

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 209**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61J 3/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2006 E 11154799 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 2322144**

54 Título: **Aparato para preparar un agente recubierto de azúcar**

30 Prioridad:

**10.03.2005 JP 2005066476**

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

**14.03.2013**

73 Titular/es:

**TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
24-1 Takata 3-chome Toshima-ku  
Tokyo 170-8633, JP**

72 Inventor/es:

**KISHIMOTO, JUNICHI y  
TANAKA, REIKO**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

**ES 2 398 209 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

Aparato para preparar un agente recubierto de azúcar.

## CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un agente recubierto de azúcar.

## 5 TÉCNICA RELACIONADA

10 Un comprimido recubierto de azúcar es una forma de dosificación en la que un comprimido sin recubrimiento se recubre con varias capas de azúcar. Un agente recubierto de azúcar, tal como el comprimido recubierto de azúcar, tiene un aspecto atractivo, se toma fácilmente, puede enmascarar el olor, el amargor y el aspecto desagradable y puede garantizar la estabilidad del fármaco. Debido a esto, se prefiere ampliamente como forma de dosificación general. En particular, es adecuado como forma de dosificación para un fármaco o un complemento o similar que se toma diariamente y contiene un componente tal como una vitamina o un aminoácido de baja estabilidad.

15 En un procedimiento de producción convencional de un comprimido recubierto de azúcar, un comprimido sin recubrimiento se recubre con un jarabe de recubrimiento azucarado usando una paila o un aparato de recubrimiento de azúcar. El comprimido recubierto de azúcar así obtenido tiene varias capas en el exterior del comprimido sin recubrimiento, que incluyen una capa para redondear el comprimido, una capa para conferir resistencia y una capa para hacer la superficie atractiva o similares. En este caso, dado que el jarabe se extiende completamente sobre la parte del borde del comprimido sin recubrimiento, la parte del recubrimiento de azúcar es del 70 % al 100 % del peso del comprimido sin recubrimiento. Por ello, el comprimido adquiere gran tamaño y existe un margen de mejora en cuanto a la facilidad de la toma.

20 Además, dado que se forma una interfase entre las capas que forman el agente recubierto de azúcar, en algunos casos la resistencia se reduce. En particular, en un comprimido recubierto de una capa fina de azúcar, en el que el espesor de la capa de recubrimiento de azúcar es reducido, esta falta de resistencia es evidente. Debido a esto, un impacto puede causar grietas, desprendimientos, etcétera y, al suministrarlo como producto, es necesario llevar a cabo procedimientos complicados como colocar un material de acolchado como relleno en un recipiente.

25 Además, si el recubrimiento se realiza mediante una paila de recubrimiento de azúcar, dado que la operación requiere un trabajo experto, se producen fácilmente variaciones en la calidad de las preparaciones obtenidas debido a la técnica de los trabajadores.

30 Dado que un agente recubierto de azúcar es una forma de dosificación con propiedades excelentes, se usa ampliamente en la actualidad, y se están llevando a cabo investigaciones de amplio alcance sobre la automatización de los procedimientos y las técnicas de recubrimiento de capas finas de azúcar. Por otro lado, con respecto a las técnicas de recubrimiento de azúcar, existe un margen de mejora en cuanto a los puntos mencionados anteriormente.

Como técnicas convencionales relacionadas con agentes recubiertos de azúcar, existen aquellas descritas en los documentos de patente 1 a 5.

35 El documento de patente 1 describe una técnica en la que se añade talco a una disolución de azúcar y el recubrimiento se lleva a cabo mediante un procedimiento de pulverización continua, de forma que el peso de la capa de recubrimiento de azúcar es del 9 al 40 % del peso del comprimido sin recubrimiento. De acuerdo con el procedimiento descrito en esta publicación, se cree poder obtener un comprimido recubierto de una capa fina de azúcar exento de problemas tales como el agrietamiento.

40 Adicionalmente, el documento de patente 2 describe una técnica de elaboración de una capa fina mediante la adición de un derivado de celulosa soluble en agua y de una hidroxipropilcelulosa poco sustituida como aglutinantes para aumentar la resistencia de una capa de recubrimiento de azúcar.

Además, el documento de patente 3 describe una técnica de elaboración de una capa fina de una capa de recubrimiento de azúcar mediante la pulverización continua de una disolución de eritritol.

45 Adicionalmente, los documentos de patente 4 y 5 describen una técnica para aumentar la resistencia de un comprimido mediante el aporte adicional de una capa amortiguadora entre las capas, a la que se añade un azúcar y un aditivo.

50 Por otro lado, como comprimidos, se usan ampliamente en general los comprimidos con película. Dado que el comprimido con película tiene una capa de recubrimiento fina, es adecuado para la elaboración de un comprimido pequeño y tiene la ventaja de que es resistente al agrietamiento, etcétera, pero con los defectos de que al tomarlo tiene un sabor desagradable característico de una película y, adicionalmente, dado que es permeable a la humedad, etcétera, el contenido mixto de componentes del comprimido disminuye.

55 Adicionalmente, el documento de patente 5 mencionado anteriormente describe una técnica que se refiere a un comprimido recubierto de azúcar con un núcleo interno sobre el que se ha aplicado un recubrimiento pelicular. En esta publicación se describe un comprimido recubierto de azúcar que, entre la capa pelicular del núcleo interno y una capa de recubrimiento de azúcar, tiene una capa intermedia formada por una macromolécula soluble en agua y un azúcar soluble en agua.

Documento de patente 1: publicación de patente japonesa abierta a inspección pública n° S56-87518.

Documento de patente 2: publicación de patente japonesa examinada n° H5-33685.

Documento de patente 3: publicación de patente japonesa abierta a inspección pública n° 2002-179559.

Documento de patente 4: publicación de patente japonesa abierta a inspección pública n° H9-143055.

Documento de patente 5: publicación de patente japonesa abierta a inspección pública n° 2004-099543.

5 El documento US 4.312.893 se refiere a un procedimiento y a un aparato de recubrimiento de comprimidos en el que los comprimidos se recubren volteando un lote de comprimidos en una paila de recubrimiento rotativa y sometiendo los comprimidos, mientras están en la paila, a varias etapas de tratamiento. Cada una de las etapas de tratamiento consta de varios ciclos de tratamiento, incluyendo cada uno un periodo de dosificación en el que una cantidad medida de un líquido para el recubrimiento del comprimido se introduce en la paila, un periodo de secado en el que se suministra aire de secado al interior de la paila, un periodo de secado en el que se suministra aire de secado al interior de la paila, y un periodo de mezclado intermedio durante el que los comprimidos se voltean en contacto con el líquido de recubrimiento ya introducido durante un tiempo preestablecido y no se suministra aire de secado a la paila.

10 El documento CA 2.510.778 se refiere a procedimientos para producir productos farmacéuticos o partes de productos farmacéuticos o complementos alimentarios o partes de los mismos mediante el recubrimiento de sustratos con una mezcla de dos agentes de recubrimiento o formadores de película que pueden contener otros aditivos farmacéuticos estándar, especialmente emolientes y/o un principio activo farmacéutico.

### 15 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Sin embargo, cada una de las técnicas convencionales mencionadas anteriormente tiene un margen de mejora en cuanto a lo siguiente.

20 En primer lugar, la superficie de un comprimido obtenido por el procedimiento descrito en el documento de patente 1 contiene una gran cantidad de talco. Debido a esto, existe la posibilidad de que las propiedades de barrera frente a la humedad o el oxígeno pudieran resultar insuficientes. Adicionalmente, dado que al tomar el comprimido tiene sabor a talco, existe un margen de mejora en cuanto a la facilidad de la toma.

25 Adicionalmente, en el caso de los comprimidos recubiertos de azúcar obtenidos por los procedimientos descritos en el documento de patente 2 y en el documento de patente 3, en algunos casos no puede garantizarse una resistencia suficiente.

30 Además, aunque las técnicas descritas en el documento de patente 4 y el documento de patente 5 son eficaces en cierta medida como procedimientos de prevención del decapado entre capas en comparación con el documento de patente 2 y el documento de patente 3, las técnicas tienen un margen de mejora adicional en cuanto a la resistencia al impacto.

35 Específicamente, cuando los presentes inventores examinaron las técnicas existentes de recubrimiento de capas finas de azúcar, fue evidente que un comprimido recubierto de azúcar con una capa intermedia entre una capa pelicular de un núcleo interno y una capa de recubrimiento de azúcar de un núcleo externo tiene mayor resistencia al impacto que un comprimido recubierto de azúcar sin la capa intermedia. Se supone que la proporción de que la resistencia al impacto aumente es que el aporte de la capa intermedia que contiene un componente pelicular y un componente de recubrimiento de azúcar entre la capa pelicular y la capa de recubrimiento de azúcar permite mejorar la adhesión en las interfases entre la capa intermedia y la capa pelicular y la capa de recubrimiento de azúcar, mejorando así la resistencia al impacto en cierta medida en comparación con una constitución en la que no se aporta una capa intermedia.

40 Sin embargo, incluso en el caso de que se aporte una capa intermedia, en algunas ocasiones los impactos pueden causar agrietamientos y existe un margen de mejora adicional de la resistencia al impacto.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un agente recubierto de azúcar con una resistencia al impacto mayor que la de las técnicas convencionales.

45 Según la presente invención, se proporciona un aparato para preparar un agente recubierto de azúcar que incluye un núcleo, una capa pelicular que incluye fundamentalmente un componente pelicular, en que la superficie externa del núcleo está recubierta con la capa pelicular, una capa de recubrimiento de azúcar que incluye fundamentalmente un componente de recubrimiento de azúcar, en que la superficie exterior de la capa pelicular está recubierta por la capa de recubrimiento de azúcar, y una capa intermedia que incluye un componente pelicular y un componente de recubrimiento de azúcar, en que la capa intermedia se aporta entre la capa pelicular y la capa de recubrimiento de azúcar, en que dentro de la capa intermedia, la concentración del componente de recubrimiento de azúcar en la interfase entre la capa intermedia y la capa de recubrimiento de azúcar es superior a la concentración del componente de recubrimiento de azúcar en la interfase entre la capa intermedia y la capa pelicular.

50 Según se ha descrito anteriormente en este documento, la capa intermedia que se aporta en el agente recubierto de azúcar convencional, se aporta desde el punto de vista de la mejora de la adhesión entre la capa pelicular y la capa de recubrimiento de azúcar, mediante la adición de los componentes de las dos capas, pelicular y de recubrimiento de azúcar. Debido a esto, la composición del componente de recubrimiento de azúcar dentro de la capa intermedia es uniforme, la diferencia de la concentración del componente de recubrimiento de azúcar en la interfase de la capa pelicular y la capa intermedia, y en la interfase de la capa intermedia y la capa de recubrimiento de azúcar todavía es elevada y existe la posibilidad de que se produzcan decapados, etcétera, en la interfase. Adicionalmente, en la constitución convencional, la diferencia de la concentración del componente de recubrimiento de azúcar entre la capa pelicular y la capa de recubrimiento de azúcar solamente se comparte por las interfases entre la capa intermedia y las dos capas como resultado del aumento del número de interfases al aportar la capa intermedia. Debido a esto, no existía la idea de proporcionar una distribución de componentes en la capa intermedia.

