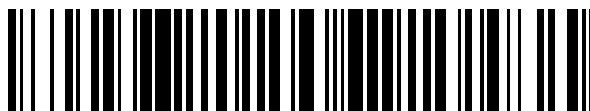


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 628**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)
A61K 9/32 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2011 E 11747495 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2540298**

54 Título: **Preparación sólida dotada de recubrimiento**

30 Prioridad:

26.02.2010 JP 2010042066

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

01.12.2015

73 Titular/es:

TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)
1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome Chuo-ku
Tokyo 103-8666, JP

72 Inventor/es:

FUJISAKI, YUKI;
YOSHII, RYOJI y
HORIUCHI, YASUhide

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 552 628 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

Preparación sólida dotada de recubrimiento

5 La presente invención se refiere a una preparación sólida dotada de recubrimiento.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

10 El leucotrieno es un mediador lipídico producido a partir del ácido araquidónico por la 5-lipooxigenasa e implicado en la inflamación y la contracción de los músculos de las vías respiratorias y la disminución/acumulación de la cantidad de fluido en el pulmón. Los leucotrienos C4, D4 y E4, que contienen cisteína en sus moléculas, son denominados cisteinil leucotrienos, y el receptor de cisteinil leucotrieno 1 (denominado en lo sucesivo como "CysLT1") y el receptor de cisteinil leucotrieno 2 (denominado en lo sucesivo como "CysLT2") son conocidos como receptores de los mismos. Los receptores CysLT1 y receptores CysLT2, expresándose ambos en mastocitos, eosinófilos y células endoteliales, inducen la inflamación en las células endoteliales bajo el estímulo de cisteinil leucotrienos, proporcionan la estimulación de la producción de quimioquinas por los mastocitos, y son responsables de causar el asma bronquial y enfermedad inflamatoria.

20 El montelukast es un antagonista del receptor de leucotrienos oralmente activo que inhibe selectivamente los receptores CysLT1. Las sales de sodio de montelukast (denominadas en lo sucesivo como "montelukast sódico") se han utilizado como agente terapéutico útil para la enfermedad respiratoria, el asma y la rinitis alérgica. Sin embargo, el montelukast sódico tiene una higroscopicidad muy alta, y se ha informado de que los comprimidos de Singulair (marca registrada) y comprimidos de Kipres (marca registrada), que están disponibles comercialmente como un producto farmacéutico, tienen un problema, puesto que causan una desintegración retardada y disolución retardada debido a la absorción de humedad durante el almacenamiento durante 4 semanas en condiciones de 25°C y una humedad relativa del 85% (en lo sucesivo denominado "85% de HR") (documento no de patente 1).

30 Como método para mejorar la higroscopicidad de montelukast sódico, se ha informado sobre la utilización de montelukast sódico después de su conversión en ácido libre (documento de patente 1). Sin embargo, todavía no se ha informado sobre un método para mejorar la higroscopicidad de montelukast sódico utilizando un enfoque de formulación.

35 En general, como método para mejorar la estabilidad higroscópica de una preparación sólida, se han puesto en práctica un recubrimiento con azúcar de una preparación sólida y un recubrimiento de película de una preparación sólida con una sustancia macromolecular. Para este último recubrimiento de película, se conoce un copolímero E de metacrilato de aminoalquilo (Eudragit EPO (marca registrada); Degussa) como sustancia macromolecular que presenta propiedades de barrera de humedad, y se ha desarrollado un agente de recubrimiento de película que tiene un rendimiento mejorado de barrera contra la humedad mediante la adición de ácido esteárico a un copolímero E de metacrilato de aminoalquilo (documento de patente 2).

40 Incluso en el caso en el que una preparación sólida no está dotada de recubrimiento directamente con una película, existe el caso en el que la estabilidad higroscópica se asegura mediante un empaquetamiento con materiales de empaquetado que tienen elevadas propiedades de barrera al vapor de agua. Entre los ejemplos de este caso se incluyen el caso en el que una preparación sólida está protegida indirectamente frente a la humedad mediante la colocación de la preparación sólida en una PTP (prensa a través de empaquetado ("press through pack")) laminada en forma de hoja con cloruro de polivinilideno y el sellado de la lámina.

50 Por otro lado, desde el punto de vista de la prevención del olvido de tomas de los fármacos prescritos o la toma de una dosis equivocada, recientemente se han utilizado ampliamente envases monodosis en centros médicos y farmacias de dispensación. A los pacientes se les proporcionan envases monodosis de tal manera que el farmacéutico obtiene una pluralidad de preparaciones sólidas que deben tomarse en una dosis de un material de empaquetado tal como una lámina PTP y las pone en un paquete para cada paciente. Además, en los países occidentales, los pacientes a menudo se subdividen un producto farmacéutico obtenido de un paquete tal como una lámina PTP para su almacenamiento en una caja de píldoras o similar, y por lo tanto, se requieren métodos para mejorar las propiedades de barrera al vapor de agua de la propia preparación sólida.

DOCUMENTOS DE LA TÉCNICA ANTERIOR

DOCUMENTOS DE PATENTE

60 Documento de patente 1: JP 2007-508271 W
Documento de patente 2: JP 2004-518750 W

DOCUMENTOS NO DE PATENTE

65 Documento no de patente 1: "Information on the stability of tablets and capsules in unpacked condition"

("Información sobre la estabilidad de tabletas y cápsulas sin empaquetar") (sexta edición revisada), Nishioka y otros, Iyaku (Medicine and Drug) Journal Co, Ltd., 2009, pág. 237.

El documento de investigación "Coated tablet formulation of montelukast" ("Formulación de montelukast en tabletas dotadas de recubrimiento") (Mason Publications, vol. 525, no. 14, 2008, ISSN 0374-4353) da a conocer un comprimido recubierto para la administración oral del montelukast sódico, el recubrimiento presenta preferentemente alcohol polivinílico como agente filmógeno y puede comprender agentes espesantes, tales como bentonita, entre otros ingredientes.

10 CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCION

15 Sin embargo, en envases monodosis, dado que cada preparación sólida se almacenará durante un periodo de tiempo largo en una máquina de empaquetamiento automática en un estado sin recubrir tal como se ha obtenido previamente a partir de un material de empaquetamiento, tal como una lámina PTP, el efecto protector del material de empaquetamiento frente a la humedad desaparece y, en particular, para una preparación sólida que contiene montelukast sódico que tiene una elevada higroscopicidad, como ingrediente activo, es extremadamente difícil en la actualidad formular en un envase monodosis dado que es susceptible a la humedad durante el almacenamiento. En 20 otras palabras, los pacientes que reciben una preparación que contiene montelukast sódico como ingrediente activo no tienen la ventaja de envase monodosis que mejora el cumplimiento terapéutico para aumentar un efecto terapéutico, y por lo tanto hay una necesidad de desarrollar, utilizando un enfoque de formulación, una preparación adaptable a envases monodosis que contiene montelukast sódico como ingrediente activo.

