

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 761**

51 Int. Cl.:

A61K 9/36	(2006.01)	A61K 47/26	(2006.01)	A61K 9/20	(2006.01)
A61K 31/133	(2006.01)	A61K 47/32	(2006.01)		
A61K 31/18	(2006.01)	A61K 47/34	(2006.01)		
A61K 31/426	(2006.01)	A61P 1/04	(2006.01)		
A61K 31/4422	(2006.01)	A61P 3/10	(2006.01)		
A61K 31/4439	(2006.01)	A61P 13/08	(2006.01)		
A61K 31/4515	(2006.01)	A61P 17/04	(2006.01)		
A61K 31/5517	(2006.01)	A61P 25/20	(2006.01)		
A61K 47/02	(2006.01)	A61K 9/00	(2006.01)		
A61K 47/10	(2006.01)	A61K 9/28	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2010 E 10758612 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016 EP 2415466**

54 Título: **Comprimido recubierto que se disgrega por vía oral**

30 Prioridad:

30.03.2009 JP 2009081916

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

02.06.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TAKAKI, SUGURU;
OHTA, KOTOE y
HORIUCHI, YASUhide**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 572 761 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

Comprimido recubierto que se disgrega por vía oral

5 **SECTOR TÉCNICO**

La presente invención se refiere a un comprimido recubierto estable que se disgrega por vía oral. De manera más particular, la presente invención se refiere a un comprimido recubierto estable que se disgrega por vía oral que contiene un fármaco, en el que el comprimido está recubierto con una capa de recubrimiento que contiene una sustancia soluble en agua y una resina de alcohol polivinílico.

TÉCNICA ANTERIOR

El recubrimiento de comprimidos, que es un tratamiento para la formación de una sustancia de tipo película delgada sobre una superficie del comprimido, se lleva a cabo con el propósito de proporcionar varias funciones, dependiendo de la composición a recubrir, tales como una mejor apariencia, resistencia al agua, friabilidad mejorada, estabilidad a la luz y capacidad de distinción.

Actualmente los comprimidos que se disgregan por vía oral que se disgregan rápidamente en una cavidad oral se han desarrollado como una formulación fácil de tomar para pacientes con la función de tragar dañada debido a varias causas, tales como enfermedades, envejecimiento y la disminución de la producción de saliva. Los comprimidos que se disgregan por vía oral son formulaciones especiales que, en vista de la facilidad de toma para los pacientes, se requiere que tengan una velocidad de disgregación ampliamente elevada en comparación con la de los comprimidos generales y se busca una velocidad de disgregación elevada. Sin embargo, las propiedades de disgregación rápida y elevada dureza del comprimido son propiedades, en general, contradictorias y, por lo tanto, los comprimidos que se disgregan por vía oral causan virutas y roturas de los comprimidos cuando se dividen debido a su dureza insuficiente y alta friabilidad del comprimido, y se ha señalado que los comprimidos que se disgregan por vía oral presentan un problema en la manipulación en los sitios de dispensación. Además, los comprimidos están sujetos a la influencia de medios de almacenamiento, tales como la luz, temperatura y humedad, ya que se almacenan en forma no envasada en un divisor antes de dividirse de forma automática y se almacenan en forma envasada de manera simple después de dividirse, y existe el inconveniente de que los fármacos sensibles a estos medios externos son inaplicables. En este sentido, por ejemplo, en los casos en que se forma un comprimido con un fármaco inestable a la luz, el comprimido se estabiliza, en general, mediante el recubrimiento con una capa de recubrimiento al que se añade un agente de sombreado de la luz, pero en el caso de los comprimidos que se disgregan por vía oral, existe la preocupación de que la disgregación se retrase por la capa de recubrimiento, y la estabilización mediante recubrimiento con un agente de sombreado de la luz sobre el propio comprimido sea difícil.

Además, muchos de los comprimidos que se disgregan por vía oral causan una expansión del volumen bajo una humedad elevada porque los comprimidos que se disgregan por vía oral se disponen con propiedades de disgregación rápida mediante la adición de un excipiente higroscópico y un potente disgregador. Por lo tanto, a efectos de que el comprimido que se disgrega por vía oral sea un comprimido recubierto, se requieren no sólo propiedades de disgregación rápida, sino también la capacidad de extensión de la capa de recubrimiento, pero en la actualidad no existen composiciones recubiertas conocidas habitualmente con la capacidad de soportar la expansión de un comprimido manteniendo a la vez las propiedades de disgregación por vía oral.

Por otro lado, se sabe que habitualmente el alcohol polivinílico se utiliza como polímero de recubrimiento en los comprimidos generales. Existen divulgaciones que describen cómo evitar la aparición de grietas en una capa de recubrimiento durante el almacenamiento mediante el recubrimiento del comprimido expandible con alcohol polivinílico (por ejemplo, el documento de patente 1). Existen también divulgaciones que describen cómo evitar la aparición de grietas en una capa de recubrimiento durante el almacenamiento mediante el recubrimiento del comprimido expandible con alcohol polivinílico y añadiendo sacáridos y un reductor de la viscosidad (por ejemplo, el documento de patente 2). Además, existen divulgaciones que describen cómo reducir las grietas del comprimido mediante la disposición de una capa de recubrimiento de un polímero soluble en agua y sacáridos como capa intermedia de un comprimido recubierto de azúcar (por ejemplo, el documento de patente 3). Sin embargo, todas estas divulgaciones sólo dan a conocer que las películas de alcohol polivinílico muestran una extensión excelente y no dan a conocer que cuando el alcohol polivinílico recubre un comprimido que se disgrega por vía oral, el comprimido presenta una solubilidad rápida tan excelente que permite su toma fácil por la cavidad oral.

Por otro lado, otro ejemplo de formulación fácil de tomar para el propósito descrito anteriormente es una preparación de película para disgregarse por vía oral que se disgrega en la cavidad oral. Como preparación de película, se dan a conocer composiciones obtenidas mediante la adición de sacáridos a polímeros solubles en agua, tal como hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, el documento de patente 4), pero estas divulgaciones se centran principalmente en las propiedades de disgregación y no describen la extensión de la película. Por el contrario, la extensión de la película en la preparación de película, por ejemplo, provoca formas indeseables, tales como una película ablandada, y es esencialmente diferente de los requisitos para la capa de recubrimiento de un comprimido que se disgrega por vía oral.

Además, existen divulgaciones que describen procedimientos de formación de una capa de recubrimiento mediante la fusión de polvo soluble, tal como un polímero de punto de fusión bajo, a efectos de mejorar la dureza insuficiente del comprimido y la alta friabilidad de un comprimido que se disgrega por vía oral (por ejemplo, el documento de patente 5). Sin embargo, la técnica de fusión, mediante la cual es difícil formar una capa de recubrimiento de manera uniforme sobre todo el comprimido, es inadecuada como procedimiento de estabilización de la luz. Como preparación de dosificación para un fármaco absorbido a través de la mucosa oral, se dan a conocer preparaciones obtenidas mediante el recubrimiento de un núcleo que se disgrega por vía oral con una composición compuesta de goma gellan (por ejemplo, el documento de patente 6). Sin embargo, la extensión de la capa de recubrimiento no está descrita en absoluto.