Por el contrario, con el aparato de la presente invención, al proporcionar una distribución de la concentración del componente de recubrimiento de azúcar en la capa intermedia, es posible reforzar un área de baja resistencia al impacto que está presente en la capa recubierta incluso en el caso de que se aporte una capa intermedia, es decir, la interfase. Al aportar la capa intermedia, aumenta el número de interfases desde la capa pelicular hasta la capa de recubrimiento de azúcar. En particular, se supone que la interfase entre la capa pelicular, en la que la concentración del componente de recubrimiento de azúcar es sustancialmente nula, y la capa intermedia, en la que no es nula, es un área que, entre las capas recubiertas, tiene una resistencia al impacto especialmente baja. Esto se aplica también a la interfase entre la capa intermedia y la capa de recubrimiento de azúcar. Al hacer la constitución de modo que la concentración del componente de recubrimiento de azúcar en la capa intermedia en la interfase entre la capa pelicular y la capa intermedia sea inferior que la concentración del componente de recubrimiento de azúcar en la capa intermedia en la interfase entre la capa intermedia y la capa de recubrimiento de azúcar, se refuerzan estas interfases. Esto permite mejorar la resistencia al impacto de las capas recubiertas.

Según la presente invención, se proporciona un aparato de recubrimiento que recubre la superficie de un núcleo, incluyendo el aparato:

- una primera unidad de suministro que suministra un primer líquido, que comprende un componente pelicular;
- una segunda unidad de suministro que suministra un segundo líquido, que comprende un componente de azúcar;
- una unidad de mezcla que mezcla dicho primer líquido y dicho segundo líquido;
- una unidad de pulverización que pulveriza una mezcla de líquido de mezcla mediante dicha unidad de mezcla sobre la superficie de dicho núcleo; y
- una unidad de control constituida de forma que pulveriza dicho líquido de mezcla sobre dicho núcleo mientras se varía la proporción de mezcla de dicho primer líquido y dicho segundo líquido en dicho líquido de mezcla.

Un procedimiento para la producción del agente recubierto de azúcar de la presente invención anteriormente mencionado, en que el procedimiento incluye la formación de la capa intermedia por pulverización de un líquido de mezcla de un primer líquido que contiene un componente pelicular y un segundo líquido que contiene un componente de recubrimiento de azúcar sobre el núcleo, mientras se varía la proporción de mezcla entre el primer líquido y el segundo líquido en el líquido de mezcla.

Dado que el líquido de mezcla puede pulverizarse sobre el núcleo mientras se varía la proporción de mezcla del componente pelicular y del componente de recubrimiento de azúcar en el líquido de mezcla, es posible producir de manera estable una capa intermedia en la que la concentración del componente de recubrimiento de azúcar cambia en la dirección de laminación.

Además, cualquier combinación de estas constituciones y aquellas conseguidas por la conversión entre procedimientos, equipos, etcétera, de las expresiones de la presente invención también son eficaces como modos de llevar a cabo la presente invención.

Por ejemplo, con el aparato de la presente invención, se puede proporcionar un agente recubierto de azúcar en el que, con respecto a una preparación sólida que incluye un núcleo recubierto con una capa recubierta, la capa recubierta incluye como componentes un componente pelicular y un componente de recubrimiento de azúcar, la capa recubierta tiene una porción que está más próxima al núcleo recubierto con un agente de recubrimiento que incluye solamente el componente pelicular o que incluye fundamentalmente el componente pelicular, aumentando la proporción del componente de recubrimiento de azúcar gradualmente a medida que se aleja del núcleo y teniendo la capa más externa una capa recubierta que está recubierta con un agente de recubrimiento que incluye solamente el componente de recubrimiento de azúcar o que incluye fundamentalmente el componente de recubrimiento de azúcar.

Según la presente invención, se proporciona un aparato para el recubrimiento de fármacos que incluye

- un pulverizador que emplea al menos dos bombas de suministro de líquidos, es decir, una bomba de alimentación de líquido que suministra un líquido que incluye un componente pelicular y una bomba de alimentación de líquido que suministra un líquido que incluye un componente de recubrimiento de azúcar, y
- una mezcladora que mezcla parcialmente el componente pelicular y el componente de recubrimiento de azúcar a lo largo de un tubo y los suministra,

en el que el aparato está configurado para impartir un gradiente de concentración al recubrimiento, de forma que hay un cambio gradual desde un líquido de recubrimiento formado únicamente a partir del componente pelicular o fundamentalmente por el componente pelicular, hasta un líquido de recubrimiento con una elevada concentración de azúcar.

Según se ha descrito anteriormente en este documento, de acuerdo con la presente invención, dado que las interfases pueden reforzarse mediante una constitución en la que la concentración del componente de recubrimiento de azúcar en la interfase entre la capa intermedia y la capa de recubrimiento se hace mayor que la concentración del componente de recubrimiento de azúcar en la interfase entre la capa intermedia y la capa pelicular, es posible mejorar la resistencia al impacto del comprimido recubierto de azúcar.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los anteriores y otros objetos, características y ventajas de la presente invención serán más evidentes a partir de las siguientes realizaciones preferidas consideradas junto con los dibujos anexos, en los cuales:

[FIG. 1] es un diagrama que muestra una imagen de microscopio electrónico de una sección transversal de un comprimido recubierto de azúcar de un ejemplo,

[FIG. 2] es un diagrama que muestra una imagen de microscopio electrónico de una sección transversal de un comprimido recubierto de azúcar de un ejemplo comparativo,

5 [FIG. 3] es un diagrama que muestra el resultado de la detección de metanotiol en comprimidos de los ejemplos,

[FIG. 4] es un diagrama que muestra el resultado de una prueba sensorial de olor en comprimidos de los ejemplos,

10 [FIG. 5] es un diagrama que muestra el resultado de una prueba de estabilidad de la vitamina B1 en comprimidos de los ejemplos,

[FIG. 6] es un diagrama que muestra el resultado de una prueba de absorción de humedad en comprimidos de los ejemplos, y

[FIG. 7] es un diagrama que muestra el resultado de una prueba de facilidad de la toma de comprimidos de los ejemplos.

## 15 MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

El agente recubierto de azúcar preparado con el aparato de la presente invención es una preparación recubierta de azúcar formada por un núcleo y una capa recubierta, con la que se recubre la superficie externa del núcleo. El agente recubierto de azúcar puede ser, por ejemplo, un comprimido o un gránulo recubierto de azúcar.

20 El núcleo al que se hace referencia en la presente invención es una diana de recubrimiento que puede ingerirse por vía oral, como una diana de recubrimiento que contiene un fármaco como componente principal; en cuanto a la facilidad de operación, se prefiere un comprimido o similar, pero también es posible recubrir una partícula, tal como un gránulo. Si se usa un comprimido como núcleo, además de un comprimido, denominado generalmente comprimido sin recubrimiento, comprimido desnudo o similar, también es posible recubrir un comprimido que ha sido recubierto con un componente pelicular que tiene una alta afinidad por un agente de recubrimiento de la presente invención que ha de aplicarse en un área que es la más próxima al núcleo.

25 Adicionalmente, es posible añadir al núcleo de la presente invención un fármaco apropiado y un componente usado generalmente para la producción de un comprimido normal, tal como un excipiente, un lubricante, un disgregante o similares.

30 La capa recubierta incluye una capa pelicular con la que se recubre la superficie externa del núcleo, una capa de recubrimiento de azúcar con la que se recubre el exterior de la capa pelicular, y una capa intermedia aportada entre la capa pelicular y la capa de recubrimiento de azúcar.

La constitución de cada capa se explica específicamente a continuación.

La capa pelicular está formada fundamentalmente por un componente pelicular. La capa de recubrimiento de azúcar está formada fundamentalmente por un componente de recubrimiento de azúcar.

35 En la presente invención, “formada fundamentalmente por un componente pelicular” y “formada fundamentalmente por un componente de recubrimiento de azúcar” significan que, de los componentes que quedan después del secado, la mayor parte la constituye el componente pelicular o el componente de recubrimiento de azúcar, respectivamente, e incluyen aquellas capas que contienen otro componente en un nivel tal que no perjudica el efecto de la presente invención. Específicamente significan que, de los componentes que quedan después del secado, aproximadamente el 90 % en masa o más es el componente pelicular o el componente de recubrimiento de azúcar.

40 Dado que la capa pelicular está formada fundamentalmente por un componente pelicular, es posible impedir la penetración de humedad en el núcleo.

45 En la presente invención, la cantidad de recubrimiento con una capa formada solamente por el componente pelicular o una capa formada fundamentalmente por el componente pelicular, la cual protege al núcleo de la penetración de humedad en virtud del componente pelicular, depende del tamaño del núcleo, por ejemplo, partículas nucleares, pero con preferencia, normalmente es del 0,1 al 30 % en masa, respecto a la masa del núcleo y con mayor preferencia al menos del 5 % en masa desde el punto de vista de la protección del núcleo frente a la penetración de humedad durante el recubrimiento.

50 En la presente invención, como componente pelicular puede usarse una macromolécula usada en un comprimido con recubrimiento pelicular general. Adicionalmente, cuando se produce un comprimido recubierto de azúcar por mezcla del componente pelicular con un componente de recubrimiento de azúcar y pulverización sobre un núcleo, es necesario usar una macromolécula soluble en agua que tenga buena compatibilidad con el componente de recubrimiento de azúcar. Algunos ejemplos específicos de estas incluyen hidroxipropilmetil celulosa, goma arábiga, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, pululano o similares y pueden usarse individualmente o en una combinación de dos o más tipos.

55 Con respecto a las macromoléculas usadas como componente pelicular, algunas de estas existen como diversos tipos diferentes según la especificación y, dado que son diferentes en términos de compatibilidad con el componente de recubrimiento de azúcar, etcétera, es preferible usar los componentes peliculares como una mezcla. La compatibilidad puede confirmarse experimentalmente simplemente mezclando una disolución acuosa del componente

pelicular y una disolución acuosa del componente de recubrimiento de azúcar y comprobación de la transparencia.

5 Por ejemplo, como hidroxipropilmetil celulosa pueden usarse una hidroxipropilmetilcelulosa 2910 según específica la Farmacopea Japonesa, como TC-5R, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. E hidroxipropilmetilcelulosa 2208 según específica la Farmacopea Japonesa, como SB-4, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., etcétera. Además, el componente pelicular puede ser una mezcla de hidroxipropilmetil celulosa 2910 e hidroxipropilmetil celulosa 2208.

Además, es posible añadir al componente pelicular un inhibidor de la agregación tal como talco o estearato magnésico; un plastificante tal como citrato de trietilo, triacetina o polietilenglicol; un colorante tal como óxido de titanio; y un disgregante tal como carmelosa cálcica o una hidroxipropilcelulosa poco sustituida; etcétera.

10 La capa de recubrimiento de azúcar se explica a continuación.

15 La capa de recubrimiento de azúcar es una capa formada solamente por el componente de recubrimiento de azúcar o fundamentalmente por el componente de recubrimiento de azúcar. La proporción del componente de recubrimiento de azúcar en la capa de recubrimiento de azúcar es aproximadamente una cantidad que puede formar una capa de recubrimiento de azúcar. Con respecto la cantidad, se prefiere que pueda formar una región de recubrimiento de azúcar como una capa sobre la totalidad de la superficie exterior de la capa intermedia.

Adicionalmente, la capa de recubrimiento de azúcar puede ser la capa más externa del agente recubierto de azúcar. En este caso, la proporción del componente de recubrimiento de azúcar en la capa formada solamente por el componente de recubrimiento de azúcar o fundamentalmente por el componente de recubrimiento de azúcar es preferentemente una cantidad que pueda recubrir la totalidad de la superficie.

20 Como componente de recubrimiento de azúcar pueden usarse uno o más materiales seleccionados del grupo compuesto por sacarosa, eritritol, manitol, sorbitol, xilitol, maltitol y lactosa reducida. Adicionalmente, desde el punto de vista de la operabilidad, el componente de recubrimiento de azúcar usado en la presente invención es preferentemente un azúcar soluble en agua que tiene una solubilidad en agua a 25 °C de 0,3 a 3 g/g. Algunos ejemplos de azúcares semejantes incluyen maltitol, eritritol, glucosa, sacarosa y similares. Entre estos, el más preferido es sacarosa, dado que el agua del líquido de recubrimiento puede reducirse adicionalmente y es posible acortar una etapa de secado.