25 Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar una preparación sólida dotada de recubrimiento que contiene montelukast que se puede aplicar a un envase monodosis, en la que la estabilidad a la humedad del montelukast o una sal farmacológicamente aceptable del mismo contenida en el mismo se mantiene incluso cuando la preparación está descomprimida.

30 MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

Para lograr el objetivo anterior, los presentes inventores estudiaron en profundidad para descubrir que se puede obtener una preparación sólida dotada de recubrimiento con una estabilidad significativamente mejorada a la humedad mediante el recubrimiento de una preparación sólida que contiene como ingrediente activo montelukast o 35 una sal farmacológicamente aceptable del mismo con un agente de recubrimiento que contiene un componente específico, en un estado determinado, sin aumentar el tamaño de la preparación sólida dotada de recubrimiento (sin plantear ningún problema en pacientes que toman la preparación sólida dotada de recubrimiento).

40 Por lo tanto, la presente invención da a conocer una preparación sólida dotada de recubrimiento que contiene como ingrediente activo montelukast o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y que se recubre con una capa de recubrimiento que comprende alcohol polivinílico y bentonita, según la reivindicación 1.

En la capa de recubrimiento de la preparación sólida dotada de recubrimiento descrita anteriormente, la bentonita tiene una estructura de tipo laberinto para ejercer el efecto de impedir el contacto de la preparación sólida con el vapor de agua (en lo sucesivo denominado como "efecto laberinto") bajo la influencia de la relación de masa del alcohol polivinílico con respecto a la bentonita y el estado hinchado de la bentonita. Por lo tanto, se puede mejorar la 45 estabilidad a la humedad de la preparación sólida dotada de recubrimiento y del ingrediente medicinal montelukast, y también se puede prevenir la desintegración retardada y disolución retardada de la preparación sólida dotada de recubrimiento causada por la absorción de humedad. Además, la preparación sólida dotada de recubrimiento descrita anteriormente ejerce un efecto laberinto suficiente incluso cuando la capa de recubrimiento se encuentra en estado de una película delgada y, por lo tanto, no hay ningún problema en pacientes que toman la preparación 50 sólida dotada de recubrimiento.

En la preparación sólida dotada de recubrimiento descrita anteriormente, la bentonita descrita anteriormente está dispersada como estructura laminada, y el aumento en la absorción de humedad de la preparación sólida dotada de recubrimiento a 40°C y una humedad relativa del 75% es preferentemente no superior al 3% en masa.

En la capa de recubrimiento de la preparación sólida dotada de recubrimiento descrita anteriormente, la bentonita se dispersa en forma de una estructura laminada, se ejerce fuertemente el efecto de laberinto y puede mejorarse aún 60 más la estabilidad a la humedad de la preparación sólida dotada de recubrimiento y del ingrediente medicinal montelukast. Además, cuando el aumento de la absorción de la humedad de la preparación sólida dotada de recubrimiento descrita anteriormente en el entorno de temperatura ambiente a 40°C y una humedad relativa del 75% es no superior al 3% en masa, se puede mantener una estabilidad de la calidad tal que no hay problema en la manipulación en un entorno de temperatura ambiente durante un largo periodo de tiempo, y también se pueden 65 prevenir de forma estable la desintegración retardada y disolución retardada.

En la preparación sólida dotada de recubrimiento descrita anteriormente, la arcilla hinchable es bentonita.

La bentonita es capaz de mejorar aún más la estabilidad a la humedad de la preparación sólida dotada de recubrimiento, ya que produce un efecto de laberinto más grande en la capa de recubrimiento formada sobre la superficie de la preparación sólida.

EFFECTOS DE LA INVENCION

Según la presente invención, la estabilidad a la humedad de la preparación sólida dotada de recubrimiento y del montelukast o una sal farmacológicamente aceptable del mismo contenido en la preparación sólida dotada de recubrimiento se puede mantener incluso cuando se desempaqueta la preparación. Además, la presente invención da a conocer una preparación sólida dotada de recubrimiento que contiene montelukast que se puede aplicar al envase monodosis, incluso cuando se descomprime la preparación, y la presente invención contribuye a mejorar el cumplimiento terapéutico de los pacientes que reciben la preparación sólida dotada de recubrimiento mejorando el efecto terapéutico. Además, la preparación sólida dotada de recubrimiento de la presente invención es aplicable no sólo a los comprimidos, sino también a las preparaciones en gránulos.

DESCRIPCION BREVE DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un perfil de liberación del ejemplo de referencia; la figura 2 es una micrografía electrónica de transmisión por haz de iones focalizados de la película del ejemplo 1; la figura 3 es una micrografía electrónica de transmisión por haz de iones focalizados de la película del ejemplo 2; la figura 4 es una micrografía electrónica de transmisión por haz de iones focalizados de la película del ejemplo 3; la figura 5 es una micrografía electrónica de transmisión por haz de iones focalizados de la película del ejemplo comparativo 3; y la figura 6 es una micrografía electrónica de transmisión por haz de iones focalizado de la película del ejemplo comparativo 4.

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

A continuación, se darán a conocer formas de realización preferentes para llevar a cabo la presente invención. Debe entenderse, sin embargo, que la presente invención no se limita a las siguientes realizaciones, y a menos que se especifique lo contrario, "%" significa "% en masa (p/p%)".

La preparación sólida dotada de recubrimiento de la presente invención se caracteriza porque contiene como ingrediente activo montelukast o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y porque se recubre con una capa de recubrimiento que comprende alcohol polivinílico y bentonita, según la reivindicación 1.

"Preparación sólida" se refiere a un producto farmacéutico formulado para ser un sólido, ejemplos del cual incluyen comprimidos (comprimidos sublinguales y comprimidos bucodispersables), cápsulas (que incluyen cápsulas blandas y microcápsulas), gránulos, gránulos finos, polvos, bolas, trociscos o agentes filmógenos.

"Preparación sólida dotada de recubrimiento" se refiere a una preparación en la que se forma una capa de recubrimiento para evitar que los componentes farmacológicamente activos, por ejemplo, sean descompuestos por el oxígeno, el vapor de agua, la luz, y similares mediante el recubrimiento de la superficie de la preparación sólida descrita anteriormente con un agente de recubrimiento.