Por otro lado, como procedimiento de estabilización del clorhidrato de nalfurafina, existen divulgaciones que describen preparaciones sólidas que contienen tiosulfato de sodio, sacáridos o alcoholes de azúcar, e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, dando a conocer también las divulgaciones que las preparaciones son comprimidos recubiertos (por ejemplo, el documento de patente 7 y el documento de patente 8). Sin embargo, sólo dan a conocer que las composiciones recubiertas generales pueden recubrirse y no describen en absoluto las propiedades de disgregación rápida excelentes necesarias para comprimidos que se disgregan por vía oral o el efecto de evitar grietas en la capa de recubrimiento durante el almacenamiento y, por lo tanto, la presente invención no puede deducirse fácilmente a partir de estas divulgaciones.

DOCUMENTOS DE LA TÉCNICA ANTERIOR

Documentos de patente

[Documento de patente 1] JP 2007-091620 A
 [Documento de patente 2] JP 54-28812 A
 [Documento de patente 3] JP 2000-169365 A
 [Documento de patente 4] JP 11-116469 A
 [Documento de patente 5] JP 2005-524654 W
 [Documento de patente 6] JP 2005-519924 W
 [Documento de patente 7] WO 2008/133330
 [Documento de patente 8] WO 99/02158

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCIÓN

PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCIÓN

Un objetivo de la presente invención es dar a conocer un comprimido recubierto estable que se disgrega por vía oral que no presenta grietas en la capa de recubrimiento, incluso cuando el comprimido que se disgrega por vía oral se ha hinchado por absorción de humedad bajo una humedad elevada, a la vez que se aseguran propiedades de disgregación rápida en la cavidad oral. También es un objetivo de la presente invención, en el caso de un comprimido que se disgrega por vía oral que contiene un fármaco inestable a la luz, suprimir la degradación del fármaco mediante la mezcla de un agente de sombreado de la luz en la capa de recubrimiento.

MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

El recubrimiento del comprimido se lleva a cabo con el propósito, por ejemplo, de mejorar la apariencia, proporcionar resistencia al agua, mejorar la friabilidad, la estabilización de la luz y proporcionar capacidad de distinción. Sin embargo, los comprimidos que se disgregan por vía oral se expanden, en general, mediante la absorción de humedad, en particular bajo una humedad elevada, por su naturaleza de poseer propiedades de disgregación rápida y, por lo tanto, resulta evidente que se producen grietas en la capa de recubrimiento durante el almacenamiento cuando se utiliza un polímero de recubrimiento, tal como la hidroxipropilmetilcelulosa ampliamente utilizada. También resulta evidente que mediante el recubrimiento de los comprimidos, la disgregación de la capa de recubrimiento se vuelve limitante de la velocidad, dificultando el mantenimiento de las propiedades de disgregación rápida.

De este modo, los presentes inventores estudiaron en profundidad a efectos de desarrollar un comprimido recubierto estable que se disgrega por vía oral que posee propiedades de disgregación rápida y que, además, no presenta grietas, incluso bajo una humedad elevada y, por lo tanto, descubrieron que se puede obtener un comprimido recubierto estable que se disgrega por vía oral que posee propiedades de disgregación rápida y que, además, no presenta grietas, incluso bajo una humedad elevada, sólo cuando se utiliza la combinación de resina de alcohol polivinílico, entre polímeros utilizados para el recubrimiento del comprimido, y una sustancia soluble en agua (en lo sucesivo también referida, para abreviar, como la sustancia soluble en agua de la presente invención). Los presentes inventores también descubrieron que en el caso de un comprimido que contiene un fármaco inestable a la luz, la degradación del fármaco se suprime mediante la mezcla de un agente de sombreado de la luz en la capa de recubrimiento, completando de este modo la presente invención.

De este modo, la presente invención se refiere a la invención tal como se describe a continuación.

5 [1] Un comprimido recubierto estable que se disgrega por vía oral que contiene un fármaco, en el que el comprimido está recubierto con una capa de recubrimiento que contiene una sustancia soluble en agua y una resina de alcohol polivinílico.

10 [3] La sustancia soluble en agua es, como mínimo, una entre maltosa, maltitol, sorbitol, xilitol, fructosa, glucosa, lactitol, isomaltosa, lactosa, eritritol, manitol, trehalosa y sacarosa.

[4] La resina de alcohol polivinílico en la capa de recubrimiento tiene un contenido del 10 al 60% en peso en base al peso de la capa de recubrimiento.

15 [5] El comprimido recubierto estable que se disgrega por vía oral, según el punto [1], se caracteriza por el hecho de que la proporción en peso de la resina de alcohol polivinílico en la capa de recubrimiento con respecto a dicha sustancia soluble en agua es de 1:0,1 a 1:9.

20 [6] El comprimido recubierto estable que se disgrega por vía oral, según el punto [1], se caracteriza por el hecho de que la capa de recubrimiento se disgrega en la cavidad oral en menos de 18 segundos y el comprimido recubierto que se disgrega por vía oral se disgrega en la cavidad oral en menos de 60 segundos.

[7] El comprimido recubierto estable que se disgrega por vía oral, según el punto [1], puede caracterizarse por el hecho de que la capa de recubrimiento contiene un agente de sombreado de la luz.

25 [8] El comprimido recubierto estable que se disgrega por vía oral, según el punto [7], en el que el agente de sombreado de la luz puede ser, como mínimo, uno entre óxido de titanio, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, óxido de hierro negro, talco y caolín.

30 [9] El comprimido recubierto estable que se disgrega por vía oral, según el punto [7], puede caracterizarse por el hecho de que el agente de sombreado de la luz en el capa de recubrimiento tiene un contenido del 0,1 al 40% en peso en base al peso de la capa de recubrimiento.

35 [10] El comprimido recubierto estable que se disgrega por vía oral, según el punto [1], en el que el fármaco es, como mínimo, uno entre nalfurafina, amlodipina, donepezil, ebastina, selegilina, famotidina, irsogladina, brotizolam, olanzapina, lansoprazol, bepotastina, ramosetrón, tamsulosina, naftopidil, polaprezinc, voglibose, rizatriptán, midodrina, risperidona, ondansetrón, loratadina, montelukast, sulfonato de azuleno, etizolam, enalapril, captopril, glibenclamida, acetato de clormadinona, doxazosina, triazolam, domperidona, ketotifeno, bromperidol, pravastatina, simvastatina, loperamida, lisinopril, rilmazafona, carbonato cálcico precipitado, óxido de magnesio, mecobalamina, alfalcidol, bromocriptina y pramipexol, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 EFECTOS DE LA INVENCIÓN

45 La presente invención da a conocer un comprimido recubierto que se disgrega por vía oral, del cual se mejoran la dureza insuficiente del comprimido, la alta friabilidad, o la degradación por factores medioambientales externos, tales como la luz. Más en particular, la presente invención da a conocer un comprimido recubierto estable que se disgrega por vía oral que no presenta grietas en la capa de recubrimiento, incluso cuando el comprimido que se disgrega por vía oral se ha hinchado por absorción de humedad bajo una humedad elevada, a la vez que se aseguran propiedades de disgregación rápida en la cavidad oral. En el caso de un comprimido que se disgrega por vía oral que contiene un fármaco inestable a la luz, se puede suprimir la degradación mediante la mezcla de un agente de sombreado de la luz en la capa de recubrimiento. Estos efectos permiten envases de una sola dosis del comprimido que se disgrega por vía oral que, hasta el momento, no se podía envasar en un envase de una sola dosis, lo que, a su vez, mejora la complacencia de los pacientes con el fármaco y aumenta los efectos terapéuticos.