25 En la presente invención, para que la superficie del comprimido resulte atractiva puede recibir un recubrimiento de jarabe.

Ahora se explica la capa intermedia.

30 En la capa intermedia, la concentración del componente de recubrimiento de azúcar en la capa intermedia, en la interfase entre la capa intermedia y la capa de recubrimiento de azúcar es mayor que la concentración del componente de recubrimiento de azúcar en la capa intermedia, en la interfase entre la capa intermedia y la capa pelicular. En esta constitución, puede existir o no un plano discontinuo en la composición del componente de recubrimiento de azúcar a través de la región desde la interfase entre la capa pelicular y la capa intermedia hasta la interfase entre la capa intermedia y la capa de recubrimiento de azúcar. En el caso de una constitución en la que no existe discontinuidad (superficie discontinua) en la composición del componente de recubrimiento de azúcar, la resistencia al impacto de la capa recubierta puede mejorarse adicionalmente.

35 Adicionalmente, la capa intermedia puede ser una capa en la que se varía gradualmente la proporción de mezcla del componente de recubrimiento de azúcar. La capa en la que se varía gradualmente la proporción de mezcla en la presente invención es tal que la concentración se varía de manera continua desde una proporción de mezcla en la que domina el componente pelicular hasta proporción de mezcla en la que domina el componente de recubrimiento de azúcar o se varía en etapas de manera tal que no se produce una interfase entre las capas.

40 Por otro lado, la concentración del componente pelicular en la capa intermedia puede variarse gradualmente según la distribución de la concentración del componente de recubrimiento de azúcar. También es posible proporcionar una distribución del componente para el componente pelicular de la misma manera que para el componente de recubrimiento de azúcar. Específicamente, la concentración del componente pelicular en la interfase con la capa pelicular puede ser mayor que la concentración del componente pelicular en la interfase entre la capa intermedia y la capa de recubrimiento de azúcar. De esta manera, la resistencia al impacto del agente recubierto de azúcar puede mejorarse adicionalmente.

45 Adicionalmente, la capa intermedia puede contener un tercer componente distinto del componente pelicular y del componente de recubrimiento de azúcar. Además, el tercer componente puede ser un material que mejore la compatibilidad entre el componente pelicular y el componente de recubrimiento de azúcar. Al añadir un componente semejante puede mejorarse aún más la resistencia del interior de la capa intermedia y de la totalidad de la capa recubierta.

Las constituciones específicas de la capa intermedia son las siguientes.

50 (i) Una constitución en la que la capa intermedia incluye una capa de gradiente en la que la concentración del componente de recubrimiento de azúcar aumenta de manera continua desde el lado de la capa pelicular hasta el lado de la capa de recubrimiento de azúcar, y

(ii) una constitución en la que dentro de la capa intermedia la concentración del componente de recubrimiento de azúcar aumenta en etapas desde el lado de la capa pelicular hasta el lado de la capa de recubrimiento de azúcar.

60 Cada una de estas se explica con más detalle a continuación.

(i) Constitución en la que la capa intermedia incluye una capa de gradiente en la que la concentración del componente de recubrimiento de azúcar aumenta de manera continua desde el lado de la capa pelicular hasta el lado de la capa de recubrimiento de azúcar.

5 En esta constitución, la capa de gradiente es una capa que tiene un gradiente de concentración continuo del componente de recubrimiento de azúcar y sustancialmente no tiene discontinuidad en la concentración del componente de recubrimiento de azúcar. Debido a esto, puede proporcionarse una constitución en la que no existe ningún punto de concentración de estrés en el interior de la capa de gradiente. Debido a esto, la resistencia al impacto del comprimido recubierto de azúcar puede mejorarse con fiabilidad.

10 Además, en la constitución en la que se aporta una capa de gradiente, la capa intermedia puede estar formada por una o más capas de gradiente. Esto permite impedir con mayor fiabilidad la generación de un punto de concentración de estrés en la capa intermedia.

Además, en esta constitución, las concentraciones del componente de recubrimiento de azúcar en las interfaces de una pluralidad de capas de gradiente pueden coincidir entre sí.

15 Adicionalmente, la constitución puede ser tal que en la interfase entre la capa intermedia y la capa de recubrimiento de azúcar, el tipo y la concentración del componente de recubrimiento de azúcar en la capa intermedia son iguales al tipo y la concentración del componente de recubrimiento de azúcar en la capa de recubrimiento de azúcar. De este modo, dado que la constitución puede ser tal que la interfase entre la capa intermedia y la capa de recubrimiento de azúcar no coincide con una discontinuidad en el componente de recubrimiento de azúcar, es posible mejorar adicionalmente la resistencia de la interfase entre la capa intermedia y la capa de recubrimiento de azúcar.

20 Además, la constitución puede ser tal que las capas recubiertas desde la capa pelicular hasta la capa de recubrimiento de azúcar no presenten una discontinuidad en la composición en la que la composición del componente de recubrimiento de azúcar cambie de manera discontinua. La composición del componente de recubrimiento de azúcar a la que se hace referencia aquí significa el tipo y la concentración del componente de recubrimiento de azúcar. De este modo, para una constitución en la que es necesario emplear varias capas de recubrimiento para elaborar una capa fina, y existen interfaces entre las capas es posible mejorar adicionalmente la resistencia al impacto del agente recubierto de azúcar.

25 Además, la concentración del componente pelicular también puede disminuir continuamente, de la misma manera que el componente de recubrimiento de azúcar, en la capa de gradiente desde el lado de la capa pelicular hasta el lado de la capa de recubrimiento de azúcar. De este modo, dado que tampoco se forma una discontinuidad de concentración en la capa de gradiente para el componente pelicular, es posible mejorar aún más la resistencia al impacto del agente recubierto de azúcar.

30 Adicionalmente, la constitución puede ser tal que en la interfase entre la capa pelicular y la capa intermedia, el tipo y la concentración del componente pelicular en la capa pelicular son iguales al tipo y la concentración del componente pelicular en la capa intermedia. De este modo, dado que la constitución puede ser tal que la interfase entre la capa pelicular y la capa intermedia no coincide con una discontinuidad en la composición del componente pelicular, es posible mejorar adicionalmente la resistencia de la interfase entre la capa pelicular y la capa intermedia.

35 Además, de acuerdo con la constitución en la que no hay discontinuidad en la composición en la que la composición, en la que el componente pelicular cambiaría de manera discontinua desde la capa pelicular hasta la capa de recubrimiento de azúcar, la resistencia al impacto del comprimido recubierto de azúcar puede mejorarse aún más. La composición del componente pelicular a la que se hace referencia aquí significa el tipo y la concentración del componente pelicular.

40 Adicionalmente, la constitución puede ser tal que la capa de gradiente carezca sustancialmente de interfase. En el agente recubierto de azúcar de la presente invención, el núcleo es adyacente a la capa pelicular o a una capa formada fundamentalmente por el componente pelicular y, dado que la proporción de concentraciones entre la capa pelicular y la capa de recubrimiento de azúcar cambia gradualmente hacia el exterior, es posible formar un comprimido recubierto de una capa fina de azúcar con una capa de recubrimiento sin interfases. Al variar la proporción de mezcla de forma gradual y continua desde la capa pelicular, que es la capa más interna, hasta la capa de recubrimiento de azúcar, que es la capa más externa, para eliminar así la interfase, es posible proporcionar una preparación recubierta de azúcar con una mayor resistencia al impacto y se permite una capa de recubrimiento más fina a la vez que se mantienen el buen aspecto y la facilidad de la toma, que son las ventajas de un comprimido recubierto de azúcar.

45 En la capa de gradiente, en la que la proporción de concentraciones entre el componente pelicular y el componente de recubrimiento de azúcar cambia gradualmente, con respecto a la proporción de cada componente, aunque depende del tamaño del núcleo, se prefiere normalmente que la macromolécula soluble sea del 0,1 al 50 % en masa respecto a la masa del núcleo y se prefiere normalmente que la proporción del componente de recubrimiento de azúcar sea del 0,1 al 200 % en masa respecto a la masa del núcleo, aunque depende del tamaño del núcleo. En la capa de gradiente de la presente invención, la proporción de mezcla cambia desde una proporción en la que el componente pelicular es dominante hasta una proporción en la que el componente de recubrimiento de azúcar es dominante, de modo que las proporciones de mezcla finales se encuentran en los intervalos mencionados anteriormente. Aquí, desde el punto de vista de la mejora de la facilidad de la toma, preferentemente la proporción del componente de recubrimiento de azúcar en la capa de gradiente no es inferior al 100 % en masa respecto a la macromolécula soluble en agua y con mayor preferencia no es inferior al 150 % en masa.

50 Adicionalmente, por ejemplo, cuando se usa TC-5R (nombre del producto: hidroxipropilmetil celulosa 2910) como componente pelicular y se usa sacarosa como componente de recubrimiento de azúcar, dado que su compatibilidad mutua es baja, cuando la proporción del recubrimiento de azúcar es alta se hace imposible el recubrimiento continuo, pero si se añade SB-4 (nombre del producto: hidroxipropilmetil celulosa 2208) al componente

pelicular se hace posible el recubrimiento continuo. Preferentemente, la proporción de mezcla entre TC-5R y SB-4 está en el intervalo de 3:1 a 1:1. Si la proporción de SB-4 es demasiado baja, la compatibilidad entre el componente pelicular y la sacarosa se degrada, y cuando la proporción de SB-4 es demasiado alta, la resistencia del comprimido se deteriora.

5 (ii) Constitución en la que dentro de la capa intermedia la concentración del componente de recubrimiento de azúcar aumenta en etapas desde el lado de la capa pelicular hasta el lado de la capa de recubrimiento de azúcar.

En esta constitución, la concentración del componente de recubrimiento de azúcar cambia en etapas dentro de la capa intermedia. Adicionalmente, la capa intermedia está formada por dos o más capas con concentraciones diferentes del componente de recubrimiento de azúcar.

10 Cuando la capa intermedia tiene la constitución anterior, dado que la diferencia de concentración del componente de recubrimiento de azúcar en la interfase entre la capa pelicular y la capa intermedia, y la diferencia de concentración del componente de recubrimiento de azúcar en la interfase entre la capa intermedia y la capa de recubrimiento de azúcar pueden hacerse pequeñas, es posible aumentar la resistencia de la interfase de la misma manera que en la constitución (i) anteriormente mencionada. Adicionalmente, al hacer la constitución de tal manera que la capa intermedia incluya tres o más capas con concentraciones diferentes del componente de recubrimiento de azúcar, es posible aumentar adicionalmente la resistencia al impacto del agente recubierto de azúcar.

15 Además, en la capa intermedia con la constitución anterior, la constitución puede ser tal que la concentración del componente pelicular disminuye en etapas desde el lado de la capa pelicular hasta el lado de la capa de recubrimiento de azúcar. Esto permite aumentar aún más la resistencia al impacto del agente recubierto de azúcar.

20 Dado que el agente recubierto de azúcar de la presente invención tiene la capa intermedia como se indica anteriormente, es posible eliminar los defectos del agente recubierto de azúcar convencional a la vez que se mantienen los puntos excelentes, como la facilidad de la toma y el aspecto.

Es decir, según la presente invención, puede obtenerse un comprimido recubierto de una capa fina de azúcar con una excelente facilidad de toma y gran resistencia.