Entre los ejemplos de "montelukast o una sal farmacológicamente aceptable del mismo" se incluyen, por ejemplo, montelukast o montelukast sódico. Entre los ejemplos de preparaciones disponibles comercialmente de montelukast sódico se incluyen, por ejemplo, comprimidos de Singulair 10 mg (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), comprimidos masticables de Singulair (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), gránulos finos de Singulair 4 mg (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), comprimidos de Kipres (KYORIN Pharmaceutical Co., Ltd.), comprimidos masticables de Kipres (KYORIN Pharmaceutical Co., Ltd.), o gránulos finos de Kipres 4 mg (KYORIN Pharmaceutical Co., Ltd.).

"Alcohol polivinílico" (en lo sucesivo denominado como "PVA") se refiere a un alcohol obtenido por saponificación de acetato de polivinilo, que incluye desde PVA parcialmente saponificado, que tiene varias decenas de porcentaje de grupos de ácido acético residual a PVA completamente saponificado, que tiene sólo un pequeño porcentaje de grupos de ácido acético residual.

El grado de saponificación del PVA es preferentemente del 70 al 97% molar. El grado promedio de polimerización del PVA es preferentemente de 200 a 3.000 y más preferentemente 600 a 2.400.

El PVA descrito anteriormente puede ser utilizado por la mezcla de dos o más PVA que tienen diferente grado de saponificación y diferente grado promedio de polimerización. Cuando se mezclan dos o más PVA, por ejemplo, es preferente añadir un PVA de alto grado de polimerización a un PVA de bajo grado de polimerización y mezclarlos.

Entre los ejemplos de PVA se incluyen, por ejemplo, diversos tipos de Poval (Kuraray Co., Ltd.) o Gohsenol (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.).

“Arcilla hinchable” se refiere a la arcilla que tiene propiedades de hinchamiento, y en particular a bentonita, una sustancia que tiene propiedades de hinchamiento entre sustancias en forma de polvo fino que muestra una viscosidad y plasticidad cuando contiene una cantidad adecuada de agua.

La bentonita descrita anteriormente se dispersa en forma de una estructura laminada. “Estructura laminada” se refiere a una estructura laminada formada por el apilamiento de una pluralidad de estructuras en forma de capa, en particular a una estructura en la que se apilan de 10 a 100 capas de las tiras de bentonita. Para dispersar la bentonita en forma de estructura laminada se recubre la superficie de la preparación sólida con un agente de recubrimiento que contiene bentonita en un estado hinchado.

En la sección transversal en la dirección del espesor de la película formada a partir de un agente de recubrimiento que contiene bentonita, las tiras de la bentonita se dispersan en un patrón de malla y se orientan de forma plana. Se puede observar el estado de las tiras de la bentonita en la sección transversal en la dirección del espesor de la película mediante la utilización, por ejemplo, de un microscopio electrónico de transmisión (TEM).

“En un patrón de malla” se refiere a la situación en la que las tiras de bentonita, están formando literalmente una malla cuando el estado de dispersión de las tiras de la bentonita en la sección transversal en la dirección del espesor de la película se expresa en dos dimensiones.

“Orientada de forma plana” se refiere a la situación en la que las tiras de la bentonita se laminan en la dirección del espesor de la película.

“Estado hinchado de la bentonita” se refiere al estado en el que la bentonita se hincha por el hecho de contener un medio de dispersión. Entre los ejemplos de bentonita en un estado hinchado se incluyen, por ejemplo, una dispersión obtenida mediante la suspensión de bentonita en un medio de dispersión y la agitación de la suspensión, por ejemplo, con un homogeneizador, y es preferente ser dispersada en la medida en que toda la bentonita sea capaz de pasar a través de un papel de filtro cuando se filtra la dispersión. Entre los ejemplos de papel de filtro utilizado en la operación de filtrado descrita anteriormente se incluyen, por ejemplo, papel de filtro cuantitativo No.5B (ADVANTEC) y un papel de filtro de fibra de vidrio GF/D (capacidad de retención de partículas; 2,7 µm, Whatman).

Entre los ejemplos de medios de dispersión de un agente de recubrimiento que contiene bentonita, es decir, disolventes utilizados en la preparación de un agente de recubrimiento se incluyen, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos, tales como alcoholes inferiores que tienen 5 o menos átomos de carbono, o mezcla de dichos disolventes, entre los cuales es preferente el agua.

Al agente de recubrimiento descrito anteriormente, se le pueden añadir aditivos farmacéuticamente aceptables; para mejorar la capacidad de dispersión de la bentonita, se pueden añadir agentes surfactantes, y para mejorar las propiedades de desintegración de la preparación sólida dotada de recubrimiento se pueden añadir, por ejemplo, sacáridos y alcoholes de azúcar, tales como maltosa, maltitol, sorbitol, xilitol, fructosa, glucosa, lactitol, isomaltosa, lactosa, eritritol, manitol, trehalosa, o sacarosa; croscarmelosa sódica; o hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.

Para el agente de recubrimiento descrito anteriormente, se pueden añadir adicionalmente aditivos utilizados generalmente para el recubrimiento en el sector farmacéutico y entre los ejemplos de dichos aditivos se incluyen, por ejemplo, agentes colorantes, tales como tintes extraídos de plantas, óxido de titanio, carbonato de calcio, o dióxido de silicio, que sirven como agente enmascarante.

“Capa de recubrimiento” se refiere a una capa de una película formada por el recubrimiento de una preparación sólida con un agente de recubrimiento. La capa de recubrimiento de la presente invención contiene PVA y bentonita, y la proporción de masa del PVA con respecto a la bentonita es de 8:2 a 3:7 y preferentemente de 6:4 a 3:7.

La razón es que cuando la masa de bentonita es menor que un cuarto de la masa del PVA, se reduce el efecto laberinto de la arcilla hinchable, de modo que no puede obtenerse suficientemente la estabilidad a la humedad del montelukast o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y cuando la masa de la arcilla hinchable es superior a 2,3 veces la masa del PVA, la estructura laminada de la capa de recubrimiento se vuelve no uniforme debido a la proporción demasiado elevada de arcilla hinchable, de modo que no puede obtenerse otra vez suficientemente la estabilidad a la humedad del montelukast o una sal farmacológicamente aceptable del mismo. El porcentaje de bentonita en la capa de recubrimiento descrita anteriormente es preferentemente del 5% o más en base a la capa de recubrimiento total.