55 MODO ÓPTIMO DE REALIZACIÓN DE LA INVENCIÓN

A continuación, se describirá el comprimido recubierto que se disgrega por vía oral de la presente invención.

60 La resina de alcohol polivinílico utilizada en la presente invención se refiere a alcohol polivinílico (PVA) y derivados o copolímeros del mismo y, en general, puede estar disponible comercialmente. Entre los ejemplos específicos de productos comerciales de alcohol polivinílico se incluyen, por ejemplo, Gohsenol (marca registrada) EG05, EG25, EG30 y EG40 producidos por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.; alcoholes polivinílicos 4-88, 5-88, 8-88, 26-88, y 40-88 producidos por Merck; y PVA-102, 103, 105, 110, 117, 120, 124, HC, 203, 205, 210, 217, 220, 224, 235, L-8, L-9, L-9-78, L-10 y PVA-505 producidos por Kuraray Co., Ltd. Entre los ejemplos específicos de productos comerciales de los copolímeros de alcohol polivinílico se incluyen, por ejemplo, copolímero de injerto de alcohol polivinílico y polietilenglicol, Kollicoat (marca registrada) IR, producido por BASF. Entre los ejemplos específicos de productos comerciales de los derivados de alcohol polivinílico se incluyen, por ejemplo, copolímeros de alcohol

polivinílico, POVACOAT (marca registrada) de tipo F, tipo R y tipo L producidos por Daido Chemical Corporation. También se puede utilizar un polímero obtenido mediante la introducción de un grupo o grupos de alcohol polihídrico, tales como glicerina, en la cadena lateral de alcohol polivinílico para reducir la interacción intramolecular del alcohol polivinílico, así como para mejorar una propiedad, tal como la solubilidad o la extensibilidad de la película formada utilizando el polímero. Se pueden utilizar uno o más de estos ejemplos combinados.

La sustancia soluble en agua de la presente invención que se disuelve en una cantidad de 1 g o más en menos de 10 ml de agua a 20°C se refiere a una sustancia soluble en agua que presenta, cuando se agita de manera vigorosa durante 30 segundos a intervalos de cinco minutos a $20 \pm 5^\circ\text{C}$, según la descripción sobre solubilidad en la farmacopea japonesa 15ª edición, General Notices ("Noticias generales"), página A-13, una solubilidad tan rápida que menos de 10 ml de agua son suficientes para disolver 1 g de la sustancia en menos de 30 minutos. La tabla 1 muestra la lista de los términos que representan la solubilidad descrita en la farmacopea japonesa, 15ª edición, General Notices ("Noticias generales"), página A-13. Las sustancias clasificadas como "muy soluble" o "fácilmente soluble" en la tabla 1 se utilizan de manera adecuada.

[Tabla 1]

Términos	Cantidad de disolvente requerida para disolver 1 g o 1 ml de soluto
Muy soluble	Menos de 1 ml
Fácilmente soluble	No menos a 1 ml e inferior a 10 ml
Soluble	No menos a 10 ml e inferior a 30 ml
Poco soluble	No menos a 30 ml e inferior a 100 ml
Ligeramente soluble	No menos a 100 ml e inferior a 1000 ml
Muy ligeramente soluble	No menos a 1000 ml e inferior a 10000 ml
Prácticamente insoluble	No menos a 1000 ml

La sustancia soluble en agua que tiene un grupo o grupos hidroxilo en su molécula y tiene un peso molecular no más a 200 por unidad de grupo hidroxilo significa que el valor obtenido dividiendo el peso molecular por el número de grupos hidroxilo en la molécula no es superior a 200. Cuando el valor es superior a 200, no se pueden esperar interacciones suficientes con una resina de alcohol polivinílico, de manera que no se puede aportar extensibilidad a la capa de recubrimiento.

La sustancia soluble en agua de la presente invención es, como mínimo, una entre maltosa, maltitol, sorbitol, xilitol, fructosa, glucosa, lactitol, isomaltosa, lactosa, eritritol, manitol, trehalosa y sacarosa. En base a la baja higroscopicidad, maltosa, maltitol, lactitol, lactosa, eritritol, manitol, trehalosa e isomaltosa son preferentes; lactosa, manitol, maltitol y lactitol son más preferentes. Se pueden utilizar uno o más de estos ejemplos específicos combinados.

El contenido de resina de alcohol polivinílico en la capa de recubrimiento de la presente invención es del 10 al 60% en peso, y, de manera más preferente, del 10 al 40% en peso, en base al peso de la capa de recubrimiento. Cuando el contenido de resina de alcohol polivinílico es inferior al 5% en peso en base al peso de la capa de recubrimiento, se pierde la capacidad de formación de la película de alcohol polivinílico, lo que da lugar a comprimidos que se adhieren entre sí durante la producción y se producen grietas en la capa de recubrimiento bajo una humedad elevada.

La proporción en peso de la resina de alcohol polivinílico con respecto a la sustancia soluble en agua de la presente invención en la capa de recubrimiento de la presente invención es de 1:0,1 a 1:9, de manera más preferente, de 1:0,2 a 1:6 y, de manera aún más preferente, de 1:0,4 a 1:4.

El comprimido recubierto estable que se disgrega por vía oral de la presente invención significa que no es probable que se produzcan grietas en la capa de recubrimiento, incluso cuando el comprimido que se disgrega por vía oral se ha hinchado por absorción de humedad bajo una humedad elevada. La improbabilidad de aparición de grietas en la capa de recubrimiento se puede evaluar dejando en reposo el comprimido recubierto que se disgrega por vía oral a 40°C bajo una atmósfera con una HR (humedad relativa) del 75% durante 24 horas y comprobando la apariencia de la capa de recubrimiento. La tasa de extensión de dicha capa de recubrimiento puede ser del 1% o más, de manera preferente del 2% o más y, de manera más preferente, del 4% o más. La tasa de extensión de la capa de recubrimiento se puede determinar mediante la medición de una película de 10 mm de anchura y aproximadamente 0,075 mm de grosor con un medidor de tracción (Tensilon) a 25°C bajo una atmósfera con una HR del 60% a una velocidad de tracción de 100 mm/min, obteniéndose la película por fusión de una solución o suspensión que tiene un contenido de sólidos de la composición recubierta de aproximadamente el 30% en peso sobre una superficie de vidrio utilizando un aplicador (aplicador Baker tipo YBA, 0-1 mm) a 0,5 mm, y secado.

La capa de recubrimiento de la presente invención puede contener, de manera opcional, un agente de sombreado de la luz, además de los componentes mencionados anteriormente. Entre los ejemplos del agente de sombreado de la luz se incluyen, por ejemplo, óxido de titanio, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, óxido de hierro negro, talco y

caolín; de manera preferente, la adición de óxido de titanio, óxido férrico rojo y óxido férrico amarillo produce un efecto de sombreado de la luz suficiente. Se pueden utilizar uno o más de estos ejemplos específicos combinados. Estos agentes de sombreado de la luz, cuando se mezclan en grandes cantidades, provocan la pérdida de extensibilidad de película y, cuando se mezclan en cantidades demasiado pequeñas, no producen un efecto de adición suficiente; por lo tanto, el contenido del agente de sombreado de la luz puede ser del 0,1 al 40% en peso, de manera preferente, del 1 al 35% en peso y, de manera más preferente, del 5 al 30% en peso, en base al peso de la capa de recubrimiento.