25 Adicionalmente, al compactar los cristales de azúcar en la superficie del comprimido, es posible impartir una capacidad de barrera (humedad, oxígeno), lo que es una característica del comprimido recubierto de azúcar. Específicamente, con el fin de evitar un aumento del tamaño de la capa de recubrimiento de azúcar, al prepararlo como capa fina, en comparación con el caso en que se aumenta la cantidad de la macromolécula para introducir resistencia, es posible evitar un aumento de la permeabilidad del recubrimiento. Debido a esto, es posible impedir cualquier deterioro del enmascaramiento del olor, cambios de aspecto y pérdida de la capacidad de barrera frente a la humedad o el oxígeno, etcétera. El agente recubierto de azúcar de la presente invención está, por lo tanto, organizado de modo que muestra un excelente efecto de estabilización de los componentes que incluye. Por lo tanto, es posible obtener completamente el efecto de enmascaramiento de olores desagradables, lo que es una característica del comprimido recubierto de azúcar, y el efecto de estabilización de un fármaco como resultado de una baja permeabilidad a los gases, una baja permeabilidad a la humedad, etcétera.

35 Por lo tanto, es posible utilizar el agente recubierto de azúcar de la presente invención en productos farmacéuticos, fármaco-cosméticos, alimentos para usos de salud específicos, alimentos saludables, alimentos, etcétera.

40 Adicionalmente, el agente recubierto de azúcar de la presente invención puede incluir un saborizante. Al añadir un saborizante, es posible obtener una preparación con una excelente facilidad de toma. Además, se ha encontrado que la estabilidad de un componente saborizante es superior en comparación con un caso en el que se añade a un comprimido con película de un ejemplo comparativo. En cuanto al saborizante usado aquí, en general pueden usarse los saborizantes normales.

A continuación se explica un procedimiento para la producción del agente recubierto de azúcar de la presente invención.

45 El agente recubierto de azúcar de la presente invención se obtiene mediante el recubrimiento de la superficie de un núcleo con una capa recubierta. En este procedimiento puede formarse una capa intermedia por pulverización sobre el núcleo de un líquido de mezcla de un primer líquido que contiene un componente pelicular y un segundo líquido que contiene un componente de recubrimiento de azúcar en el líquido de mezcla, mientras se varía la proporción de mezcla entre el primer líquido y el segundo líquido.

50 Adicionalmente, al formar la capa recubierta puede usarse como aparato de recubrimiento uno que incluya una primera unidad de suministro que suministre el primer líquido, una segunda unidad de suministro que suministre el segundo líquido, una unidad mezcladora que mezcle el primer líquido y el segundo líquido, una unidad de pulverización que pulverice un líquido de mezcla, mezclado por la unidad mezcladora, sobre la superficie del núcleo, y una unidad de control con una constitución tal que el líquido de mezcla se pulverice sobre el núcleo mientras se varía la proporción de mezcla entre el primer líquido y el segundo líquido en el líquido de mezcla. La primera unidad de suministro suministra el primer líquido que contiene, por ejemplo, el componente pelicular y la segunda unidad de suministro suministra el segundo líquido que contiene, por ejemplo, el componente de recubrimiento de azúcar. En este procedimiento, la unidad de control pulveriza el líquido de mezcla sobre el núcleo, mientras se varía la proporción entre el componente pelicular y el componente de recubrimiento de azúcar en el líquido de mezcla.

60 Adicionalmente, como aparato de recubrimiento puede usarse uno que tenga un pulverizador que emplee al menos dos bombas de alimentación de líquido, es decir, una bomba de alimentación de líquido que suministra un líquido que contiene el componente pelicular, y una bomba de alimentación de líquido que suministra un líquido que contiene el componente de recubrimiento de azúcar, y puede usarse una mezcladora que mezcle el componente pelicular y el

componente de recubrimiento de azúcar parcialmente a lo largo del tubo y los suministre, el que el aparato está configurado para impartir un gradiente de concentración al recubrimiento, de forma que hay un cambio gradual desde un líquido de recubrimiento formado fundamentalmente por el componente pelicular o fundamentalmente desde el componente pelicular a un líquido de recubrimiento o con una elevada concentración de azúcar.

5 A continuación se ofrece una explicación más específica con un caso de la constitución anterior (i), a modo de ejemplo, en el que la capa intermedia incluye una capa de gradiente en la que la concentración del componente de recubrimiento de azúcar aumenta de forma continua desde el lado de la capa pelicular hasta el lado de la capa de recubrimiento de azúcar.

10 Al formar la capa de gradiente, mediante la variación continua de la velocidad de flujo de cada bomba de alimentación de líquido del pulverizador que emplea al menos dos bombas de alimentación de líquido, es decir, la bomba de alimentación de líquido que suministra el líquido que contiene el componente pelicular y la bomba de alimentación de líquido que suministra el líquido que contiene el componente de recubrimiento de azúcar, puede formarse una capa de recubrimiento que tiene un gradiente de concentración desde el interior hacia el exterior. La capa pelicular, la capa intermedia y la capa de recubrimiento de azúcar pueden formarse también por un proceso continuo.

15 Más específicamente, un núcleo, tal como un comprimido o un gránulo sin recubrimiento, obtenido por un procedimiento de producción estándar, se somete a recubrimiento mediante el uso de un pulverizador que puede suministrar un líquido de recubrimiento formado por el componente pelicular y un líquido de recubrimiento formado por un azúcar mediante una bomba o dos o más bombas, y pulverizar las dos disoluciones como una mezcla durante la pulverización, mientras se imparte un gradiente de concentración (gradiente) tal que hay un cambio gradual desde un líquido de recubrimiento formado solamente por el componente pelicular o fundamentalmente por el componente pelicular hasta un líquido de recubrimiento que tiene una alta concentración de azúcar y, por lo tanto, es posible recubrir el núcleo de manera continua sin introducir una interfase. En este procedimiento, es más preferible, desde el punto de vista de la uniformidad de la mezcla, mezclar cada una de las disoluciones con un mezclador en algún punto a lo largo de un tubo y después suministrarlas.

25 Dado que la preparación recubierta de azúcar de la presente invención puede producirse por una combinación de dos bombas, un controlador de las bombas y un aparato de recubrimiento pelicular normal, es posible producirla mediante la simple modificación del equipamiento convencional.

30 También es posible obtener el agente recubierto de azúcar de la presente invención de manera sencilla sin modificar el equipamiento por un procedimiento en el que los líquidos de recubrimiento, cuya proporción de mezcla se ha ajustado en etapas previamente, se pulveriza mediante una sola bomba o por un procedimiento en el que el componente pelicular se carga en una porción de entrada de una bomba, se inicia el suministro del líquido y el componente de recubrimiento de azúcar se añade entonces gradualmente a la porción de entrada de la bomba.

35 Como resultado de una investigación de los presentes inventores, la resistencia del comprimido puede garantizarse mediante la preparación de una capa de recubrimiento sin una interfase mediante la creación de un gradiente de concentración desde la capa de macromoléculas adyacente al núcleo hasta la capa de recubrimiento de azúcar, que es la capa más externa. Adicionalmente, puede esperarse una función de barrera frente a la humedad, el oxígeno, etcétera, ya que la capa más externa está formada principalmente por un azúcar y puede obtenerse un comprimido que tiene un sabor dulce al tomarlo y, por tanto, una excelente facilidad de toma.

40 Dado que una pulverización continua también es posible con un aparato de recubrimiento normal, el coste de producción puede eliminarse y adicionalmente, puede reducirse la cantidad de recubrimiento. Debido a esto, se hace posible proporcionar un comprimido recubierto de azúcar pequeño que se toma fácilmente.

La presente invención incluye los modos siguientes.

(1) Un aparato de recubrimiento que recubre la superficie de un núcleo, comprendiendo el aparato:

una primera unidad de suministro que suministra un primer líquido, que comprende un componente pelicular;

45 una segunda unidad de suministro que suministra un segundo líquido, que comprende un componente de azúcar;

una unidad de mezcla que mezcla dicho primer líquido y dicho segundo líquido;

una unidad de pulverización que pulveriza una mezcla de líquido de mezcla mediante dicha unidad de mezcla sobre la superficie de dicho núcleo; y

50 una unidad de control constituida de forma que pulveriza dicho líquido de mezcla sobre dicho núcleo mientras se varía la proporción de mezcla de dicho primer líquido y dicho segundo líquido en dicho líquido de mezcla.

(2) El aparato de recubrimiento según (1),

en el que dicha primera unidad de suministro suministra dicho primer líquido que comprende un componente pelicular;

55 dicha segunda unidad de suministro suministra dicho segundo líquido, que comprende un componente de azúcar, y

dicha unidad de control está constituida de forma que pulveriza dicho líquido de mezcla sobre dicho núcleo mientras se varía la proporción de mezcla de dicho componente pelicular y dicho componente de recubrimiento de azúcar en dicho líquido de mezcla.

(3) Un aparato para el recubrimiento de fármacos que comprende:

un pulverizador que emplea al menos dos bombas de suministro de líquidos, es decir, una bomba de alimentación de líquido que suministra un líquido que comprende un componente pelicular y una bomba de alimentación de líquido que suministra un líquido que comprende un componente de recubrimiento de azúcar, y

5 una mezcladora que mezcla parcialmente el componente pelicular y el componente de recubrimiento de azúcar a lo largo de un tubo y los suministra,

10 en el que el aparato está configurado para impartir un gradiente de concentración al recubrimiento, de forma que hay un cambio gradual desde un líquido de recubrimiento formado únicamente a partir del componente pelicular o fundamentalmente por el componente pelicular, hasta un líquido de recubrimiento con una mayor concentración de azúcar.

[Ejemplos]

La presente invención se explica con más detalle mediante la referencia a algunos ejemplos, ejemplos comparativos y ejemplos de prueba.

(Ejemplo 1)

15 [Preparación de un comprimido sin recubrimiento]

20 En un mezclador se mezclaron 2.055 g de lactosa para preparación de comprimidos por compresión directa, 600 g de celulosa cristalina, 300 g de hidroxipropilcelulosa poco sustituida y 30 g de nitrato de vitamina B1, después se añadieron adicionalmente 15 g de estearato magnésico, y se mezcló, y la mezcla se usó entonces para la preparación de comprimidos mediante una máquina de preparación de comprimidos rotatoria para producir comprimidos sin recubrimiento con un peso de 300 mg (9 mm de diámetro) por comprimido.

[Recubrimiento con la capa pelicular]

Se agitaron bien 152 g de hidroxipropilmetil celulosa 2910 (TC-5R, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), 39 g de hidroxipropilmetil celulosa 2208 (SB-4, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), 50 g de talco y 1,8 l de agua purificada para dar una disolución de macromoléculas.

25 Dos mil quinientos comprimidos sin recubrimiento se cargaron en un aparato de recubrimiento del tipo de aireación (DCR-300, fabricado por Powrex Corp.) y se recubrieron hasta el 5 % (15 mg) del peso del comprimido sin recubrimiento mediante pulverización a 4 g/min.

[Recubrimiento con la capa intermedia (capa de gradiente)]

30 Se agitaron bien 167 g de azúcar y 1,5 l de agua purificada para dar una disolución de azúcar. Se obtuvo un comprimido recubierto de una capa fina de azúcar por pulverización continua mediante un aparato Dria coater 300 (DRC-300, Powrex Corp.) de la disolución de macromoléculas usada para el recubrimiento pelicular y la disolución de azúcar, con el uso de dos bombas, mientras se variaba la proporción de mezcla de las disoluciones, de modo que la proporción de la disolución de azúcar aumentó gradualmente y la proporción final de la disolución de azúcar fue del 100 %.

35 La cantidad de recubrimiento por comprimido fue de 85 mg (de los cuales, 70 mg correspondían a la capa de gradiente).

(Ejemplo 2)

Se obtuvieron comprimidos sin recubrimiento y una capa pelicular de la misma manera que en el ejemplo 1. A continuación se formó una capa intermedia compuesta por varias capas con diferentes concentraciones del componente de recubrimiento de azúcar.

