua, al 8% en peso, se recubrieron, en una cantidad de 4 mg/comprimido, 20.000 comprimidos no recubiertos con un diámetro de 7 mm y un peso de 130 mg, usando un aparato de recubrimiento de tipo de salida lateral (HICOATER, fabricado por Freund Corporation) con una boquilla de pulverización neumática. Como un resultado de ello, la viscosidad de la solución de recubrimiento después de esto mostró aproximadamente la misma viscosidad de 108 mPa·s a 25°C independientemente de la baja concentración del 8% en peso, con relación a la concentración del 14% en peso de la solución del Ejemplo 1. El aspecto del comprimido recubierto con película fue mejor y el tiempo de desintegración usando agua como una solución de ensayo fue de 3 minutos. Estos dos resultados fueron equivalentes a los del Ejemplo 1. Sin embargo, el tiempo de recubrimiento requerido en este Ejemplo Comparativo fue de 171 minutos, el cual fue aproximadamente 2 veces mayor que el tiempo de recubrimiento en el Ejemplo 1 para el recubrimiento del comprimido en la misma cantidad de recubrimiento de 4 mg/comprimido, debido a la baja concentración y la propiedad adhesiva de la solución de recubrimiento.

### 20 Ejemplo 2. Ejemplo de recubrimiento de partícula fina

25 Se introdujeron 800 g de cristales de acetaminofeno (fabricados por Iwaki Seiyaku Co., Ltd.) con un diámetro de partícula de 40 a 300 µm (135 µm de promedio) en un aparato de recubrimiento de lecho fluidizado (FD-MP-01, Powrex) conteniendo un cilindro interior. Se pulverizó una solución acuosa (10% en peso) de un copolímero de PVA con un grado de polimerización de 300 preparada como en el Ejemplo de Producción 1 se pulverizó en una forma de pulverización desde la parte inferior en unas condiciones de recubrimiento tales de que la solución se pulverizó sobre partículas en movimiento en un cilindro a una alta velocidad desde la parte inferior de un cilindro, de manera tal que el recubrimiento se llevó a cabo al 10% en peso con relación al acetaminofeno. La solución de pulverización se usó a temperatura ambiente, y la agitación durante el recubrimiento se llevó a cabo en un tiempo arbitrario. Además, con el fin de investigar la uniformidad del recubrimiento, la solución acuosa se coloreó con pigmento Yellow No. 5 (FD & C yellow #6).

Las condiciones de recubrimiento usando un granulador de lecho fluidizado fueron las siguientes:

temperatura del aire de suministro: 80°C; flujo de aire de secado: 0,7 m<sup>3</sup>/minuto;

35 velocidad de suministro de aire: 8 g/minuto; temperatura del aire de salida: 36 a 37°C; aire atomizado: 50 l normales/minuto; altura del cilindro interior: 15 mm, post-secado: 15 minutos; tiempo de pulverización: 96 minutos.

40 La solución del copolímero de PVA acuoso con una concentración de 10% en peso se pulverizó bajo las condiciones anteriores y, como resultado de ello, no se observaron pobre fluidez ni agregación de cristales durante la pulverización, dando como resultado en todos los casos mejor fluidez, obteniéndose un acetaminofeno uniformemente coloreado y recubierto. En este acetaminofeno recubierto, se mejoró el amargor producido en su administración en comparación con un producto no recubierto, obteniéndose fácilmente el efecto de enmascaramiento del amargor. Las fotografías SEM de una sección transversal y de una superficie de cristales de acetaminofeno recubiertos con 10% en peso del copolímero de PVA se muestran en las Fig. 3 y Fig. 4, respectivamente, en las que no se observan partículas agregadas, y se observa una superficie de partículas de cristales uniformemente recubiertos con el copolímero de PVA. Una mezcla de las mismas cantidades de este acetaminofeno recubierto con copolímero de PVA y de isopropilantipirina no recubierta, y de ambos fármacos no recubiertos se conservaron como controles durante una semana bajo condiciones selladas a 60°C y, como resultado de ello, se observó en el producto no recubierto un descenso en el punto de fusión, y tendencia a la fusión, en tanto que en el producto mezclado del acetaminofeno recubierto con copolímero de PVA, no se observó anomalía, observándose claramente el efecto del recubrimiento sobre el fármaco original. Esto demuestra que dicho recubrimiento con el copolímero de PVA puede prevenir una reducción del contenido causada por el contacto entre fármacos, y un cambio de formulación tal como cambio de coloración, los cuales son bien conocidos por los investigadores farmacéuticos. Usualmente, en el recubrimiento de partículas finas, la agregación se previene mezclando un agente de prevención de la adhesión tal como talco y grasas y aceites, pero en el recubrimiento de partículas finas con el copolímero de PVA, el mezclado es innecesario.