Además de los componentes mencionados anteriormente, se pueden añadir, de manera opcional, aditivos farmacéuticamente aceptables a la capa de recubrimiento de la presente invención, siempre que los efectos de la presente invención no se vean afectados. Entre los ejemplos de dichos aditivos se incluyen, por ejemplo, excipientes, disgregantes, aglutinantes, correctores, agentes aromatizantes, agentes colorantes o lubricantes. Entre los ejemplos de excipientes se incluyen, por ejemplo, almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata, celulosa microcristalina y ácido silícico anhidro ligero. Entre los ejemplos de disgregantes se incluyen, por ejemplo, almidón parcialmente pregelatinizado, carmelosa cálcica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica y carboximetil almidón sódico. Entre los ejemplos de aglutinantes se incluyen, por ejemplo, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, acacia en polvo, gelatina, pululano, carmelosa sódica, etil celulosa y copolímero de metacrilato de aminoalquilo. Entre los ejemplos de correctores se incluyen, por ejemplo, aspartamo, sucralosa, sacarina sódica, glicirricina dipotásica, stevia, taumatina y ácido cítrico. Entre los ejemplos de agentes aromatizantes se incluyen, por ejemplo, mentol, menta, limón, lima limón, naranja, aceite de menta y varios aromas. Entre los ejemplos de agentes colorantes se incluyen, por ejemplo, colorante de alquitrán, extracto de cúrcuma, caramelo, solución de caroteno, beta-caroteno, clorofila de cobre y riboflavina. Entre los ejemplos de lubricantes se incluyen, por ejemplo, surfactantes, tales como polietilenglicol, parafina líquida, silicona y éster de ácido graso de cadena larga, y ceras, tales como cera de abeja, cera de carnauba y parafina. Estos aditivos son sólo ilustrativos y no son, en absoluto, restrictivos. Dichos aditivos se pueden añadir a la superficie interna y externa de la capa de recubrimiento de la presente invención.

En la operación de recubrimiento del comprimido recubierto estable que se disgrega por vía oral de la presente invención, se pueden utilizar procedimientos de recubrimiento en seco o procedimientos de recubrimiento en húmedo. Entre los ejemplos de procedimientos de recubrimiento en seco se incluyen, por ejemplo, el procedimiento de recubrimiento que utiliza una capa de recubrimiento como intermedio cuando se forman los comprimidos, tal como se ha descrito en el documento JP 2005-529645 W. Entre los ejemplos de procedimientos de recubrimiento en húmedo se incluyen el procedimiento de recubrimiento mediante pulverización de una solución de recubrimiento sobre la superficie del comprimido y secado. La solución de recubrimiento se prepara mediante la disolución o suspensión de una composición de capa de recubrimiento que contiene la sustancia soluble en agua de la presente invención y una resina de alcohol polivinílico en agua o en disolventes, tales como etanol y metanol. Estos disolventes se pueden utilizar solos o combinados. En el proceso de recubrimiento de la superficie del comprimido que se disgrega por vía oral, se utilizan aparatos de uso habitual; se puede utilizar, por ejemplo, un aparato de recubrimiento en bandeja ("pan coating"). Aunque las condiciones de funcionamiento no son restrictivas, en el caso de un comprimido que se disgrega por vía oral con alta friabilidad, se puede formar una capa de recubrimiento de manera uniforme incluso en el borde del comprimido mediante la fijación de la rotación de la bandeja a una velocidad por debajo de la normal. Dependiendo de la forma y el tamaño de las preparaciones, el grosor de la capa de recubrimiento que se forma, en vista de las propiedades de disgregación rápida, puede ser de 200 μm o menos, de manera preferente, de 100 μm o menos y, de manera más preferente, de 50 μm o menos.

Para el tiempo de disgregación por vía oral de un comprimido que se disgrega por vía oral, se pueden obtener valores objetivos mediante la medición del tiempo hasta que el comprimido ha sido disgregado completamente por la saliva sin agua o es masticado en la cavidad oral de un hombre u hombres adultos sanos y una mujer o mujeres adultas sanas y el promedio de las mediciones de tres o más sujetos. "El comprimido ha sido disgregado completamente" significa el punto en el que los sujetos ya no sienten una sensación de cuerpo extraño en la cavidad oral. Los comprimidos que se disgregan por vía oral se diseñan, en general, para disgregarse en menos de 60 segundos sin agua en la cavidad oral, tal como se ha descrito en Patricia Van Arnum, "Advancing ODT Technology", "Pharmaceutical Technology", volumen 3, N^o 10, págs. 66-76, 2007 (publicado el 2 de octubre de 2007). Por lo tanto, el tiempo de disgregación por vía oral de un comprimido recubierto que se disgrega por vía oral puede ser inferior a 60 segundos, de manera preferente, inferior a 50 segundos y, de manera más preferente, inferior a 40 segundos.

El tiempo de disgregación de una capa de recubrimiento se puede determinar mediante, en primer lugar, la medición del tiempo de disgregación por vía oral de un comprimido recubierto que se disgrega por vía oral, la medición por separado del tiempo de disgregación por vía oral de la parte del núcleo interno obtenido mediante el corte de la capa de recubrimiento del comprimido recubierto que se disgrega por vía oral y, a continuación, la resta del tiempo de disgregación de la parte del núcleo interno al tiempo de disgregación del comprimido recubierto que se disgrega por vía oral. Dado que el tiempo de disgregación por vía oral de los comprimidos que se disgregan por vía oral disponibles comercialmente es de aproximadamente 10 segundos a 42 segundos, tal como se ha descrito en Okimoto, "The Pharmaceutical Monthly", Jiho Inc., volumen 50 N^o 11, págs. 47-55 (publicado el 1 de octubre de 2008), a efectos de que el tiempo de disgregación por vía oral de un comprimido recubierto que se disgrega por vía

oral sea inferior a 60 segundos, el tiempo de disgregación por vía oral de una capa de recubrimiento puede ser inferior a 18 segundos, de manera preferente, inferior a 15 segundos y, de manera más preferente, inferior a 12 segundos. El comprimido recubierto que se disgrega por vía oral de la presente invención no se limita a ser tomado sin agua, y puede tomarse con agua.

El núcleo interno en la presente invención, es decir, el comprimido que se disgrega por vía oral no está limitado de manera particular con respecto a su procedimiento de preparación y composición, siempre que el tiempo de disgregación en la cavidad oral sea de aproximadamente 1 a 42 segundos. Por ejemplo, se pueden utilizar los que se preparan mediante procedimientos convencionales en la técnica de preparación, tales como el procedimiento directo de formación de comprimidos, el procedimiento indirecto de formación de comprimidos y el procedimiento de moldeo. Entre los ejemplos de dichos procedimientos de preparación se incluyen, por ejemplo, el procedimiento de preparación para obtener comprimidos porosos mediante la compresión de partículas húmedas, el procedimiento de preparación que utiliza propiedades fisicoquímicas, tales como la cristalización de sacáridos, el procedimiento de preparación que utiliza una técnica de liofilización, el procedimiento de preparación que utiliza un disgregador, tal como crosprovidona, y el procedimiento de preparación que utiliza un procedimiento externo con lubricante.