40 [Recubrimiento con la capa intermedia (etapas múltiples)]

45 Se pulverizaron de manera continua seis partes de la disolución de macromoléculas y cuatro partes de la disolución de azúcar del ejemplo 1, que se habían preparado con anterioridad, por medio del aparato Dria coater con una cantidad de recubrimiento de 20 mg por comprimido. A continuación, se prepararon dos partes de la disolución de macromoléculas y ocho partes de la disolución de azúcar y se pulverizaron continuamente mediante el aparato Dria coater con una cantidad de recubrimiento de 20 mg por comprimido. Finalmente, se preparó un jarabe de azúcar con 70 g de azúcar y 30 ml de agua purificada y se llevó a cabo el recubrimiento de azúcar para dar una cantidad de recubrimiento de 10 mg por comprimido mediante una paila de recubrimiento de azúcar para obtener comprimidos recubiertos de una capa fina de azúcar.

(Ejemplo 3) (Muestra con saborizante)

50 Se añadieron 1,4 g de un saborizante de té a la disolución de azúcar del ejemplo 1 y se obtuvieron comprimidos recubiertos de una capa fina de azúcar por el mismo procedimiento de recubrimiento.

(Ejemplo comparativo 1) (Comprimido con película)

55 Los comprimidos sin recubrimiento producidos de la misma manera que en el ejemplo 1 se recubrieron por medio del aparato Dria coater con una disolución de macromoléculas preparada mediante una buena agitación de 152 g de hidroxipropilmetil celulosa 2910 (TC-5R), 39 g de hidroxipropilmetil celulosa 2208 (SB-4), 50 g de talco y 1,8 l de agua purificada para dar un recubrimiento pelicular de aproximadamente 15 mg por comprimido y obtener así

comprimidos con película.

(Ejemplo comparativo 2) (Comprimido con película que contiene azúcar)

5 Los comprimidos sin recubrimiento producidos de la misma manera que en el ejemplo 1 se recubrieron por medio del aparato Dria coater con una disolución de macromoléculas preparada mediante una buena agitación de 152 g de azúcar, 152 g de hidroxipropilmetil celulosa 2910 (TC-5R) y 1,8 l de agua purificada para dar un recubrimiento pelicular de aproximadamente 45 mg por comprimido y obtener así comprimidos con película.

(Ejemplo comparativo 3) (Comprimido recubierto de dos capas de azúcar)

10 Los comprimidos sin recubrimiento producidos de la misma manera que en el ejemplo 1 se recubrieron por medio del aparato Dria coater con una disolución de macromoléculas preparada mediante una buena agitación de 152 g de azúcar, 152 g de hidroxipropilmetil celulosa 2910 (TC-5R) y 1,8 l de agua purificada para dar un recubrimiento pelicular de aproximadamente 20 mg por comprimido como capa protectora.

A continuación se llevaron a cabo 20 ciclos de recubrimiento con un jarabe de azúcar de 240 g de azúcar y 0,13 l de agua purificada mediante una paila de recubrimiento de azúcar, con lo que se obtuvieron comprimidos recubiertos de azúcar de aproximadamente 65 mg (capa de jarabe, aproximadamente 45 mg) por comprimido.

15 (Ejemplo comparativo 4) (Comprimido recubierto de tres capas de azúcar)

Se recubrieron comprimidos sin recubrimiento producidos de la misma manera que en el ejemplo 1 por medio del aparato Dria coater con una disolución de macromoléculas preparada mediante una buena agitación de 152 g de hidroxipropilmetil celulosa 2910 (TC-5R), 39 g de hidroxipropilmetil celulosa 2208 (SB-4), 50 g de talco y 1,8 l de agua purificada para dar un recubrimiento pelicular de aproximadamente 15 mg por comprimido como capa protectora.

20 A continuación se recubrieron por medio del aparato Dria coater con una disolución de macromoléculas preparada mediante una buena agitación de 152 g de azúcar, 152 g de hidroxipropilmetil celulosa 2910 (TC-5R) y 1,8 l de agua purificada para dar una capa intermedia de aproximadamente 46 mg por comprimido.

25 Finalmente, se llevaron a cabo 15 ciclos de recubrimiento con un jarabe de azúcar de 240 g de azúcar y 0,13 l de agua purificada mediante una paila de recubrimiento de azúcar, con lo que se obtuvieron recubiertos de azúcar con tres capas de recubrimiento de aproximadamente 85 mg (capa de jarabe, aproximadamente 24 mg) por comprimido.

(Ejemplo comparativo 5) (Muestra con saborizante)

Se añadieron 2 g de un saborizante de té a la disolución pelicular del ejemplo comparativo 2 y se produjeron comprimidos con película para comparación por el mismo procedimiento de recubrimiento.

(Ejemplo de prueba 1)

30 Seis especialistas expertos llevaron a cabo pruebas sensoriales con los comprimidos obtenidos en el ejemplo 1 y en los ejemplos comparativos 1 y 2 en cuanto a sensación resbaladiza, dulzor y preferencia. Los resultados se muestran en la tabla 1. La presencia o ausencia de una sensación resbaladiza se juzgó considerando si se notaba una sensación resbaladiza o no al poner el comprimido en la boca, la presencia o ausencia de dulzor se juzgó considerando si se notaba dulzor o no al poner el comprimido en la boca y la preferencia se juzgó considerando si el comprimido era apreciado en general, respectivamente.

[Tabla 1]

Tabla 1

	Sensación resbaladiza	Dulzor	Preferencia
Ejemplo 1	++	+	++
Ejemplo comparativo 1	-	--	-
Ejemplo comparativo 2	-	-	±

Sensación resbaladiza: de ++ a --, de débil a fuerte

40 Dulzor: de ++ a --, de fuerte a débil

Preferencia: de ++ a --, de preferencia a rechazo

A partir de la tabla 1 se confirmó que la preparación recubierta de azúcar del ejemplo 1 presentaba mayor facilidad de toma que los comprimidos con película de los ejemplos comparativos 1 y 2.

(Ejemplo de prueba 2)

Diez comprimidos recubiertos de azúcar obtenidos en los ejemplos y en los ejemplos comparativos se dejaron caer uno a uno desde una altura de 100 cm sobre una superficie de vidrio y se contó el número de comprimidos recubiertos de azúcar que se habían agrietado o decapado. Los resultados se presentan en la tabla 2.

5 Los comprimidos del ejemplo 1 y del ejemplo comparativo 4 se seccionaron mediante un cúter y las secciones transversales se examinaron con un microscopio electrónico de barrido (MEB). Las FIG. 1 y FIG. 2 son diagramas que muestran imágenes del MEB de las secciones transversales de los comprimidos recubiertos con azúcar del ejemplo 1 y el ejemplo comparativo 4, respectivamente.

[Tabla 2]

Tabla 2

	Sin cambios	Agrietamiento	Decapado
Ejemplo 1	10	0	0
Ejemplo 2	10	0	0
Ejemplo comparativo 3	2	6	2
Ejemplo comparativo 4	0	8	2

Como es evidente a partir de la tabla 2, se encontró que los comprimidos recubiertos de una capa fina de azúcar de los ejemplos 1 y 2 presentaban una alta resistencia del recubrimiento de azúcar en comparación con los comprimidos recubiertos de azúcar de los ejemplos comparativos 3 y 4.

15 Adicionalmente, a partir de las FIG. 1 y FIG. 2 se encontró que en el comprimido del ejemplo 1 no se había formado ninguna interfase en la capa recubierta, y en el comprimido del ejemplo comparativo 4 se había formado una interfase.

(Ejemplo de prueba 3)

20 Después de haber almacenado a 65 °C durante dos semanas los comprimidos obtenidos en el ejemplo 3 y en el ejemplo comparativo 5, se llevó a cabo una prueba sensorial por parte de cinco especialistas expertos. Se encontró que en el comprimido del ejemplo 3, el componente saborizante no sufrió cambios, pero en el comprimido con película del ejemplo comparativo 5, el componente saborizante no pudo detectarse.

Como es evidente a partir de lo anterior, se confirmó que al añadir un saborizante al comprimido recubierto de una capa fina de azúcar del ejemplo 3, el componente saborizante fue estable.

25 (Ejemplos 4 a 17, ejemplos comparativos 6 a 16)

Se produjeron comprimidos usando diversos tipos de azúcar. Las formulaciones de los ejemplos y de los ejemplos comparativos se muestran en las tablas 3-1 a 3-3, tablas 4 a 7, tabla 8-1, tabla 8-2 y tabla 9. En estas tablas, la "capa protectora" corresponde a la "capa pelicular" en las realizaciones mencionadas anteriormente, y la "capa de acabado" corresponde a la "capa de recubrimiento de azúcar" en las realizaciones mencionadas anteriormente.

30 Las tablas 3-1 y 3-2 se refieren a los ejemplos y a los ejemplos comparativos en los que se formó la capa de gradiente y la capa intermedia con un azúcar o un poliol, respectivamente.

La tabla 3-3 muestra la formulación de la "disolución de macromoléculas" de la tabla 3-1, la tabla 3-2, la tabla 4, la tabla 6 y la tabla 8-1.

La tabla 4 se refiere a un ejemplo en el que se añadió un aglutinante a la disolución de azúcar.

35 La tabla 5 se refiere a los ejemplos en los que la capa de gradiente contenía varias hidroxipropil celulosas.

La tabla 6 se refiere a los ejemplos que emplean diferentes procedimientos para formar la capa de acabado.

La tabla 7 se refiere a un ejemplo y a ejemplos comparativos que son diferentes en cuanto a la presencia o ausencia de una capa intermedia o al número de capas intermedias.

40 La tabla 8-1 y la tabla 8-2 se refieren a un ejemplo y a un ejemplo comparativo en los que se añadió un saborizante a la capa de recubrimiento.

La tabla 9 se refiere a los comprimidos con película de los ejemplos comparativos.

El procedimiento para la producción de los comprimidos de los ejemplos y los ejemplos comparativos se describe a continuación.

[Comprimido sin recubrimiento]

5 Por comprimido se mezclaron 94,25 mg de lactosa para la preparación de comprimidos por compresión directa, 25 mg de celulosa cristalina, 10 mg de hidroxipropil celulosa poco sustituida, 0,75 mg de estearato magnésico, 15 mg de L-metionina y 5 mg de nitrato de vitamina B1 y se moldearon por compresión mediante una máquina rotatoria para la preparación de comprimidos (Correct 12, fabricada por Kikusui Mfg. Co.). Los comprimidos así obtenidos tenían un diámetro por comprimido de 7 mm, una forma con dos escalones en la cara superior, una dureza de aproximadamente 4 kgf y un peso por comprimido de 150 mg.

[Recubrimiento]

10 Los comprimidos recubiertos de una capa fina de azúcar en los ejemplos están formados por (1) una capa protectora (capa pelicular), (2) una capa de gradiente o una capa intermedia y (3) una capa de acabado (capa de recubrimiento de azúcar).

En los ejemplos 4 a 15 y 17, la formación de la capa de gradiente se llevó a cabo suministrando la disolución de azúcar y la disolución de macromoléculas mediante dos bombas y recubriendo mientras se variaba la proporción de mezcla desde la base de macromoléculas hasta la base de azúcar.

15 Adicionalmente, en el ejemplo 16, que presenta capas intermedias múltiples, y en los ejemplos comparativos 6 a 12, que solo presentan una capa intermedia, la capa intermedia se formó por recubrimiento con una mezcla de la disolución de azúcar y la disolución de macromoléculas.

20 El control de la pulverización al formar la capa de gradiente y la capa intermedia se llevó a cabo mediante un sistema de bombas gemelas, con el mismo aparato que en el ejemplo 1 y por el mismo procedimiento de pulverización continua que en el procedimiento de producción del comprimido con película.