El aumento de la absorción de la humedad de los comprimidos después de almacenar la preparación sólida dotada de recubrimiento descrita anteriormente en un medio a 40°C y una humedad relativa del 75% durante 1 semana es preferentemente del 3% o menos y más preferentemente del 2% o menos.

La transmisión de vapor de agua de la capa de recubrimiento descrita anteriormente es preferentemente de $1,0 \times 10^{-5}$ a $1,0 \times 10^{-4}$ g·mm/cm²·24 h·atm, y aún más preferentemente $1,0 \times 10^{-5}$ a $6,0 \times 10^{-5}$ g mm/cm²·24 h·atm, y aún más preferentemente $1,0 \times 10^{-5}$ a $3,5 \times 10^{-5}$ g·mm/cm²·24 h·atm.

5 La capa de recubrimiento descrita anteriormente cubre preferentemente la preparación sólida en un porcentaje en masa del 2 al 200% en base a la preparación sólida, y cuando la preparación sólida son comprimidos, el porcentaje en masa es preferentemente del 3 al 30%, más preferentemente del 3 al 20%, y aún más preferentemente del 3 al 15%.

10 Entre los ejemplos del método para el recubrimiento de la superficie de la preparación sólida con un agente de recubrimiento se incluyen, por ejemplo, la utilización de una bandeja de recubrimiento o una máquina de recubrimiento para comprimidos en el caso en el que la preparación sólida está en forma de comprimidos y, por ejemplo, la utilización de una máquina de recubrimiento de lecho fluidizado o una máquina de recubrimiento de lecho fluidizado de laminación "rolling fluidized-bed coating machine" en el caso de que la preparación sólida está en forma de gránulos o polvos.

15 La preparación sólida dotada de recubrimiento descrita anteriormente se puede recubrir adicionalmente con una película funcional, por ejemplo, de sustancias macromoleculares gástricas solubles o entéricas solubles. Además, el lado interior de la capa de recubrimiento que contiene PVA y arcilla hinchable según la presente invención puede estar dotada de recubrimiento previamente con una película funcional, por ejemplo, de sustancias macromoleculares gástricas solubles o entéricas solubles.

EJEMPLOS

25 La presente invención se describirá a continuación específicamente a modo de ejemplos, pero la presente invención no está limitada a los mismos.

(Ejemplo de referencia)

30 Para los comprimidos obtenidos mediante el almacenamiento de los comprimidos de montelukast sódico (comprimidos de Singulair 10 mg; Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.) durante 1 semana bajo condiciones de 40°C y una humedad relativa del 75% (en lo sucesivo denominados como "comprimidos almacenados 1 semana a 40°C y 75% de HR"), se realizaron ensayos de disolución y mediciones de tiempo de desintegración. Los ensayos de disolución se llevaron a cabo de acuerdo con la farmacopea japonesa, 15ª edición, Ensayo de disolución, segundo método; los comprimidos se colocaron en 900 ml de una solución de prueba obtenida mediante la adición de polisorbato 80 de 0,5% de concentración a agua destilada, y se recogieron las soluciones disueltas en el tiempo para una determinación cuantitativa en las siguientes condiciones de HPLC. El perfil de liberación se muestra en la figura 1.

40 (Condiciones de HPLC)

Fase móvil: tampón de acetato (pH 3,5)/metanol = 15/85 (v/v)
Columna: Hypersil ODS (4,6 x 250 mm)
Longitud de onda de detección: 254 nm

45 A partir del perfil de liberación que se muestra en la figura 1, es evidente que los comprimidos almacenados 1 semana a 40°C y el 75% de HR muestran una disolución significativamente retardada en comparación con los comprimidos de montelukast sódico antes de su almacenamiento (en lo sucesivo denominados como "comprimidos con prealmacenamiento"). También en cuanto al tiempo de desintegración, el tiempo de desintegración de los comprimidos con prealmacenamiento está dentro de 10 minutos, mientras que el tiempo de desintegración de los comprimidos almacenados 1 semana a 40°C y el 75% de HR alcanzaron un tiempo tan elevado como de 40 minutos. Las condiciones del almacenamiento a 40°C y el 75% de HR durante 1 semana se pueden considerar como condiciones aceleradas adicionalmente respecto a las condiciones de almacenamiento al 85% de HR durante 4 semanas, sobre las que se ha informado en la referencia de la técnica anterior (documento no de patente 1). Por lo tanto, tal como se dará a conocer a continuación, se analizaron los comprimidos almacenados a 40°C y una humedad relativa del 75% durante 1 semana en cuanto al incremento de la absorción de humedad y el tiempo de retardo en la desintegración para confirmar con ello el efecto excelente de la presente invención.

(Método para calcular el aumento de la absorción de humedad)

60 Se midió la masa de los comprimidos con prealmacenamiento y los comprimidos con almacenamiento posterior, y se calculó el aumento de la absorción de humedad mediante la siguiente ecuación 1.

Aumento en la absorción de humedad (% en masa) = $((W - W_s) / W_s) \times 100$

65 Ecuación 1

W: Masa de los comprimidos con almacenamiento posterior (g)

W_S: Masa de comprimidos prealmacenamiento (g)

(Método de medición del tiempo de desintegración)

- 5 Los ensayos de desintegración se realizaron de acuerdo con la farmacopea japonesa, 15ª edición, Prueba de desintegración, para medir el tiempo de desintegración. Específicamente, utilizando agua destilada como solución de ensayo, el tiempo hasta que los comprimidos perdieron su forma bajo condiciones de un golpeo de 30 veces/min se tomó como el tiempo de desintegración.

- 10 (Método de cálculo del tiempo de retardo de la desintegración)

Se midió el tiempo de desintegración de los comprimidos con prealmacenamiento y comprimidos con almacenamiento posterior, y se calculó el tiempo de retardo de la desintegración mediante la siguiente ecuación 2.

- 15 Tiempo de retardo de la desintegración (min) = $T - T_S$ Ecuación 2
T: Tiempo de desintegración de los comprimidos con almacenamiento posterior (min)
T_S: Tiempo de desintegración de los comprimidos con prealmacenamiento (min):

(Método de medición de la transmisión de vapor de agua)

- 20 La medición de la transmisión de vapor de agua de la capa de recubrimiento que constituye la preparación sólida dotada de recubrimiento de la presente invención se llevó a cabo de acuerdo con la norma JIS K 8123 (1994) con modificaciones menores.

- 25 Específicamente, se cortó una película de una capa de recubrimiento formada con un agente de recubrimiento preparada según se consideró adecuado, con la luz pasando a través de la misma, de forma selectiva en una porción de espesor uniforme sin un agujero en un círculo con un diámetro de 3,5 cm, y se midió el espesor de la película en cinco puntos arbitrarios.