El fármaco del comprimido recubierto estable que se disgrega por vía oral en la presente invención no está limitado de manera particular, y no está restringido siempre que sea un fármaco que tenga actividad farmacológica. Por ejemplo, el fármaco puede contener como fármaco, como mínimo, uno entre nalfurafina, amlodipina, donepezil, ebastina, selegilina, famotidina, irsogladina, brotizolam, olanzapina, lansoprazol, bepotastina, ramosetrón, tamsulosina, naftopidil, polaprezinc, voglibose, rizatriptán, midodrina, risperidona, ondansetrón, loratadina, montelukast, sulfonato de azuleno, etizolam, enalapril, captopril, glibenclamida, acetato de clormadinona, doxazosina, triazolam, domperidona, ketotifeno, bromperidol, pravastatina, simvastatina, loperamida, lisinopril, rilmazafona, carbonato cálcico precipitado, óxido de magnesio, mecobalamina, alfacalcidol, bromocriptina y pramipexol, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Entre éstos, cuando, como mínimo, uno entre nalfurafina, amlodipina, ebastina, selegilina, brotizolam, ramosetrón, midodrina, montelukast, sulfonato de azuleno, etizolam, bromperidol, mecobalamina, alfacalcidol, bromocriptina y pramipexol, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, está contenido como fármaco, es preferente añadir un agente de sombreado de la luz a la capa de recubrimiento de la presente invención, ya que son inestables a la luz.

Un ejemplo del procedimiento de producción de un comprimido que se disgrega por vía oral que contiene nalfurafina o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo es aquel en el que el comprimido que se disgrega por vía oral se puede preparar mediante la granulación de manitol en polvo (tal como PEARLITOL (marca registrada) 50C producido por Roquette Japan K.K.) y crosprovidona (tal como Kollidon CL producido por BASF), la mezcla de los gránulos resultantes con los otros gránulos granulados obtenidos mediante la granulación de manitol granular (tal como PEARLITOL (marca registrada) 300DC producido por Roquette Japan K.K.) y nalfurafina o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y la formación del comprimido con la mezcla resultante. Fijando la proporción de mezcla del manitol en polvo con respecto al manitol granular a una proporción de aproximadamente 1:9 a 1:1 en proporción en peso, el comprimido que se disgrega por vía oral puede tener excelentes propiedades de capacidad de formación de comprimidos y disgregación. Además, se puede mezclar un agente estabilizador para asegurar la estabilidad de la nalfurafina o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación; por ejemplo, se puede mezclar tiosulfato de sodio. Los gránulos granulados de nalfurafina o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y el manitol granulado pueden producirse mediante el procedimiento de granulación en húmedo, que comprende las etapas de disolver o suspender, por ejemplo, nalfurafina o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y tiosulfato de sodio juntos en agua o en un disolvente farmacéuticamente aceptable, y añadir la mezcla resultante al manitol granulado. En la granulación en húmedo, se utilizan aparatos de uso habitual; se pueden utilizar, por ejemplo, un granulador de lecho fluidizado, un granulador de lecho fluidizado giratorio, un granulador de agitación, un granulador de extrusión cilíndrico y un granulador de extrusión en húmedo. En la etapa de formación de comprimidos, se utilizan aparatos de uso habitual; se pueden utilizar, por ejemplo, una máquina para la formación de comprimidos con un solo punzón y una máquina de formación de comprimidos rotatoria. La presión de moldeo en la formación de comprimidos se puede fijar, de manera que el comprimido tenga una dureza suficiente que no representa un problema en la operación de recubrimiento. Aunque la forma del comprimido tampoco está limitada de manera particular, un comprimido WR tiende a tener una mejor friabilidad.

EJEMPLOS

La presente invención se describirá a continuación mediante ejemplos para aclarar sus excelentes efectos, aunque la presente invención no se limita a los mismos.

Ejemplo de referencia 1

Se pesó manitol (PEARLITOL 300DC, Roquette Japan K.K.) en una cantidad de 96,745 partes en peso (en lo sucesivo abreviado como "partes" y lo mismo se aplicará en lo sucesivo a no ser que se indique lo contrario), se tamizó a través de una malla con aberturas de 1 mm, y se cargó en un granulador de lecho fluidizado (FLO-5, Freund Industrial Co., Ltd.). A continuación, sobre estos gránulos, se pulverizó la solución de pulverización obtenida

mediante la disolución de 0,005 partes de clorhidrato de nalfurafina y 0,1 partes de hidrato de tiosulfato de sodio en agua destilada para producir gránulos granulados. A continuación, se pesó manitol (PEARLITOL 50C, Roquette Japan K.K.) en una cantidad de 25,87 partes, se tamizó a través de una malla con aberturas de 1 mm, y se cargó en un granulador de agitación (NMG-3L, NARA MACHINERY CO., LTD.) junto con 6,5 partes de crospovidona (Kollidon CL, BASF). Posteriormente, la mezcla resultante se granuló mientras se añadía a la misma agua destilada en la que se dispersaron 0,13 partes de óxido férrico rojo (Kishi Kasei) para producir material granulado. Los gránulos granulados producidos con el granulador de lecho fluidizado y los gránulos granulados producidos con el granulador de agitación se trataron de forma individual utilizando Comil para obtener gránulos de un determinado tamaño. A 129,35 partes de los gránulos de un determinado tamaño, se añadieron 0,65 partes de estearato de magnesio (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) y se mezclaron durante cinco minutos. Los gránulos obtenidos se conformaron en forma de comprimidos WR de 130 mg utilizando una máquina de formación de comprimidos (Correct19, KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.).

Ejemplo 1

Se disolvieron diez partes de PVA (alcohol polivinílico 4-88, Merck) y 90 partes de maltitol (MALTISOR BP200, Roquette Japan K.K.) en agua destilada para preparar una solución de recubrimiento que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso. En una máquina de recubrimiento de película (DRC-200, Powrex Corporation), se cargaron 200 g de los comprimidos que se disgregan por vía oral preparados en el ejemplo de referencia 1 y se pulverizó sobre los mismos la solución de recubrimiento para proporcionar 131,95 mg de comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral que tienen 1,95 mg de capas de recubrimiento por 130 mg de comprimidos.

Ejemplo 2, no perteneciente a la invención

El recubrimiento se llevó a cabo de la misma manera, excepto que se utilizó una solución acuosa que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso compuesto por 60 partes de una resina de alcohol polivinílico, POVACOAT (TIPO F, Daido Chemical Corporation), 5 partes de glicerina (glicerina concentrada de la farmacopea japonesa "Japanese Pharmacopeia concentrated glycerin", Asahi Denka Kogyo K.K.) y 35 partes de lactosa (Pharmtose 200M, DMV), en lugar de la solución de recubrimiento del ejemplo 1 para proporcionar 133,9 mg de comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral con 3,9 mg de capas de recubrimiento por 130 mg de comprimidos.

Ejemplo 3, no perteneciente a la invención

El recubrimiento se llevó a cabo de la misma manera, excepto que se utilizó una dispersión acuosa que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso compuesto por 60 partes de PVA, 6 partes de glicerina, y 34 partes de crospovidona (Kollidon CLSF, BASF), en lugar de la solución de recubrimiento del ejemplo 1 para proporcionar 133,9 mg de comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral con 3,9 mg de capas de recubrimiento por 130 mg de comprimidos.