25 Para el recubrimiento con la capa de acabado se usó fundamentalmente el procedimiento de pulverización continua. Adicionalmente, en los ejemplos 6 y 9 y en los ejemplos comparativos 8 y 12, el proceso de acabado se llevó a cabo mediante un procedimiento de inyección intermitente de líquido. El procedimiento de inyección intermitente de líquido es un procedimiento normal para la producción de un comprimido recubierto de azúcar, en el que el recubrimiento se realiza por amasado con un jarabe de azúcar. Como aparato de recubrimiento, el procedimiento de pulverización continua empleó un aparato Dria coater (DRC-300, fabricado por Powrex Corp.) y el procedimiento de inyección intermitente de líquido empleó una paila de recubrimiento de azúcar (fabricada por Kikusui Mfg. Co.). Mediante estos procedimientos pudo llevarse a cabo un buen recubrimiento.

30 Con respecto al comprimido recubierto de una capa fina de azúcar, se recubrieron 700 g de comprimidos sin recubrimiento (núcleos internos de los comprimidos) con una disolución de pulverización de la formulación de cada uno de los ejemplos y los ejemplos comparativos mediante un procedimiento de pulverización, de modo que por 150 mg de núcleo interno, (1) la capa protectora fueron 10 mg, (2) la capa de gradiente o la capa intermedia fueron 15 mg, y (3) la capa de acabado fueron 10 mg, con lo que se obtuvieron comprimidos recubiertos de una capa fina de azúcar en los que el peso de la capa de recubrimiento de azúcar era del 23,3 % (35 mg) con respecto al núcleo interno del comprimido (150 mg).

40 Las condiciones de recubrimiento para el procedimiento de pulverización continua fueron: temperatura del aire a la entrada 80 °C, velocidad del aire a la entrada 0,5 m<sup>3</sup>/min, temperatura del aire a la salida 40 °C a 45 °C, velocidad de pulverización 4 g/min y presión del aire de pulverización 0,15 MPa. Adicionalmente, en el procedimiento de inyección intermitente de líquido, el líquido inyectado por ciclo fue de 2 a 8 g, la temperatura de suministro del gas fue de 25 °C a 40 °C, el tiempo del proceso por ciclo fueron 10 min y se realizaron de 10 a 15 ciclos.

Adicionalmente, al formar las capas peliculares de los comprimidos con película de los ejemplos comparativos 14 a 16, se usó un líquido de la formulación mostrada en la tabla 8-2 y en la tabla 9 para el recubrimiento por el procedimiento de pulverización continua con 10 mg (ejemplo comparativo 15) y 30 mg (ejemplos comparativos 14 y 16).

[Tabla 3]

Tabla 3-1

			Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	
Capa protectora		Disolución de macromoléculas	100	100	100	100	100	100	100	
Capa de gradiente	Macromolécula	Disolución de macromoléculas	53,5	53,5	53,5	53,5	53,5	53,5	53,5	
	Azúcar	Azúcar	9,65							
		Eritritol		9,65						
		Maltitol			9,65					
		Manitol				9,65				
		Xilitol					9,65			
		Trehalosa						9,65		
		Palatinita								9,65
	Agua		43,85	43,85	43,85	43,85	43,85	43,85	43,85	
Capa de acabado		Azúcar	10							
		Eritritol		10						
		Maltitol			10					
		Manitol				10				
		Xilitol					10			
		Trehalosa						10		
		Palatinita							10	
		Agua		45,4	45,4	45,4	45,4	45,4	45,4	

Tabla 3-2

			Ejemplo comparativo 6	Ejemplo comparativo 7	Ejemplo comparativo 8	Ejemplo comparativo 9	Ejemplo comparativo 10	Ejemplo comparativo 11	Ejemplo comparativo 12	
Capa protectora		Disolución de macromoléculas	100	100	100	100	100	100	100	
Capa intermedia	Macro-molécula	HPMC TC-5R	3,21	3,21	3,21	3,21	3,21	3,21	3,21	
		HPMC SB-4	1,07	1,07	1,07	1,07	1,07	1,07	1,07	
		Talco JA-13A	1,07	1,07	1,07	1,07	1,07	1,07	1,07	
	Azúcar	Azúcar	9,65							
		Eritritol		9,65						
		Maltitol			9,65					
		Manitol				9,65				
		Xilitol					9,65			
		Trehalosa						9,65		
		Palatinita							9,65	
Agua	68,3	68,3	68,3	68,3	68,3	68,3	68,3	68,3		
Capa de acabado	Azúcar	10								
	Eritritol		10							
	Maltitol			10						
	Manitol				10					
	Xilitol					10				
	Trehalosa						10			
	Palatinita							10		
	Agua	45,4	45,4	45,4	45,4	45,4	45,4	45,4	45,4	

Tabla 3-3

Disolución de macromoléculas

HPMC TC-5R	9
HPMC SB-4	3
Talco JA-13R	3
Agua	135
Total	150

Tabla 4

5 Disolución de azúcar con aglutinante añadido

			Ejemplo 4	Ejemplo 11	Ejemplo 12
Capa protectora		Disolución de macromoléculas	100	100	100
Capa de gradiente	Macromolécula	Disolución de macromoléculas	53,5	53,5	53,5
	Azúcar	Azúcar	9,65	9,65	9,65
		HPMC SB-4		0,4825	
		Goma arábica			0,4825
		Agua	43,85	43,85	43,85
Capa de acabado		Azúcar (procedimiento de pulverización continua)	10	10	10
		HPMC SB-4		0,5	
		Goma arábica			0,5
		Agua	45,4	45,4	45,4

Tabla 5

Proporción de Razón de mezcla TC-5R:SB-4

		Ejemplo 4	Ejemplo 13	Ejemplo 14	
Capa protectora		HPMC TC-5R	6	4	2
		HPMC SB-4	2	4	6
		Talco JA-13R	2	2	2
		Agua	90	90	90
Capa de gradiente	Macromolécula	HPMC TC-5R	3,21	2,14	1,07
		HPMC SB-4	1,07	2,14	3,21
		Talco JA-13R	1,07	1,07	1,07
		Agua	48,15	48,15	48,15
	Azúcar	Azúcar	9,65	9,65	9,65
		Agua	68,3	68,3	68,3
Capa de acabado		Azúcar	10	10	10
		Agua	45,4	45,4	45,4

Tabla 6

Examen de la impartición de propiedades de barrera

			Ejemplo 4	Ejemplo 15
Capa protectora		Disolución de macromoléculas	100	100
Capa de gradiente	Macromolécula	Disolución de macromoléculas	53,5	53,5
	Azúcar	Azúcar	9,65	9,65
		Agua	43,85	43,85
Capa de acabado		Azúcar (procedimiento de pulverización continua)	10	
		Azúcar (procedimiento de inyección intermitente de líquido)		10
		Agua	45,4	4,29

Tabla 7

Etapas múltiples

		Ejemplo 16	Ejemplo comparativo 6	Ejemplo comparativo 13
Capa protectora	HPMC TC-5R	6	6	10,5
	HPMC SB-4	2	2	3,5
	Talco JA-13R	2	2	3,5
	Agua	90	90	157,5
Capa intermedia	HPMC TC-5R	2,04	3,21	
	HPMC SB-4	0,68	1,07	
	Talco JA-13R	0,68	1,07	
	Azúcar	4,1	9,65	
	Agua	49,3	68,3	
	HPMC TC-5R	0,54		
	HPMC SB-4	0,18		
	Talco JA-13R	0,18		
	Azúcar	6,6		
	Agua	38,2		
Capa de acabado	Azúcar	10	10	17,5
	Agua	4,29	4,29	7,5

Tabla 8-1

Examen de la adición de un saborizante

			Ejemplo 17
Capa protectora		Disolución de macromoléculas	100
Capa de gradiente	Macromolécula	Disolución de macromoléculas	53,5
	Azúcar	Azúcar	9,65
		Saborizante de té	0,017
		Agua	43,85
Capa de acabado	Azúcar (procedimiento de inyección intermitente de líquido)		10
	Saborizante de té		0,018
	Agua		4,29

Tabla 8-2

Comprimido con película y saborizante

			Ejemplo comparativo 14
Capa pelicular	HPMC TC-5R		15
	Azúcar		15
	Saborizante de té		0,017
	Agua		170

5

Tabla 9

Comprimido con película

		Ejemplo comparativo 15	Ejemplo comparativo 16
Capa pelicular	HPMC TC-5R	6	15
	HPMC SB-4	2	
	Talco JA-13R	2	
	Azúcar		15
	Agua	90	170

(Ejemplo de prueba 4)

10 Se llevaron a cabo una prueba de caída, una prueba de evaluación del olor, un examen de la penetración de humedad, una prueba de estabilidad del saborizante y una prueba de facilidad de la toma. El procedimiento para cada prueba se explica a continuación.

[Prueba de caída]

15 Diez comprimidos de los ejemplos 4 a 16 y de los ejemplos comparativos 6 a 13 se dejaron caer uno a uno desde una altura de 100 cm sobre una superficie de vidrio. Se ensayaron tres caídas y se examinó la aparición de decapado o agrietamiento. La evaluación se llevó a cabo de acuerdo con los criterios siguientes, con entre 0 y 40 puntos de evaluación.

4: Decapado en la primera caída.

3: Decapado en la segunda caída.

2: Decapado en la tercera caída.

1: Agrietamiento fino en la tercera caída.

20 0: Sin cambios.

El decapado se evaluó observando si parte de la capa de recubrimiento de azúcar se había desprendido o no inmediatamente después de la caída. En la evaluación, 10 o menos puntos se consideró como buena, 11 o más y 15 o menos, bastante buena y 16 o más como mala.

[Prueba de evaluación del olor (procedimiento de CG/EM)]

- 5 Cuarenta comprimidos de los ejemplos 4 y 15 y del ejemplo comparativo 15 se almacenaron a 65 °C durante dos semanas y se llevó a cabo un análisis cuantitativo del olor a metanotol, que es un producto de descomposición de la L-metionina, por cromatografía de gases (procedimiento deCG/EM).

[Prueba de evaluación del olor (evaluación sensorial)]

- 10 Cincuenta comprimidos de los ejemplos 4 y 15 y del ejemplo comparativo 15 se almacenaron a 40 °C durante dos semanas, y entonces se llevó a cabo una evaluación sensorial por parte de ocho especialistas expertos.

El número de puntos de evaluación se basó en los criterios siguientes, y cuando la media fue inferior a 2, la evaluación se consideró buena.

4: Se notó un marcado cambio de olor.

3: Se notó un cambio de olor.

- 15 2: Se notó un cambio de olor, pero era aceptable.

1: Se notó un ligero cambio de olor.

0: Sin cambios.

[Examen de la penetración de humedad (prueba de estabilidad)]

- 20 Cincuenta comprimidos de los ejemplos 4 y 15 y del ejemplo comparativo 15 se almacenaron en una botella abierta a 40 °C y un 75 % de humedad relativa durante dos semanas, después se almacenaron en una botella cerrada a 65 °C durante una semana, y se midió cuantitativamente la cantidad de vitamina B1 que permanecía en la muestra mediante cromatografía líquida de alta resolución (Waters).

[Examen de la penetración de humedad (prueba de absorción de humedad)]

- 25 Cincuenta comprimidos de los ejemplos 4 y 15 y del ejemplo comparativo 15 se almacenaron en una botella abierta a 25 °C y con un 60 % de humedad relativa durante dos semanas, se molieron seis comprimidos y se midió la humedad relativa en equilibrio (ERH, %).

[Examen de la estabilidad del saborizante (prueba sensorial)]

- 30 Cincuenta comprimidos del ejemplo 17 y del ejemplo comparativo 14 se almacenaron a 65 °C durante dos semanas y entonces se llevó a cabo una prueba sensorial por parte de ocho especialistas expertos. La evaluación se realizó en función de cambios en el componente saborizante.