- 30 A continuación, se colocaron 3 g de cloruro cálcico (tamaño de partículas: de 850 a 2000 μm) en una copa de aluminio (diámetro: 30 mm), y la película de una capa de recubrimiento se cortó en un círculo y se colocó secuencialmente un anillo para la fijación de la película sobre la copa de aluminio. El anillo se fijó mediante la colocación de un peso en el anillo, y en este estado, se vertió cera de parafina fundida en el borde de la copa de aluminio. Después de que la cera de parafina se solidificara, se retiró el peso, y se midió la masa de toda la copa de aluminio para determinar la masa inicial. A continuación, la copa de aluminio se colocó en un baño termostato a 40°C y el 75% de HR. Se cogió la copa de aluminio cada 24 horas para medir la masa para calcular el coeficiente de transmisión de vapor de agua utilizando la ecuación 3, a continuación. En todas las pruebas para medir la transmisión de vapor de agua descritas a continuación, r = 1,5 cm; t = 24 horas; y C = 1 atm.

- 40 Transmisión de vapor de agua $P \text{ (g} \cdot \text{mm/cm}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm)} = W \times A/B \times t \times C$
Ecuación 3

W: Masa aumentada en 24 horas (g)

A: Valor promedio de espesor de la película en cinco puntos (mm)

B: área de transmisión $\pi r^2 \text{ (cm}^2\text{)}$

- 45 t: Tiempo transcurrido (h)

C: Presión atmosférica (atm)

(Ejemplo 1)

- 50 A 234,6 partes en masa de agua, se añadieron 6,9 partes en masa de PVA (EG-05; Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.), 505,3 partes en masa de una solución de bentonita al 3,2% (denominada en lo sucesivo como BT) y 3,2 partes en masa de monolaurato de sorbitán (denominado en lo sucesivo "Span 20"), y la mezcla resultante se agitó con un homogeneizador (modelo Polytron KR) para obtener un agente de recubrimiento (denominado en lo sucesivo como "agente de recubrimiento del ejemplo 1"). Como solución de BT al 3,2% se utilizó un filtrado obtenido añadiendo 32 partes en masa de BT (Kunipia-F; KUNIMINE INDUSTRIES Co., LTD, capacidad de intercambio catiónico: 115 meq/100 g) a 968 partes en masa de agua con agitación, agitando la mezcla resultante con el homogeneizador para una dispersión uniforme y, a continuación, filtrando por succión el resultante a través de un papel de filtro.

- 60 Se colocaron veinte gramos de comprimidos de montelukast sódico (comprimidos de Singulair 10 mg; Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.) y 280 g de comprimidos de placebo en una bandeja de recubrimiento (HI-COATER MINI; Freund Industrial Co., Ltd.), y el agente de recubrimiento del ejemplo 1 se aplicó a los comprimidos hasta que el espesor de la capa de recubrimiento alcanzó de 50 a 60 μm. Para los comprimidos de montelukast sódico recubiertos obtenidos, se calculó el aumento de la absorción de humedad y el tiempo de retardo de la desintegración después del almacenamiento durante 1 semana en condiciones de 40°C y una humedad relativa del 75%.

El agente de recubrimiento del ejemplo 1 se pulverizó sobre la parte posterior de una bandeja de equilibrio de polipropileno e inmediatamente se secó con aire caliente de un secador. Después de repetir estas operaciones varias veces, la bandeja de equilibrio se dejó reposar en un horno a 50°C y se secó durante la noche, y se separó una película de la bandeja de equilibrio para medir la transmisión de vapor de agua.

(Ejemplo 2)

A partir de un agente de recubrimiento obtenido mediante la adición de 14,0 partes en masa de PVA y 656,2 partes en masa de una solución de BT al 3,2% a 329,8 partes en masa de agua y agitando la mezcla resultante con un homogeneizador, se produjo una película de la misma manera que en ejemplo 1, y se midió la transmisión de vapor de agua.

(Ejemplo 3)

Mediante la utilización de un agente de recubrimiento obtenido mediante la adición de 20,0 partes en masa de PVA y 625,0 partes en masa de una solución de BT al 3,2% a 355,0 partes en masa de agua y agitando la mezcla resultante con un homogeneizador, se obtuvieron comprimidos recubiertos de montelukast sódico de la misma manera que en el ejemplo 1, y se calculó el aumento de la absorción de humedad después del almacenamiento durante 1 semana en condiciones de 40°C y una humedad relativa del 75%. Además, se produjo una película del agente de recubrimiento de la misma manera que en el Ejemplo 1, y se midió la transmisión de vapor de agua.

(Ejemplo 4)

Mediante la utilización de un agente de recubrimiento obtenido mediante la adición de 21,0 partes en masa de PVA y 437,5 partes en masa de una solución de BT al 3,2% a 541,5 partes en masa de agua y agitando la mezcla resultante con un homogeneizador, se obtuvieron comprimidos recubiertos de montelukast sódico de la misma manera que el ejemplo 1, y se calculó el aumento de la absorción de humedad después del almacenamiento durante 1 semana en condiciones de 40°C y una humedad relativa del 75%. Además, se produjo una película del agente de recubrimiento de la misma manera que en el ejemplo 1, y se midió la transmisión de vapor de agua.

(Ejemplo 5)

Mediante la utilización de un agente de recubrimiento obtenido mediante la adición de 32,0 partes en masa de PVA y 250,0 partes en masa de una solución de BT al 3,2% a 718,0 partes en masa de agua y agitando la mezcla resultante con un homogeneizador, se obtuvieron comprimidos recubiertos de montelukast sódico de la misma manera que en el ejemplo 1, y se calculó el aumento de la absorción de humedad después del almacenamiento durante 1 semana en condiciones de 40°C y una humedad relativa del 75%. Además, se produjo una película de la misma manera que en el ejemplo 1, y se midió la transmisión de vapor de agua.

(Ejemplo de referencia 6)

A 234,6 partes en masa de agua, se añadieron 6,9 partes en masa de PVA, 505,3 partes en masa de una solución de silicato de magnesio y aluminio al 3,2%, y 3,2 partes en masa de Span 20, y la mezcla resultante se agitó con un homogeneizador para preparar un agente de recubrimiento. Se produjo una película de la misma manera que en el ejemplo 1, y se midió la transmisión de vapor de agua. Como solución de silicato de magnesio y aluminio al 3,2% se utilizó un filtrado obtenido mediante la adición de 32 partes en masa de silicato de magnesio y aluminio (Veegum HV-; RT Vanderbilt Company, Inc.) a 968 partes en masa de agua agitada, agitando la mezcla resultante con el homogeneizador para una dispersión uniforme y, a continuación, filtrando por succión el resultante a través de un papel de filtro.