Ejemplo comparativo 1

El recubrimiento se llevó a cabo de la misma manera, excepto que se utilizó una solución acuosa que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso compuesto por 60 partes de PVA y 40 partes de PEG6000 (NOF CORPORATION), en lugar de la solución de recubrimiento del ejemplo 1 para proporcionar 133,9 mg de comprimidos recubiertos con 3,9 mg de capas de recubrimiento por 130 mg de comprimidos.

Ejemplo comparativo 2

El recubrimiento se llevó a cabo de la misma manera, excepto que se utilizó una solución acuosa que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso compuesto por 60 partes de PVA y 40 partes de lauril sulfato de sodio (Nikko Chemicals Co., Ltd.), en lugar de la solución de recubrimiento del ejemplo 1 para proporcionar 133,9 mg de comprimidos recubiertos con 3,9 mg de capas de recubrimiento por 130 mg de comprimidos.

Ejemplo comparativo 3

El recubrimiento se llevó a cabo de la misma manera, excepto que se utilizó una dispersión acuosa que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso compuesto por 60 partes de PVA y 40 partes de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC) (LH-31, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), en lugar de la solución de recubrimiento del ejemplo 1 para proporcionar 133,9 mg de comprimidos recubiertos con 3,9 mg de capas de recubrimiento por 130 mg de comprimidos.

Ejemplo comparativo 4

El recubrimiento se llevó a cabo de la misma manera, excepto que se utilizó una dispersión acuosa que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso compuesto por 60 partes de PVA y 40 partes de celulosa cristalina (CEOLUS PH-101, Asahi Kasei Chemicals Corporation), en lugar de la solución de recubrimiento del ejemplo 1 para

proporcionar 133,9 mg de comprimidos recubiertos con 3,9 mg de capas de recubrimiento por 130 mg de comprimidos.

Ejemplo comparativo 5

5 El recubrimiento se llevó a cabo de la misma manera, excepto que se utilizó una dispersión acuosa que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso compuesto por 60 partes de PVA y 40 partes de talco (Crown talc PP, Matsumura Sangyo Co., Ltd.), en lugar de la solución de recubrimiento del ejemplo 1 para proporcionar 133,9 mg de comprimidos recubiertos con 3,9 mg de capas de recubrimiento por 130 mg de comprimidos.

10 Ejemplo comparativo 6

15 El recubrimiento se llevó a cabo de la misma manera, excepto que se utilizó una dispersión acuosa que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso compuesto por 60 partes de PVA y 40 partes de crospovidona, en lugar de la solución de recubrimiento del ejemplo 1 para proporcionar 133,9 mg de comprimidos recubiertos con 3,9 mg de capas de recubrimiento por 130 mg de comprimidos.

Ejemplo comparativo 7

20 El recubrimiento se llevó a cabo de la misma manera, excepto que se utilizó una solución acuosa que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso compuesto por 3 partes de PVA y 97 partes de maltitol, en lugar de la solución de recubrimiento del ejemplo 1.

25 Ejemplo 4, no perteneciente a la invención

30 El recubrimiento se llevó a cabo de la misma manera, excepto que se utilizó una dispersión acuosa que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso compuesto por 60 partes de PVA, 2,5 partes de glicerina, y 37,5 partes de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC) (LH-31, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), en lugar de la solución de recubrimiento del ejemplo 1 para proporcionar 133,9 mg de comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral con 3,9 mg de capas de recubrimiento por 130 mg de comprimidos.

Ejemplo 5

35 El recubrimiento se llevó a cabo de la misma manera, excepto que se utilizó una solución acuosa que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso compuesto por 70 partes de PVA y 30 partes de maltitol, en lugar de la solución de recubrimiento del ejemplo 1 para proporcionar 133,9 mg de comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral con 3,9 mg de capas de recubrimiento por 130 mg de comprimidos.

40 Ejemplo 6

45 El recubrimiento se llevó a cabo de la misma manera, excepto que se utilizó una dispersión acuosa que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso compuesto por 20 partes de PVA, 50 partes de maltitol, 27 partes de óxido de titanio (HA-R, Freund Industrial Co., Ltd.), y 3 partes de óxido férrico rojo, en lugar de la solución de recubrimiento del ejemplo 1 para proporcionar 132,6 mg de comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral con 2,6 mg de capas de recubrimiento por 130 mg de comprimidos.

Ejemplo 7

50 El recubrimiento se llevó a cabo de la misma manera, excepto que se utilizó una dispersión acuosa que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso compuesto por 30 partes de PVA, 40 partes de maltitol, 27 partes de óxido de titanio y 3 partes de óxido férrico rojo, en lugar de la solución de recubrimiento del ejemplo 1 para proporcionar 133,9 mg de comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral con 3,9 mg de capas de recubrimiento por 130 mg de comprimidos.

55 Ejemplo 8

60 El recubrimiento se llevó a cabo de la misma manera, excepto que se utilizó una dispersión acuosa que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso compuesto por 40 partes de PVA, 30 partes de maltitol, 27 partes de óxido de titanio y 3 partes de óxido férrico rojo, en lugar de la solución de recubrimiento del ejemplo 1 para proporcionar 133,9 mg de comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral con 3,9 mg de capas de recubrimiento por 130 mg de comprimidos.

Ejemplo 9

65 El recubrimiento se llevó a cabo de la misma manera, excepto que se utilizó una dispersión acuosa que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso compuesto por 30 partes de PVA, 38 partes de maltitol, 27 partes de óxido de

titanio, 3 partes de óxido férrico rojo y 2 partes de silicona (SH200C FLUID100CS, Dow Corning Toray), en lugar de la solución de recubrimiento del ejemplo 1 para proporcionar 133,9 mg de comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral con 3,9 mg de capas de recubrimiento por 130 mg de comprimidos.

5 Ejemplo 10

10 El recubrimiento se llevó a cabo de la misma manera, excepto que se utilizó una dispersión acuosa que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso compuesto por 30 partes de PVA, 20 partes de maltitol, 20 partes de lactitol (Lactitol MC, Danisco Japan Ltd.), 27 partes de óxido de titanio y 3 partes de óxido férrico rojo, en lugar de la solución de recubrimiento del ejemplo 1 para proporcionar 133,9 mg de comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral con 3,9 mg de capas de recubrimiento por 130 mg de comprimidos.

Ejemplo 11

15 El recubrimiento se llevó a cabo de la misma manera, excepto que se utilizó una dispersión acuosa que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso compuesto por 30 partes de PVA, 40 partes de lactitol, 27 partes de óxido de titanio y 3 partes de óxido férrico rojo, en lugar de la solución de recubrimiento del ejemplo 1 para proporcionar 133,9 mg de comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral con 3,9 mg de capas de recubrimiento por 130 mg de comprimidos.

20 Ejemplo 12

25 El recubrimiento se llevó a cabo de la misma manera, excepto que se utilizó una dispersión acuosa que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso compuesto por 20 partes de PVA, 45 partes de lactitol, 27 partes de óxido de titanio, 3 partes de óxido férrico rojo y 5 partes de cera para pulir (103, Freund Industrial Co., Ltd.), en lugar de la solución de recubrimiento del ejemplo 1 para proporcionar 133,9 mg de comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral con 3,9 mg de capas de recubrimiento por 130 mg de comprimidos.