### Ejemplo 3. Ejemplo de enmascaramiento del olor

55 Se preparó un gránulo acicular conteniendo 50% en peso de aspirina, y se aplicó el recubrimiento entérico al gránulo. Este gránulo recubierto entérico, que genera un olor a ácido acético con el tiempo, se recubrió por pulverización sobre el gránulo recubierto entérico en una cantidad del 10% en peso, con soluciones acuosas al 10% en peso de copolímeros de PVA (grado de polimerización 300 y 500) preparadas como en el Ejemplo de Producción mediante el

cambio respectivo de las materias primas de partida, y se ensayó el enmascaramiento de un olor a ácido acético. Se llevó a cabo un ensayo con un sensor de olor SF-105 (fabricado por Sogo Pharmaceutical Co., Ltd.) para la medición de la resistencia al olor tras la adsorción de una pequeña molécula sobre un elemento sensor 112 AJ, de película bi-molecular sintética y, como resultado de ello, tal como muestra la Fig. 5, se redujo de manera importante el olor a ácido acético y, en particular, cuando se recubrió con un copolímero de PVA con un grado de polimerización de 500, podría lograrse el enmascaramiento organoléptico hasta no sentir el olor a ácido acético.

Además, con respecto a la preparación de una enzima de digestión que contiene pancreatina con un olor peculiar, se pulverizaron para enmascarar el olor soluciones acuosas de copolímero de PVA con un grado de polimerización de 300 y 500 preparadas de manera similar al Ejemplo de Formulación. Al igual que en el gránulo de aspirina, el olor peculiar de la enzima disminuyó claramente cuando se recubrió con el copolímero de PVA con un grado de polimerización de 500.

#### Ejemplo 4. Ejemplo del efecto de prevención de penetración del oxígeno

Se preparó un comprimido (diámetro: 10,5 mm, espesor: 4,2 mm) que incorporaba ácido ascórbico y sulfato de cobre para promover su degradación oxidativa, y para recubrir el comprimido se usó una solución acuosa al 10% en peso (viscosidad: 26 mPa·s) de un copolímero de PVA con un grado de polimerización de 500 preparado de manera similar al del Ejemplo 3, con una máquina de recubrimiento de tipo de salida lateral HICOATER (fabricada por Freund Corporation) con una boquilla de pulverización neumática, con el fin de prevenir la penetración de oxígeno. A 40°C y una humedad relativa del 70%, se midió la proporción remanente en función del tiempo del ácido ascórbico bajo las condiciones ambientales atmosféricas (A) y las condiciones ambientales libres de oxígeno y reemplazadas con nitrógeno (B). Como ejemplo comparativo, se comparó y estudió la estabilidad del ácido ascórbico de un comprimido no recubierto (diámetro: 10,5 mm; espesor: 4,2 mm) y un comprimido recubierto obtenido mediante el recubrimiento de manera similar del comprimido no recubierto con HPMC (hidroxipropilmetil celulosa), el cual es agente de recubrimiento de película soluble en agua para fines generales, conservados bajo el ambiente (A) y el ambiente (B), respectivamente. Además, se ensayó de manera similar el comprimido no recubierto conservado bajo el ambiente libre de oxígeno y reemplazado con oxígeno. A continuación, se muestra una composición para comprimido y las condiciones del recubrimiento.