[Prueba de facilidad de la toma (prueba sensorial)]

Se llevó a cabo una prueba sensorial con los comprimidos del ejemplo 4 y de los ejemplos 15 y 16 por parte de especialistas expertos. La evaluación se realizó con 5 puntos como puntuación máxima en cuanto a "aspecto", "facilidad de la toma" y "sabor".

- 35 A continuación se presentan los resultados de cada una de las pruebas mencionadas anteriormente.

[Prueba de caída]

La tabla 10 muestra los resultados de la prueba de caída.

[Tabla 10]

Tabla 10

	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15	Ejemplo 16
Puntos	6	6	8	1	6	3	5	3	8	10	13	5	8
Evaluación	Buena	Buena	Buena	Buena	Aceptable	Buena	Buena						

	Ejemplo comparativo 6	Ejemplo comparativo 7	Ejemplo comparativo 8	Ejemplo comparativo 9	Ejemplo comparativo 10	Ejemplo comparativo 11	Ejemplo comparativo 12	Ejemplo comparativo 13
Puntos	20	21	13	4	16	32	11	21
Evaluación	Mala	Mala	Bastante buena	Buena	Mala	Mala	Aceptable	Mala

- 5 En la tabla 10, los resultados de los ejemplos 4 a 10 y los resultados de los ejemplos comparativos 6 a 12 muestran que, para cualquiera de los azúcares y el alcohol de azúcar, al formar la capa recubierta sin ninguna interfase mediante el recubrimiento con la capa de gradiente, pudo obtenerse un comprimido recubierto de azúcar con alta resistencia a la caída en comparación con el comprimido recubierto de una capa fina de azúcar formado por tres capas usando el mismo azúcar.
- 10 Adicionalmente, como en los ejemplos 11 y 12, al añadir un aglutinante a la disolución de azúcar pudo prepararse un comprimido recubierto de una capa fina de azúcar con la suficiente resistencia.
- En los ejemplos 4, 13 y 14, en los que se varió la proporción de mezcla entre TC-5R y SB-4 en la disolución de macromoléculas, con el empleo de la proporción de mezcla TC-5R:SB-4 = 3:1, la resistencia pudo mejorarse adicionalmente.
- 15 Además, también en el ejemplo 15, en el que se llevó a cabo el procedimiento de inyección intermitente de líquido para los procesos de acabado con el fin de conseguir propiedades de barrera, pudo obtenerse una resistencia suficiente, de la misma manera que en el caso en el que se usó el procedimiento de pulverización continua.
- 20 Adicionalmente, también en el ejemplo 16, en el que se aportó una capa intermedia en dos etapas, pudo obtenerse suficiente resistencia. A partir de ello se encontró que incluso en el recubrimiento en etapas, usando simplemente una sola bomba, pudo producirse un comprimido recubierto de una capa fina de azúcar con una resistencia excelente.
- Por otro lado, en el ejemplo comparativo 6, en el que se aportó una capa intermedia con una concentración de azúcar uniforme, y en el ejemplo comparativo 13, en el que no se aportó ninguna capa intermedia, los resultados de la evaluación de resistencia fueron “malos”.
- 25 [Prueba de evaluación del olor (procedimiento de CG/EM)]
- Los resultados de la evaluación mediante el procedimiento de CG/EM se muestran en la FIG. 3. A partir de la FIG. 3, se encontró que en el ejemplo 4, al llevar a cabo el recubrimiento por el procedimiento de pulverización continua con la disolución de azúcar para la capa de acabado (capa de recubrimiento de azúcar), en comparación con el ejemplo comparativo 15 correspondiente al comprimido con película, pudo reducirse en alguna medida la difusión de metanotiol, que es un producto de descomposición de la L-meitonina. Adicionalmente, en el ejemplo 15, en el que el recubrimiento se llevó a cabo por el procedimiento de inyección intermitente de líquido, la difusión de metanotiol pudo suprimirse
- 30

completamente.

[Prueba de evaluación de olor (evaluación sensorial)]

5 Los resultados de la evaluación sensorial se muestran en la FIG: 4. En la FIG. 4 se observa que en los comprimidos recubiertos de azúcar de los ejemplos 4 y 15 pudieron obtenerse buenos resultados. Adicionalmente, de los resultados de la FIG. 4 y de los resultados mencionados anteriormente del procedimiento de CG/EM puede deducirse que los comprimidos recubiertos de una capa fina de azúcar de los ejemplos tienen propiedades de barrera con respecto a la difusión del olor.

[Examen de la penetración de humedad (prueba de estabilidad)]

10 La FIG. 5 es un diagrama que muestra los resultados de una prueba de estabilidad de la vitamina B1 (VB1) al almacenar los comprimidos en una botella abierta a 40 °C y con un 75 % de humedad relativa durante dos semanas y después a 65 °C durante una semana. En la FIG. 5 se observa que, al llevar a cabo el recubrimiento por el procedimiento de pulverización continua con la disolución de azúcar para la capa de acabado en el ejemplo 4, fue posible reducir en cierta medida la humedad, que influía en la estabilidad de la vitamina B1, y mejorar la estabilidad en comparación con el ejemplo comparativo 15, que era un comprimido con película. Además, en el ejemplo 15, en el que el recubrimiento de la capa de acabado se llevó a cabo por el procedimiento de inyección intermitente de líquido, la humedad pudo suprimirse sustancialmente en su totalidad y apenas se observó reducción alguna de la estabilidad.

[Examen de la penetración de humedad (prueba de absorción de humedad)]

20 La FIG. 6 es un diagrama que muestra los resultados de una prueba de absorción de humedad con un producto almacenado en una botella abierta a 25 °C y con un 60 % de humedad relativa durante dos semanas. En la FIG. 6 las ordenadas denotan la humedad relativa en equilibrio (ERH (%)). A partir de los resultados de la FIG. 6 y de los resultados mencionados anteriormente de la prueba de estabilidad de la vitamina B1, puede deducirse que los comprimidos recubiertos de una capa fina de azúcar obtenidos en los ejemplos 4 y 15 tenían propiedades de barrera con respecto a la penetración de humedad. En particular, se encontró que en el ejemplo 15, en el que el recubrimiento de la capa de acabado se llevó a cabo por el procedimiento de inyección intermitente de líquido, las propiedades de barrera se mejoraron adicionalmente y la penetración de humedad durante el almacenamiento pudo impedirse sustancialmente en su totalidad.

[Examen de la estabilidad del saborizante (prueba sensorial)]

30 La tabla 11 muestra los resultados de una prueba sensorial con respecto a un saborizante. A partir de la tabla 11 se encontró que el comprimido recubierto de una capa fina de azúcar del ejemplo 17 tenía un efecto en la estabilización del saborizante en la capa de recubrimiento de azúcar.

[Tabla 11]

Tabla 11

	Sin cambios	Cambios
Ejemplo 17	8	0
Ejemplo comparativo 14	2	6

[Facilidad de la toma (prueba sensorial)]

35 La FIG. 7 es un diagrama que muestra los resultados de una prueba sensorial para la facilidad de la toma. A partir de la FIG. 7 se encontró que el comprimido recubierto de una capa fina de azúcar del ejemplo 4 presentaba una excelente facilidad de toma en comparación con los comprimidos con película de los ejemplos comparativos 15 y 16.

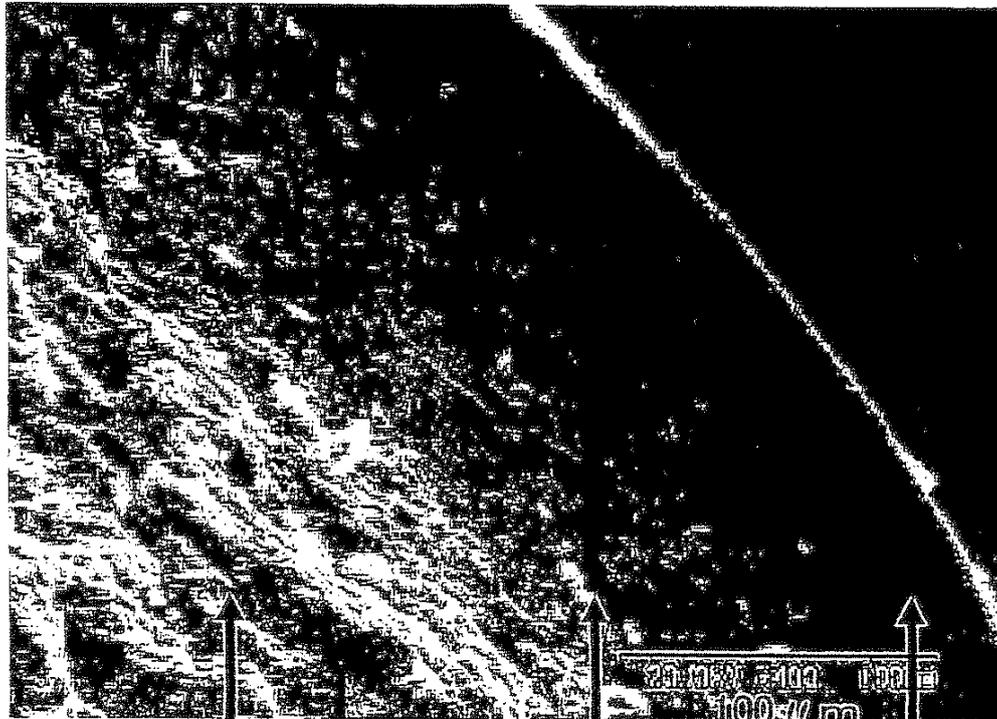
40 En los ejemplos anteriores pudo obtenerse un comprimido recubierto de una capa fina de azúcar del 50 % o menos de peso del núcleo interno del comprimido, en que el comprimido recubierto de una capa fina de azúcar tenía unas características tales como una "superficie atractiva", una "excelente facilidad de toma", "alta resistencia", "capacidad de enmascarar un olor" o "propiedades de barrera respecto a la humedad".

En los ejemplos anteriores, como una constitución en la que la concentración del componente de recubrimiento de azúcar en la capa intermedia cambia en etapas, se formaron dos capas intermedias con concentraciones diferentes del componente de recubrimiento de azúcar, pero también pueden formarse tres o más capas intermedias.

**REIVINDICACIONES**

1. Un aparato de recubrimiento que recubre la superficie de un núcleo, comprendiendo el aparato:
  - una primera unidad de suministro que suministra un primer líquido, que comprende un componente pelicular;
  - 5 una segunda unidad de suministro que suministra un segundo líquido, que comprende un componente de azúcar;
  - una unidad de mezcla que mezcla dicho primer líquido y dicho segundo líquido;
  - una unidad de pulverización que pulveriza una mezcla de líquido de mezcla mediante dicha unidad de mezcla sobre la superficie de dicho núcleo; y
  - 10 una unidad de control constituida de forma que pulveriza dicho líquido de mezcla sobre dicho núcleo mientras se varía la proporción de mezcla de dicho primer líquido y dicho segundo líquido en dicho líquido de mezcla.
2. Un aparato para el recubrimiento de fármacos que comprende:
  - un pulverizador que emplea al menos dos bombas de suministro de líquidos, es decir, una bomba de alimentación de líquido que suministra un líquido que incluye un componente pelicular y una bomba de alimentación de líquido que suministra un líquido que incluye un componente de recubrimiento de azúcar, y
  - 15 una mezcladora que mezcla parcialmente el componente pelicular y el componente de recubrimiento de azúcar a lo largo de un tubo y los suministra,
  - 20 en el que el aparato está configurado para impartir un gradiente de concentración al recubrimiento, de forma que hay un cambio gradual desde un líquido de recubrimiento formado únicamente a partir del componente pelicular o fundamentalmente por el componente pelicular, hasta un líquido de recubrimiento con una elevada concentración de azúcar.