(Ejemplo comparativo 1)

Se calcularon el aumento de la absorción de humedad y el tiempo de retardo de la desintegración después de haber almacenado los comprimidos de montelukast sódico (comprimidos de Singulair 10 mg; Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.) durante 1 semana en condiciones de 40°C y una humedad relativa del 75%.

(Ejemplo Comparativo 2)

Mediante la utilización de un agente de recubrimiento obtenido mediante la adición de 7,0 partes en masa de PVA y 875,0 partes en masa de una solución de BT al 3,2% a 118,0 partes en masa de agua y agitando la mezcla resultante con un homogeneizador, se obtuvieron comprimidos recubiertos de montelukast sódico de la misma manera que en el ejemplo 1, y se calculó el aumento de la absorción de humedad después del almacenamiento durante 1 semana en condiciones de 40°C y una humedad relativa del 75%. Además se produjo una película del agente de recubrimiento obtenido de la misma manera que en el ejemplo 1, y se midió la transmisión de vapor de agua.

(Ejemplo Comparativo 3)

Mediante la utilización de un agente de recubrimiento obtenido mediante la adición de 36,0 partes en masa de PVA y 125,0 partes en masa de una solución de BT al 3,2% a 839,0 partes en masa de agua y agitando la mezcla resultante con un homogeneizador, se obtuvieron comprimidos recubiertos de montelukast sódico de la misma manera como en el ejemplo 1, y se calculó el aumento de la absorción de humedad después del almacenamiento durante 1 semana en condiciones de 40°C y una humedad relativa del 75%. Además, se produjo una película del agente de recubrimiento obtenido de la misma manera que en el ejemplo 1, y se midió la transmisión de vapor de agua.

(Ejemplo Comparativo 4)

A partir de un agente de recubrimiento obtenido mediante la adición de 3,0 partes en masa de PVA y 843,8 partes en masa de una solución de BT al 3,2% a 153,2 partes en masa de agua y agitando la mezcla resultante con un homogeneizador, se produjo una película de la misma manera que en ejemplo 1, y se midió la transmisión de vapor de agua.

En la tabla 1 se muestran la proporción de masa de PVA con respecto a BT con respecto al tercer componente comprendido en cada agente de recubrimiento de los ejemplos 1 a 6 y ejemplos comparativos 1 a 4, el aumento en la absorción de humedad calculado en los ejemplos 1, 3 a 5 y los ejemplos comparativos 1 a 3, y la transmisión de vapor de agua medida en los ejemplos 1 a 6 y los ejemplos comparativos 2 a 4.

[Tabla 1]

	PVA	Arcilla hinchable	Tercer componente	1 semana de almacenamiento Aumento en la absorción de humedad (% en masa)	Transmisión de vapor de agua de la película (g·mm/cm ² ·24 h·atm)
Ejemplo comparativo 1	-	-	-	3,9	-
Ejemplo comparativo 2	20	80	-	3,8	$1,4 \times 10^{-4}$
Ejemplo comparativo 3	90	10	-	3,3	$2,3 \times 10^{-4}$
Ejemplo comparativo 4	10	90	-	-	$6,2 \times 10^{-4}$
Ejemplo 1	26,4	61,6	12	1,1	$1,9 \times 10^{-5}$
Ejemplo 2	40	60	-	-	$3,4 \times 10^{-5}$
Ejemplo 3	50	50	-	1,4	$2,5 \times 10^{-5}$
Ejemplo 4	60	40	-	2,4	$3,2 \times 10^{-5}$
Ejemplo 5	80	20	-	2,9	$5,8 \times 10^{-5}$
Ejemplo de referencia 6	30	70	-	-	$9,1 \times 10^{-5}$

A partir de los resultados de la tabla 1, es evidente que cuando la relación de masa de PVA con respecto a la arcilla hinchable se encuentra en el intervalo de 8:2 a 3:7, el aumento en la absorción de humedad de los comprimidos de montelukast sódico es no superior al 3,0% en masa, y la transmisión de vapor de agua de la película es no superior a $1,0 \times 10^{-4}$; por lo tanto, la preparación sólida dotada de recubrimiento de la presente invención es muy estable a la humedad.

Además, el tiempo de retardo de la desintegración en el ejemplo comparativo 1 es de 30 minutos, mientras que el tiempo de retardo de la desintegración en el ejemplo 1 es de 4 minutos. También a partir de estos resultados, es evidente que el tiempo de retardo de la desintegración de la preparación sólida dotada de recubrimiento de la presente invención es significativamente corto, y el rendimiento de desintegración se puede mantener incluso si la preparación se ha almacenado bajo un ambiente de alta humedad.

(Medición de películas bajo el microscopio electrónico de transmisión)

Utilizando la técnica de haz de iones focalizado, se observó la sección longitudinal de cada película obtenida en los ejemplos 1 a 3 y los ejemplos comparativos 3 y 4 bajo un microscopio electrónico de transmisión. La micrografía del ejemplo 1, la micrografía del ejemplo 2, la micrografía del ejemplo 3, la micrografía del ejemplo comparativo 3, y la micrografía del ejemplo comparativo 4 se muestran en la figura 1, figura 2, figura 3, figura 4 y figura 5, respectivamente.

En las micrografías de las figuras 2 a 4, la BT se dispersó uniformemente como una estructura laminada en la película, pero en la figura 5, la BT formó poca o ninguna estructura laminada. También en la figura 6, las zonas en las que la BT no se orienta de forma plana se encuentran por todas partes. A partir de las observaciones anteriores, se supone que la dispersión uniforme de la estructura laminada de la BT contribuye significativamente a la transmisión de vapor de agua de la película y la estabilidad a la humedad de preparaciones sólidas, tales como los comprimidos de montelukast sódico.

(Ejemplo comparativo 5)

A partir de un agente de recubrimiento obtenido mediante la adición de 16,0 partes en masa de PVA y 4,0 partes en masa de BT a 480,0 partes en masa de agua y agitando la mezcla resultante con un agitador magnético durante 15 minutos, se produjo una película de la misma manera que en el ejemplo 1, y se midió la transmisión de vapor de agua.