Tabla 1

Composición del comprimido	
Acido ascórbico	100 mg
Sulfato de cobre	0,1 mg
Lactosa	202,6 mg
Almidón de maíz	86,8 mg
HPC	8,0 mg
Esterarato de magnesio	2,5 mg
Total	400,0 mg

Condiciones del recubrimiento:

Máquina de recubrimiento: HICOATER HCT-48; pistola de pulverización: pulverización neumática; diámetro de abertura de las boquillas: 0,6 mm; suministro de comprimidos: 10.000 comprimidos; velocidad de rotación de la bandeja: 24 rpm; aire de pulverización: 70 l normales/minuto; temperatura del aire de secado: 60°C; flujo de aire de secado: 3 m<sup>3</sup>/minuto; caudal de aire de salida: 4,5 m<sup>3</sup>/minuto.

Tal como se muestra en la Fig. 6, la preparación recubierta con un agente de recubrimiento de película soluble en agua de HPMC usado para fines generales, mostró el mismo grado de proporción remanente de ácido ascórbico que el de un comprimido no recubierto, y no se observó el efecto de prevención de penetración de oxígeno, en tanto que en el efecto de estabilización del ácido ascórbico, la preparación recubierta con el copolímero de PVA mostró el mismo grado de estabilidad que el de un comprimido no recubierto conservado condiciones de humidificación y calentamiento libre de oxígeno, observándose el efecto de prevención de alta penetración de oxígeno.

#### Ejemplo 5. Recubrimiento de azúcar

Se suministraron 20.000 comprimidos pseudo-no recubiertos con 8 mm de diámetro y un peso de 167 mg/comprimido, conteniendo lactosa y almidón de maíz como un componente, a un aparato de recubrimiento de tipo de salida lateral (HICOATER tipo 48, Freund Corporation), y se prepararon las soluciones de recubrimiento 1 y 2 de las com-

posiciones siguientes que contenían un copolímero de PVA (grado de polimerización 500) preparado de manera similar al Ejemplo 2.

En la formulación, el copolímero de PVA es adecuadamente compatible con una solución acuosa de sacarosa, obteniéndose una solución de jarabe transparente con una viscosidad adecuada. De acuerdo con un procedimiento convencional de recubrimiento de azúcar automático, la pulverización de esta solución con una boquilla de pulverización neumática, y secado sin aire se repitió para recubrir el comprimido con la solución 1 de recubrimiento hasta una cantidad de 1 a 90 mg/comprimido, y con la solución 2 de recubrimiento hasta 13 mg/comprimido. Además, a estos comprimidos se aplicaron los procedimientos de recubrimiento y pulido de acuerdo con un procedimiento convencional.

10 A continuación, se muestra una composición de las soluciones de recubrimiento.

Tabla 2

Composición de la solución 1 de recubrimiento:	
Sacarosa	340 g
Agua purificada	322 g
Copolímero de PVA	40 g
Carbonato cálcico	120 g
Talco	120 g
Pigmento Yellow No. 5 (FD & C yellow #6)	1 g

Tabla 3

Composición de la solución 2 de recubrimiento:	
Sacarosa	652 g
Agua purificada	345 g
Copolímero de PVA	2 g
Pigmento Yellow No. 5	1 g

15 El comprimido recubierto con azúcar resultante mostró el aspecto equivalente al de una preparación convencional con brillo, y el tiempo de desintegración de un ensayo con agua fue de 7 a 8 minutos, lo que demuestra una rápida desintegración del mismo.

**Ejemplo 6. Efecto de supresión de pelillos**

20 Un comprimido (255 mg) que contenía 50 mg de cafeína y 30 mg de guayacolsulfonato potásico se recubrió con 13 mg de la composición de película siguiente que contenía un copolímero de PVA con un grado de polimerización de 500, el cual se preparó de manera similar al del Ejemplo 3. A continuación, se muestra una composición de recubrimiento y sus condiciones de recubrimiento.