30 Ejemplo 13

35 El recubrimiento se llevó a cabo de la misma manera, excepto que se utilizó una dispersión acuosa que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso compuesto por 30 partes de PVA, 40 partes de trehalosa (Trehalose G, Asahi Kasei Chemicals Corporation), 27 partes de óxido de titanio y 3 partes de óxido férrico rojo, en lugar de la solución de recubrimiento del ejemplo 1 para proporcionar 133,9 mg de comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral con 3,9 mg de capas de recubrimiento por 130 mg de comprimidos.

Ejemplo 14

40 El recubrimiento se llevó a cabo de la misma manera, excepto que se utilizó una dispersión acuosa que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso compuesto por 30 partes de PVA, 40 partes de manitol (PEARLITOL 50C, Roquette Japan K.K.), 27 partes de óxido de titanio y 3 partes de óxido férrico rojo, en lugar de la solución de recubrimiento del ejemplo 1 para proporcionar 133,9 mg de comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral con 3,9 mg de capas de recubrimiento por 130 mg de comprimidos.

45 Ejemplo 15

50 El recubrimiento se llevó a cabo de la misma manera, excepto que se utilizó una dispersión acuosa que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso compuesto por 30 partes de PVA, 40 partes de maltosa (maltosa purificada, HAYASHIBARA), 27 partes de óxido de titanio y 3 partes de óxido férrico rojo, en lugar de la solución de recubrimiento del ejemplo 1 para proporcionar 133,9 mg de comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral con 3,9 mg de capas de recubrimiento por 130 mg de comprimidos.

Ejemplo 16

55 El recubrimiento se llevó a cabo de la misma manera, excepto que se utilizó una dispersión acuosa que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso compuesto por 30 partes de PVA, 40 partes de eritritol (NIKKEN CHEMICAL AND SYNTHETIC INDUSTRY CO., LTD.), 27 partes de óxido de titanio y 3 partes de óxido férrico rojo, en lugar de la solución de recubrimiento del ejemplo 1 para proporcionar 133,9 mg de comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral con 3,9 mg de capas de recubrimiento por 130 mg de comprimidos.

60 Ejemplo 17

65 El recubrimiento se llevó a cabo de la misma manera, excepto que se utilizó una dispersión acuosa que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso compuesto por 30 partes de PVA, 35 partes de lactosa, 5 partes de glicerina, 27 partes de óxido de titanio y 3 partes de óxido férrico rojo, en lugar de la solución de recubrimiento del ejemplo 1 para proporcionar 133,9 mg de comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral con 3,9 mg de capas de

recubrimiento por 130 mg de comprimidos.

Ejemplo comparativo 8

5 El recubrimiento se llevó a cabo de la misma manera, excepto que se utilizó una dispersión acuosa que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso compuesto por 30 partes de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (TC-5R, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), 35 partes de lactosa, 5 partes de glicerina, 27 partes de óxido de titanio y 3 partes de óxido férrico rojo, en lugar de la solución de recubrimiento del ejemplo 1 para proporcionar 133,9 mg de comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral con 3,9 mg de capas de recubrimiento por 130 mg de comprimidos.

10

Ejemplo 18

15 El recubrimiento se llevó a cabo de la misma manera, excepto que se utilizó una dispersión acuosa que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso compuesto por 30 partes de PVA, 5 partes de maltitol, 10 partes de lactitol, 25 partes de lactosa, 27 partes de óxido de titanio y 3 partes de óxido férrico rojo, en lugar de la solución de recubrimiento del ejemplo 1 para proporcionar 133,9 mg de comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral con 3,9 mg de capas de recubrimiento por 130 mg de comprimidos.

Ejemplo 19

20 Se preparó una dispersión acuosa que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso compuesto por 30 partes de PVA, 5 partes de maltitol, 10 partes de lactitol, 25 partes de lactosa, 27 partes de óxido de titanio y 3 partes de óxido férrico rojo. En una máquina de recubrimiento de película (DRC-200, Powrex Corporation) se cargaron 200 g de comprimidos OD de 2,5 mg de Amlodin (marca registrada) (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.) que contenían besilato de amlodipina como fármaco, y la solución de recubrimiento se pulverizó sobre los mismos para proporcionar 86,3 mg de comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral con 1,3 mg de capas de recubrimiento por 85 mg de comprimidos.

25

Ejemplo comparativo 9

30 Se preparó una preparación sólida mediante el procedimiento descrito en el documento JP 54-28812 A (documento de patente 2). Se pesaron lactosa (Pharmatose 200M, DMV) en una cantidad de 47,2 partes, celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101, Asahi Kasei Chemicals Corporation) en una cantidad de 35,4 partes y almidón de maíz (W, Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.) en una cantidad de 35,4 partes y se cargaron en un granulador de agitación (NMG-3L, NARA MACHINERY CO., LTD.). La mezcla resultante se granuló mientras se añadía a la misma agua destilada en la que se disolvieron 1,2 partes de metil celulosa (SH-15, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) para producir material granulado. El material granulado obtenido y Comil (197S, Powrex Corporation) se utilizaron para llevar a cabo un tratamiento para obtener gránulos de un determinado tamaño. A 119,2 partes de gránulos de un determinado tamaño, se añadieron 0,8 partes de estearato de magnesio (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) y se mezclaron durante cinco minutos. Los gránulos obtenidos se conformaron en comprimidos de 120 mg utilizando una máquina de formación de comprimidos (correct19, KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) (núcleo interno).

35

40

45 A continuación, se cargaron 200 g de estos comprimidos en una máquina de recubrimiento de película (DRC-200, Powrex Corporation) y se pulverizó sobre los mismos una solución en la que se dispersaron 45,2 partes de PVA, 5,65 partes de parafina líquida (KOKUSAN Chemical Co., Ltd.), 45,2 partes de manitol, 1,69 partes de Span80 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 2,26 partes de Tween 80 (KANTO KAGAKU) para proporcionar 123 mg de comprimidos recubiertos con 3 mg de capas de recubrimiento por 120 mg de comprimidos.

50

Ejemplo de referencia 2

55 Se pesó manitol (PEARLITOL 300DC) en una cantidad de 96,745 partes en peso, se tamizó a través de una malla con aberturas de 1 mm y se cargó en un granulador de lecho fluidizado. A continuación, sobre estos gránulos se pulverizó la solución de pulverización obtenida mediante la disolución de 0,005 partes de clorhidrato de nalfurafina y 0,1 partes de hidrato de tiosulfato de sodio en agua destilada para producir gránulos granulados. A continuación, se pesó manitol (PEARLITOL 50C) en una cantidad de 25,9675 partes, se tamizó a través de una malla con aberturas de 1 mm y se cargó en un granulador de agitación (NMG-3L) junto con 6,5 partes de crospovidona. Posteriormente, la mezcla resultante se granuló mientras se añadía a la misma agua destilada en la que se dispersaron 0,0325 partes de óxido férrico rojo para producir material granulado. Los gránulos granulados producidos con el granulador de lecho fluidizado y los gránulos granulados producidos con el granulador de agitación se trataron de forma individual utilizando Comil para obtener gránulos de un determinado tamaño. A 129,35 partes de gránulos de un determinado tamaño, se añadieron 0,65 partes de estearato de magnesio (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) y se mezclaron durante cinco minutos. Los gránulos obtenidos se conformaron en forma de comprimidos WR de 130 mg utilizando una máquina de formación de comprimidos (Correct19, KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.).