(Ejemplo 7)

Mediante la utilización de un agente de recubrimiento obtenido mediante la adición de 6,9 partes en masa de PVA, 505,3 partes en masa de una solución de BT al 3,2%, 3,2 partes en masa de Span 20, y 3,94 partes en masa de maltitol a 343,5 partes en masa de agua y agitando la mezcla resultante con un homogeneizador, se obtuvieron comprimidos recubiertos de montelukast sódico de la misma manera que en el ejemplo 1, y se calculó el aumento de la absorción de humedad después del almacenamiento durante 1 semana en condiciones de 40°C y una humedad relativa del 75%. Además, se produjo una película de la misma manera que en el ejemplo 1, y se midió la transmisión de vapor de agua.

En la tabla 2 se muestran el aumento de la absorción de humedad y la transmisión de vapor de agua medido y calculado en los ejemplos 1 y 7 y el ejemplo comparativo 5.

[Tabla 2]

	Composición	Aumento de la absorción de humedad (% en masa)	Transmisión de vapor de agua de la película (g·mm/cm ² ·24 h·atm)
		1 semana de almacenamiento	
Ejemplo 1	PVA/BT/Span 20 = 26,4/61,6/12	1,1	$1,9 \times 10^{-5}$
Ejemplo 7	PVA/BT/Span 20/Maltitol = 23/53,6/10,4/13	2,8	$3,7 \times 10^{-5}$
Ejemplo comparativo 5	PVA/BT = 8/2	-	$2,7 \times 10^{-4}$

Los resultados de la tabla 2 muestran que, tanto en el caso en el que se añadió un surfactante no iónico al PVA y la BT (ejemplo 1) como el caso en el que se añadió además un alcohol de azúcar (ejemplo 7), el aumento en la absorción de humedad no era superior al 3% en masa, y la transmisión de vapor de agua de la película no era superior a $1,0 \times 10^{-4}$.

La comparación del ejemplo 5 y el ejemplo comparativo 5 mostró que la BT se añade preferentemente no en forma de polvo sino en un estado hinchado.

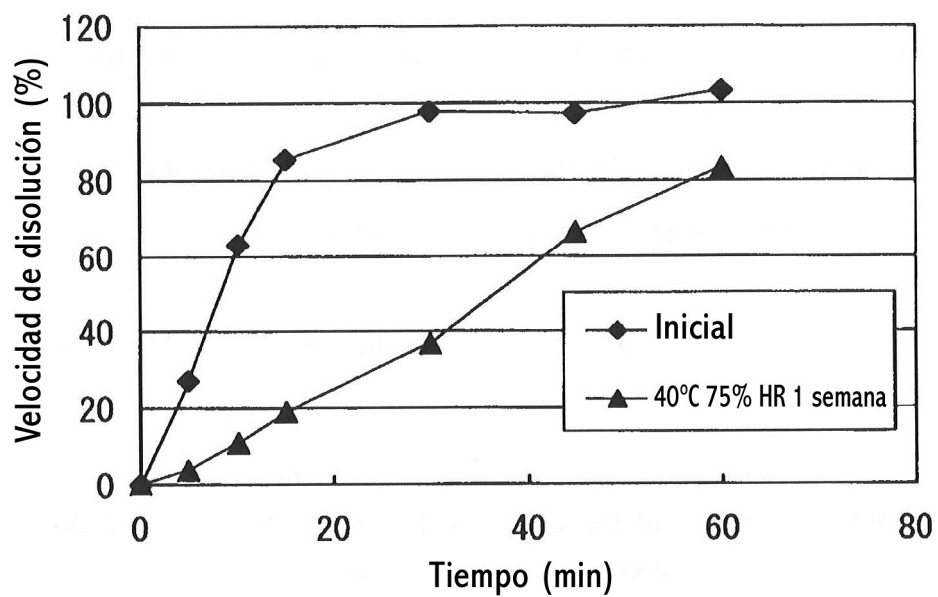
APLICABILIDAD INDUSTRIAL

La preparación sólida dotada de recubrimiento de la presente invención se puede utilizar convenientemente como producto farmacéutico aplicable a envases monodosis.

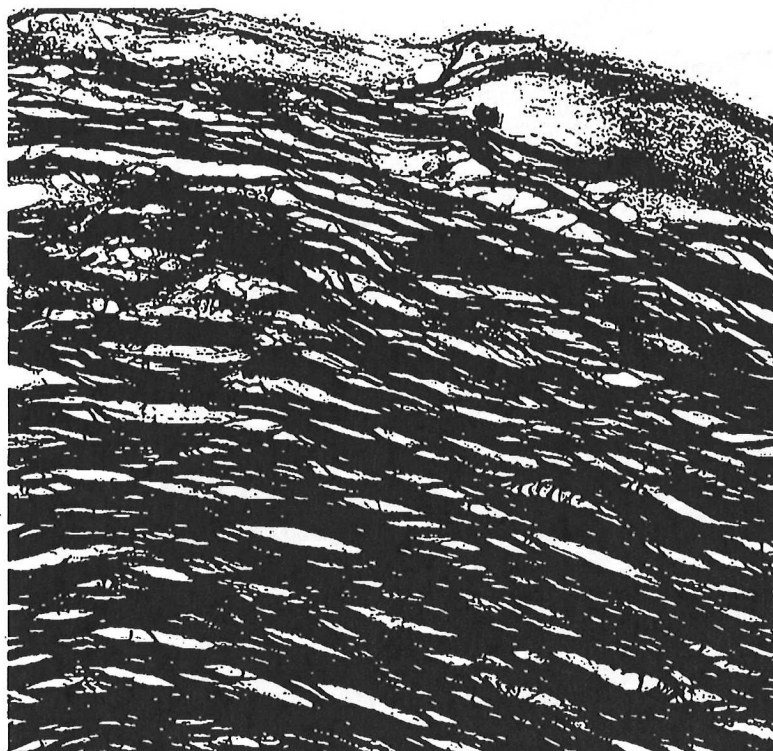
REIVINDICACIONES

- 5 1. Preparación sólida dotada de recubrimiento que contiene como ingrediente activo montelukast o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y que se recubre con una capa de recubrimiento que comprende alcohol polivinílico y bentonita,
en la que la relación de masa de dicho alcohol polivinílico con respecto a dicha bentonita en dicha capa de recubrimiento es de 8:2 a 3:7,
dicha bentonita se dispersa de forma uniforme en forma de una estructura laminada,
10 tiras de bentonita se dispersan en un patrón de malla y están orientadas en forma plana,
y
dicha capa de recubrimiento se forma con un agente de recubrimiento que contiene bentonita en un estado hinchado.
- 15 2. Preparación sólida dotada de recubrimiento, según la reivindicación 1, en la que el aumento en la absorción de humedad de la preparación sólida dotada de recubrimiento a 40°C y una humedad relativa del 75% no es superior al 3% en masa.