Tabla 4

Composición de la película:	
Copolímero de PVA (grado de polimerización promedio 500)	10 mg
Oxido de titanio	2 mg
Talco	1 mg
Total	13 mg

Condiciones de recubrimiento:

5 Máquina de recubrimiento: HICOATER HCT-48; pistola de pulverización: pulverización neumática; diámetro de abertura de la boquilla: 0,6 mm; suministro de comprimidos: 17.000 comprimidos; velocidad de rotación de la bandeja: 20 rpm; aire de pulverización: 70 l normales/minuto; temperatura del aire de secado: 55°C; flujo de aire de secado: 2,5 m<sup>3</sup>/minuto; cantidad de aire de salida: 4,5 m<sup>3</sup>/minuto.

10 Tal como se muestra en la Fig. 7, los comprimidos recubiertos con copolímero de PVA y los comprimidos no recubiertos se calentaron a 60°C en un recipiente de vidrio sellado y, como resultado de ello, el recipiente de vidrio en el cual se habían conservado los comprimidos no recubiertos, se enturbió debido a los pelillos generados en un mes, en tanto que no se observó cambio en los comprimidos recubiertos con copolímero de PVA.

### Ejemplo 7. Ejemplo usando aglomerante para gránulos y comprimidos

#### 1. Gránulos

15 El copolímero de PVA con un grado de polimerización de 300 obtenido en el Ejemplo de Producción se disolvió en agua para formar una solución acuosa al 5% en peso, y se agregaron 1,4 kg de la solución acuosa al 5% en peso a un total de 7 kg de un polvo mezclado que contenía 1,5 kg de acetaminofeno, 2,7 kg de salicilamida, 0,6 kg de cafeína anhidra, y se suministraron un agente desintegrante y un excipiente dentro de granulador de agitación, y la mezcla se agitó y mezcló. El producto amasado resultante se extruyó a través de un orificio con un diámetro de 0,7 mm, obteniéndose un gránulo mediante un procedimiento de extrusión. El gránulo se secó de acuerdo con un procedimiento convencional, y el tamaño de partícula del gránulo se ajustó con un molino mecánico que contenía una cuchilla y una cesta que giraba a alta velocidad, obteniéndose, de esta forma, un gránulo con mejor aspecto.

20 Cuando se llevó a cabo un ensayo de desintegración usando agua como una solución de ensayo, la preparación del gránulo resultante de 0,7 mm de diámetro, mostró la propiedad de una rápida disolución de 30 segundos o menor, y se obtuvo un gránulo con una resistencia tal que no se produjo abrasión ni pulverización en el procedimiento de recubrimiento bajo fuerte flujo con el aparato de recubrimiento de lecho fluidizado mostrado en el recubrimiento de partículas finas del Ejemplo 2. En este gránulo, no se observó cambio en el aspecto ni de solubilidad después de 6 meses.

#### 2. Comprimido

30 El copolímero de PVA con un grado de polimerización de 500 obtenido en el Ejemplo de Producción se formuló en una solución acuosa al 5% en peso, y 0,9 kg de la solución acuosa al 5% en peso se agregaron a un polvo mezclado que contenía 0,3 kg de acetaminofeno, 1,86 kg de lactosa, y 0,81 kg de almidón de maíz suministrados dentro de un granulador de agitación y, a continuación, la mezcla se mezcló con agitación. El producto resultante se se secó en un lecho fluidizado, y su tamaño de partícula se ajustó con un molino mecánico. Se agregó estearato magnésico al 0,5% en peso el gránulo, seguido de mezclado. Usando el gránulo para la formación de comprimidos, se obtuvo un comprimido no recubierto de 7 mm de diámetro, un peso de 125 mg y un espesor de 2,85 mm, con una máquina de formación de comprimidos rotatoria.

35 La dureza del comprimido no recubierto resultante fue de 50 N, no se observaron defectos de aspecto tales como fisura y rotura del comprimido, y el tiempo de desintegración usando agua como la solución de ensayo fue de 2 minutos, lo que demuestra que tiene una propiedad de desintegración rápida. No se observaron cambios de aspecto ni de solubilidad de este comprimido después de 6 meses.