FIG. 1



CAPA PROTECTORA  
(CAPA  
PELICULAR)

CAPA DE  
GRADIENTE

CAPA DE  
ACABADO  
(CAPA DE  
RECUBRIMIENTO  
DE AZÚCAR)

FIG. 2

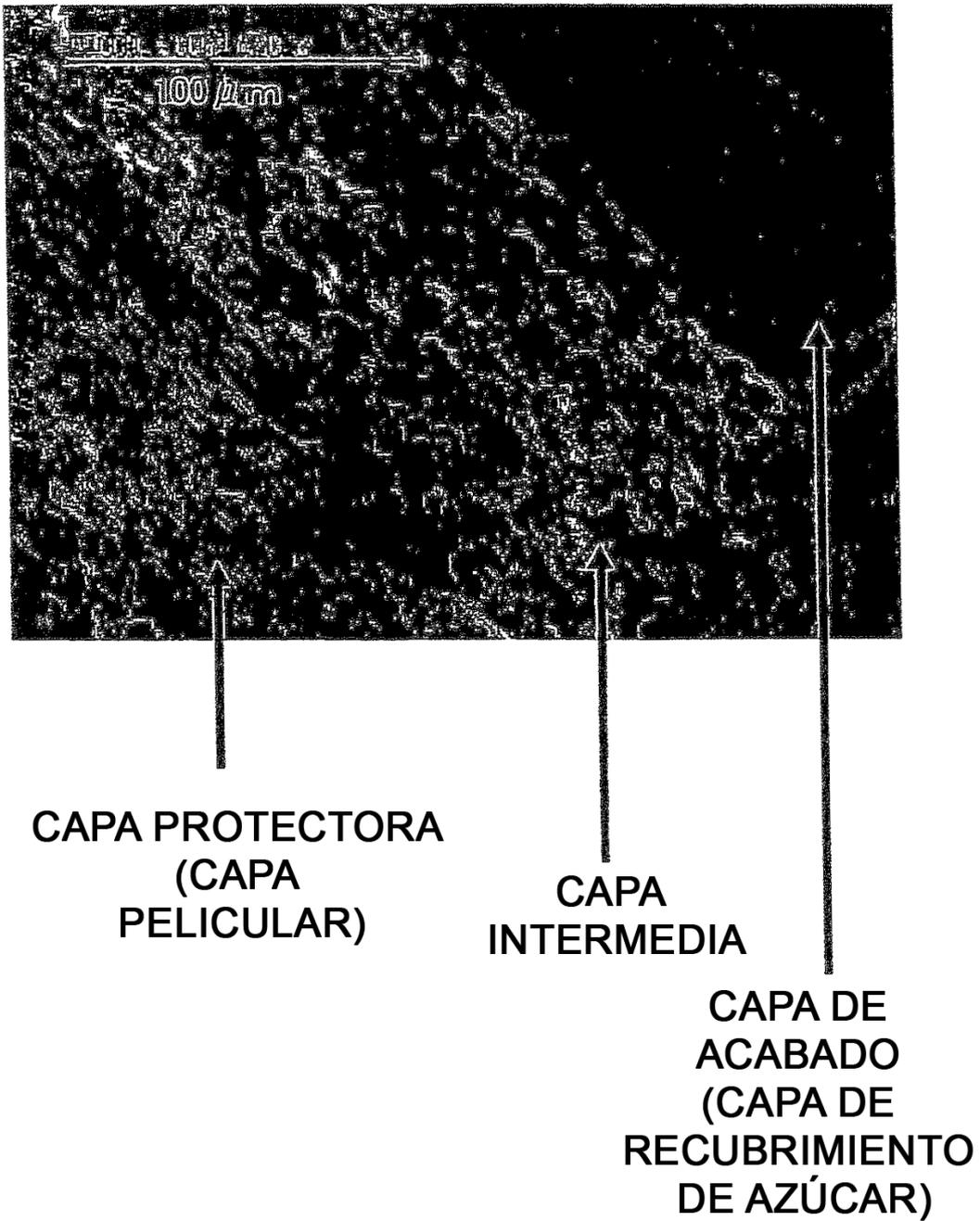


FIG. 3

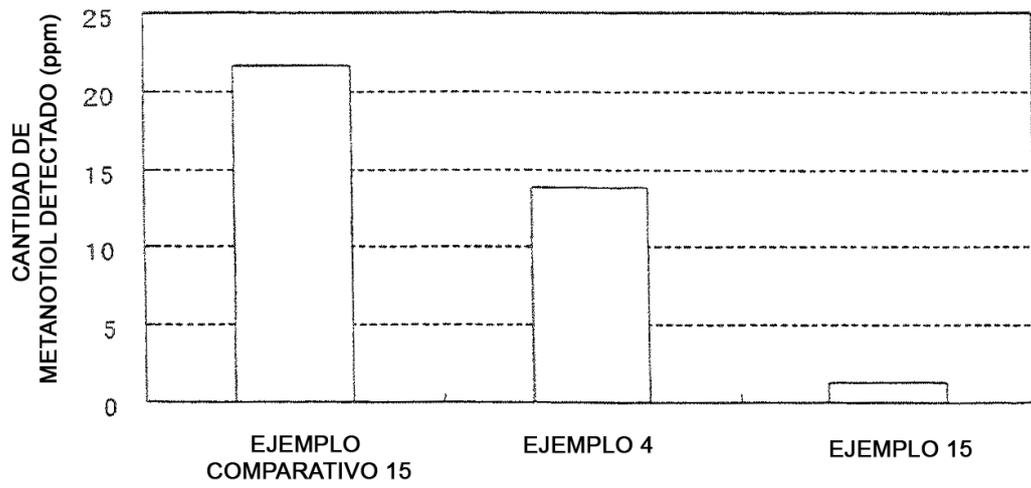
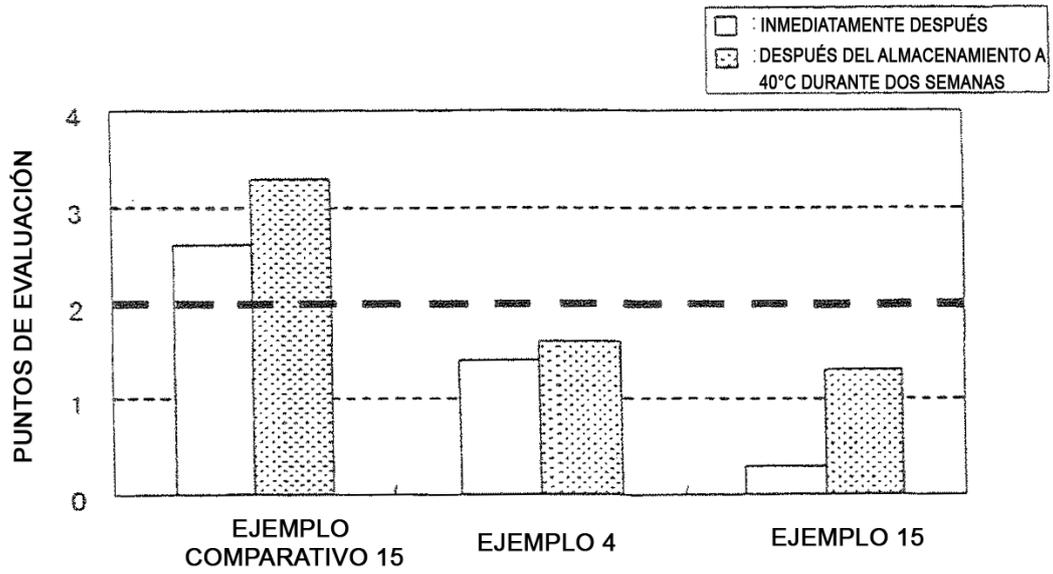


FIG. 4



**FIG. 5**

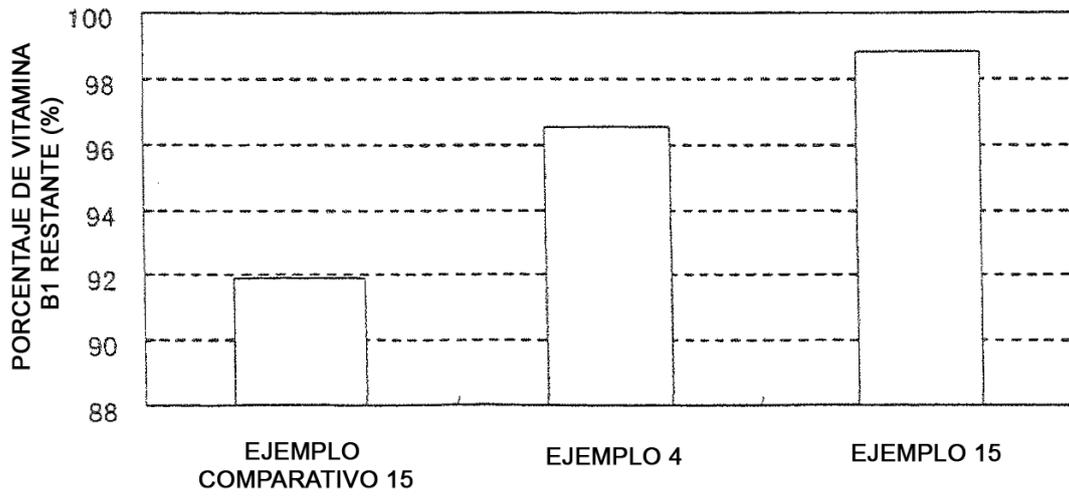


FIG. 6

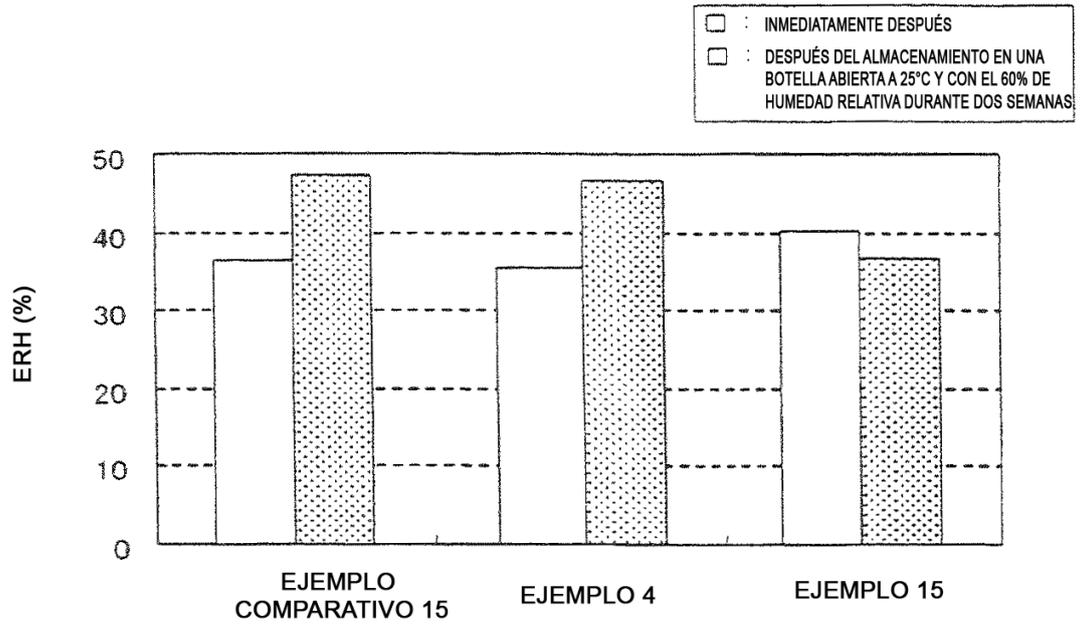


FIG. 7