[Fig. 1]



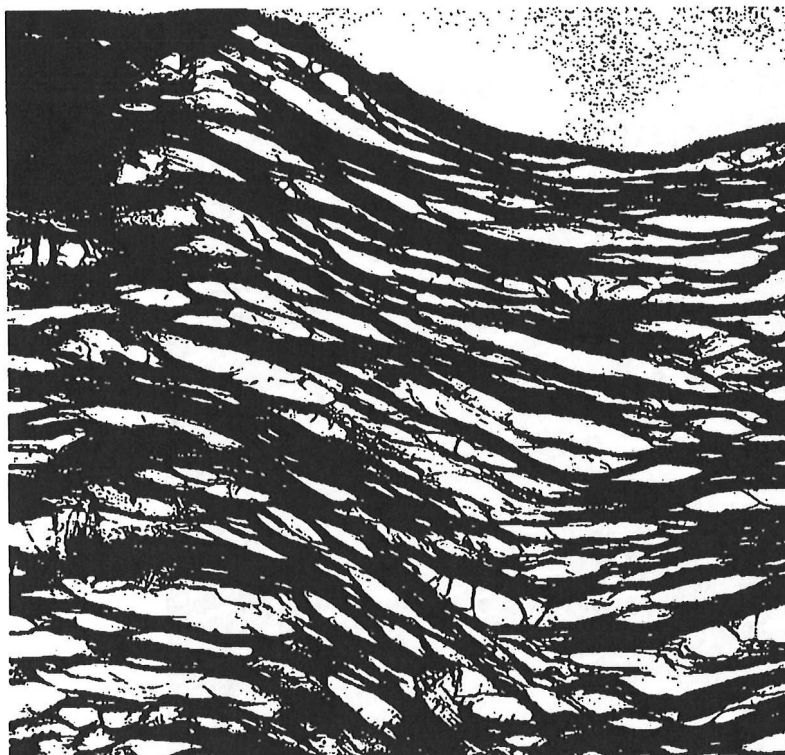
[Fig. 2]



S1.03.008k.tif
Ampliación de
impresión: 68000x @ 7.0 in

500 nm
HV=300kV
Ampliación
directa: 8000x

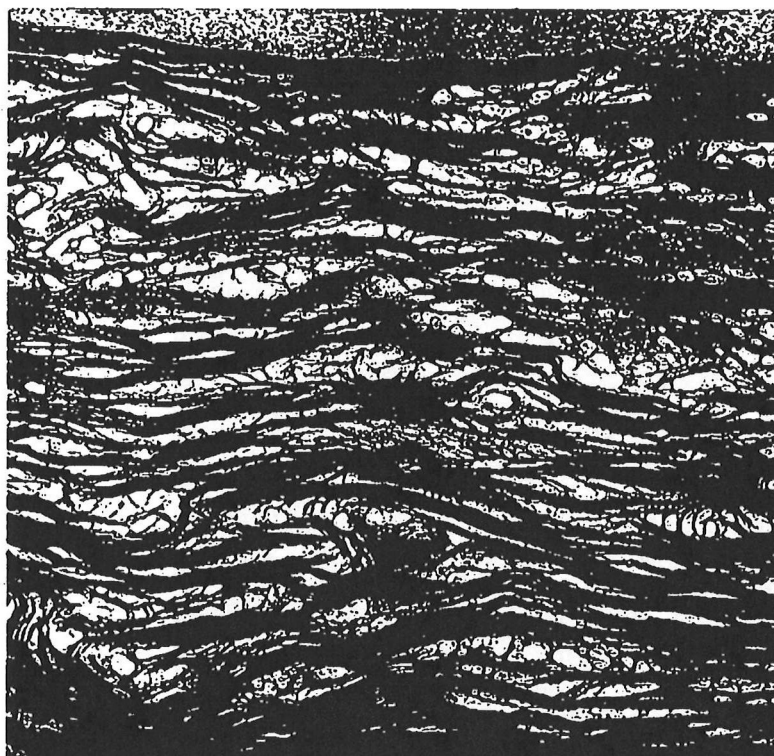
[Fig. 3]



S1.02.008k.1.tif
Ampliación de
Impresión: 68000x @ 7.0 ir

500 nm
HV=300kV
Ampliación
Directa: 8000x

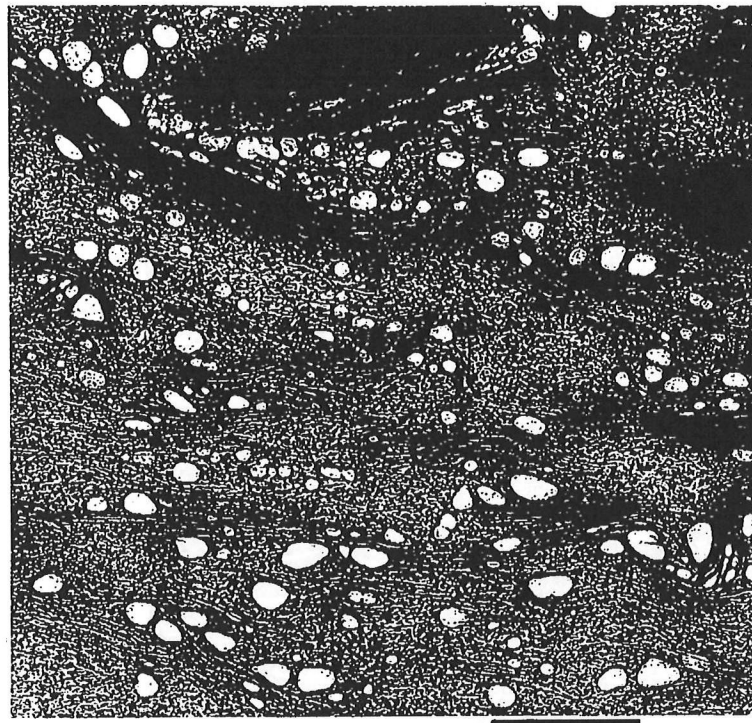
[Fig. 4]



S4.03.008k.tif
Ampliación de
Impresión: 68000x @ 7.0 in

500 nm
HV=300kV
Ampliación
Directa: 8000x

[Fig. 5]



S2.02.008k.1.tif
Ampliación de
Impresión: 68000x @ 7.0 in

500 nm
HV=300kV
Ampliación
Directa: 8000x

[Fig. 6]



S3.01.008k.tif
Ampliación de
Impresión: 68000x @ 7.0 in

500 nm
HV=300kV
Ampliación
Directa: 8000x