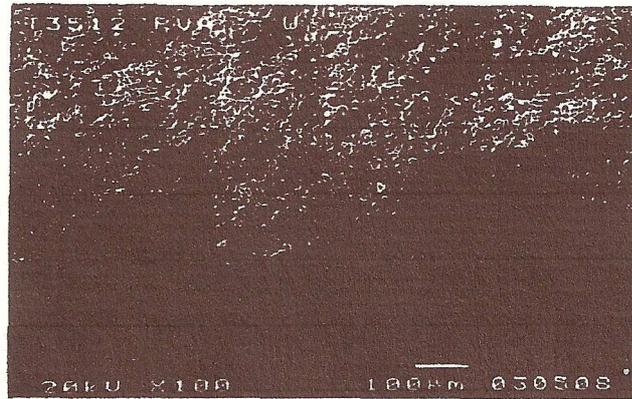
#### 40 Aplicabilidad industrial

La composición de resina de la presente invención puede usarse como un agente de recubrimiento para medicinas, fármacos para animales, productos químicos agrícolas, fertilizantes o alimentos.

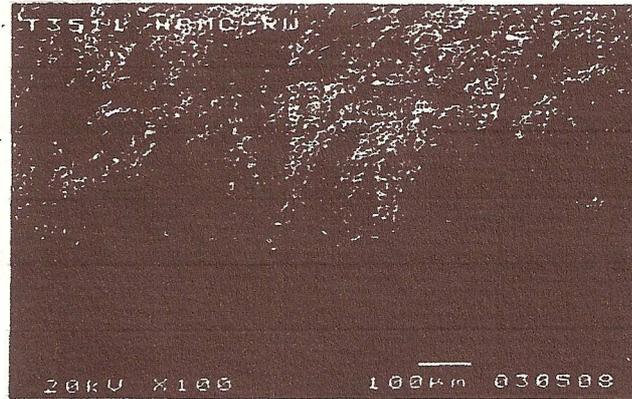
**REIVINDICACIONES**

1. Una composición de recubrimiento, que comprende una composición de resina que consiste en un copolímero obtenido por copolimerización de un alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado que tiene un grado de polimerización promedio de 200 a 900 y monómeros de vinilo polimerizables en una relación en peso de 6:4 a 9:1, en la que el alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado tiene un grado de hidrolización de 60 a 100% en moles y los monómeros de vinilo polimerizables es una combinación de ácido acrílico y metacrilato de metilo combinada en la relación en peso de 3.7 a 0,5:9,5 en la copolimerización.
- 5 2. La composición de recubrimiento, que comprende la composición de resina de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el grado de polimerización promedio del alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado es de 200 a 600.
- 10 3. La composición de recubrimiento, que comprende la composición de resina de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que la relación en peso del alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado, en la que el alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado tiene un grado de hidrolización de 60 a 100% en moles y un grado de polimerización promedio de 300 a 500, el metacrilato de metilo y el ácido acrílico en la copolimerización es de 60 a 90:7 a 38:0,5 a 12.
- 15 4. Uso de la composición de recubrimiento tal como se define en la reivindicación 1, para el recubrimiento de medicinas, fármacos para animales, productos químicos agrícolas, fertilizantes o alimentos.
5. Una medicina, un fármaco para animales, un productos químico agrícola, un fertilizante o un alimento, el cual está recubierto con la composición de recubrimiento tal como se define en la reivindicación 1,
6. Un aglomerante, que comprende la composición de resina tal como se define en la reivindicación 1,

**Fig. 1**



**Fig. 2**



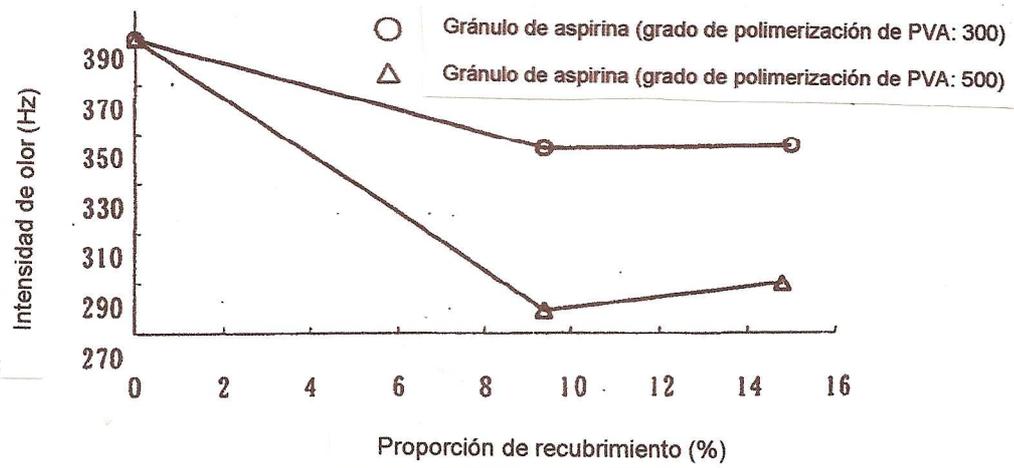
**Fig. 3**



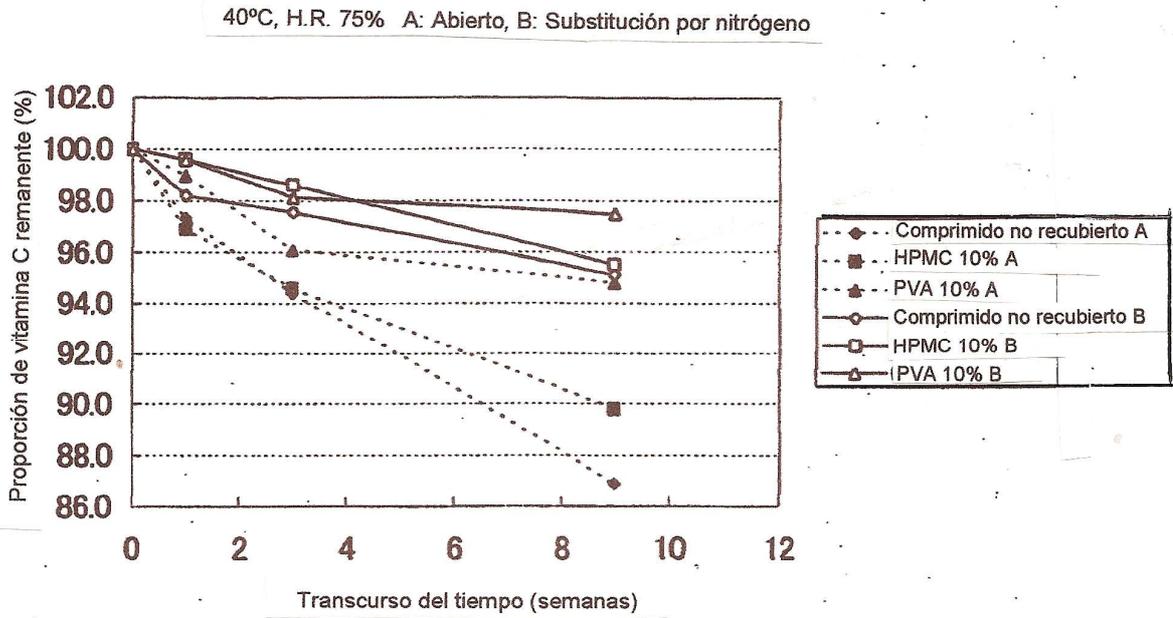
**Fig. 4**



**Fig. 5**



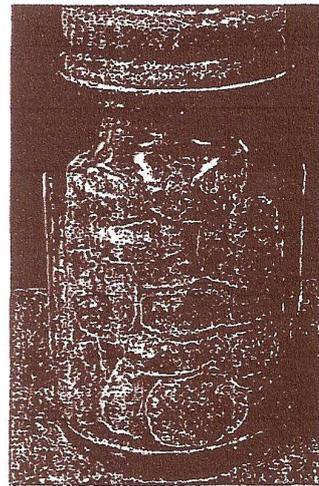
**Fig. 6**



**Fig. 7**



Comprimido no recubierto



Comprimido recubierto con PVA