60

Ejemplo 20

Se dispersaron treinta partes de PVA, 40 partes de lactosa, 27 partes de óxido de titanio y 3 partes de óxido férrico rojo en agua destilada para preparar una solución de recubrimiento que tenía un contenido de sólidos del 10% en peso. En una máquina de recubrimiento de película, se cargaron 200 g de comprimidos que se disgregan por vía oral preparados en el ejemplo de referencia 2, y la solución de recubrimiento se pulverizó sobre los mismos para proporcionar 133,9 mg de comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral con 3,9 mg de capas de recubrimiento por 130 mg de comprimidos.

10 Ejemplo 21

Se preparó una solución de recubrimiento de la misma manera que en el ejemplo 20 y se pulverizó la solución de recubrimiento sobre 0,1 mg de comprimidos D de Harnal (marca registrada) (Astellas Pharma Inc.) que contenían clorhidrato de tamsulosina como fármaco para proporcionar 122,9 mg de comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral con 3,7 mg de capas de recubrimiento por 119,2 mg de comprimidos.

Ejemplo 22

Se preparó una solución de recubrimiento de la misma manera que en el ejemplo 20 y se pulverizó la solución de recubrimiento sobre 10 mg de comprimidos D de Gamofa (marca registrada) (Sandoz) que contenían famotidina como fármaco para proporcionar 131,6 mg de comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral con 3,6 mg de capas de recubrimiento por 128,0 mg de comprimidos.

25 Ejemplo 23

Se preparó una solución de recubrimiento de la misma manera que en el ejemplo 20 y se pulverizó la solución de recubrimiento sobre 5 mg de comprimidos OD de Ebastel (marca registrada) (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.) que contenían ebastina como fármaco para proporcionar 103,9 mg de comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral con 2,9 mg de capas de recubrimiento por 101,0 mg de comprimidos.

30 Ejemplo 24

Se preparó una solución de recubrimiento de la misma manera que en el ejemplo 20 y se pulverizó la solución de recubrimiento sobre comprimidos OD 15 de Takepron (marca registrada) (Takeda Pharmaceutical Company Limited) que contenían lansoprazol como fármaco para proporcionar 296,6 mg de comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral con 13,0 mg de capas de recubrimiento por 283,6 mg de comprimidos.

Ejemplo 25

40 Se preparó una solución de recubrimiento de la misma manera que en el ejemplo 20 y se pulverizó la solución de recubrimiento sobre 0,2 mg de comprimidos OD de Voglibose "TOWA" (Towa Pharmaceutical Co., Ltd.) que contenían voglibose como fármaco para proporcionar 137,4 mg de comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral con 1,8 mg de capas de recubrimiento por 135,6 mg de comprimidos.

45 Ejemplo 26

Se preparó una solución de recubrimiento de la misma manera que en el ejemplo 20 y se pulverizó la solución de recubrimiento sobre 0,25 mg de comprimidos D de Lendormin (marca registrada) (Boehringer Ingelheim) que contenían brotizolam como fármaco para proporcionar 172,3 mg de comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral con 4,9 mg de capas de recubrimiento por 167,4 mg de comprimidos.

Ejemplo 27

55 1. Medición del tiempo de disgregación por vía oral

Para los comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral obtenidos en los ejemplos 1 a 26, ejemplos comparativos 1 a 6, ejemplo comparativo 8 y ejemplo comparativo 9, el tiempo de disgregación por vía oral se midió en tres sujetos que consistían en un hombre u hombres adultos sanos y una mujer o mujeres adultas sanas. El tiempo calculado mediante la resta del tiempo de disgregación por vía oral del comprimido de núcleo interno al tiempo de disgregación por vía oral del comprimido recubierto que se disgrega por vía oral se definió como el tiempo de disgregación por vía oral de la capa de recubrimiento (tabla 2).

2. Grietas en la capa de recubrimiento bajo una humedad elevada

65 Para los comprimidos recubiertos que se disgregan por vía oral obtenidos en los ejemplos 1 a 26, ejemplos comparativos 1 a 6, ejemplo comparativo 8 y ejemplo comparativo 9, la presencia de grietas en la capa de

recubrimiento se evaluó mediante la observación visual del comprimido después de almacenamiento a 40°C y 75% de HR durante un día (tabla 2).

3. Prueba de estabilidad a la luz

5 Se extendieron el núcleo interno (ejemplo de referencia 1) utilizado en el ejemplo 7 y el comprimido recubierto que se disgrega por vía oral del ejemplo 7 sobre una placa de Petri, de manera que no se superponen, y se irradiaron con luz fluorescente blanca (2.000 Lux/h, 600.000 Lux en total), después de lo cual se evaluó la estabilidad mediante la medición del porcentaje de fármaco residual (%) mediante un procedimiento de HPLC en las siguientes condiciones (tabla 3).

10 Columna: Inertsil ODS-3 (diámetro interno 3,0 mm x longitud 150 mm, tamaño de partícula de 5 µm)
Precolumna: cartucho de columna E (diámetro interno 3,0 mm x longitud 10 mm, tamaño de partícula de 5 µm)
15 Fase móvil: 25 mmol de tampón de fosfato (pH 4,5)/mezcla de acetonitrilo (77,5:22,5) (v/v)
Caudal: 0,5 ml/min
Longitud de onda de detección: 280 nm

4. Medición de la dureza del comprimido

20 El núcleo interno (ejemplo de referencia 1) utilizado en el ejemplo 7 y el comprimido recubierto que se disgrega por vía oral del ejemplo 7 se midieron utilizando un medidor de dureza (TABLET TESTER6D, Schleuniger) (tabla 4).

5. Medición de la friabilidad

25 Se midió la friabilidad de comprimidos OD de 2,5 mg de Amlodin (marca registrada) y comprimidos recubiertos de comprimidos OD de 2,5 mg de Amlodin (marca registrada) obtenidos en el ejemplo 19 inmediatamente después de la producción y después de almacenamiento en las condiciones de 40°C y 75 % de HR durante dos horas según la prueba de friabilidad descrita en la farmacopea japonesa 15ª Edición, General Notices ("Noticias generales"), página F-131 (tabla 5).

30

[Tabla 2-1]

Tabla 2-1 Fórmula, tiempo de disgregación y grietas en la capa de recubrimiento después de almacenamiento a 40°C bajo una HR del 75%

Componente	Peso molecular no superior a 200 por unidad de grupo hidroxilo	Sustancia soluble en agua que se disuelve en una cantidad de 1 g o más en menos de 10 ml de agua a 20°C	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo comparativo 4	Ejemplo comparativo 5	Ejemplo comparativo 6	Ejemplo comparativo 7	Ejemplo comparativo 8	Ejemplo comparativo 9	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Aditivo	PEG6000	x	40											
	Lauril sulfato sódico	x		40										
	L-HPC	0			40									
	Celulosa microcristalina	0				40								
	Talco	0	x				40							
	Crospovidona	x						40						
	Maltitol	0	0						97			90		34
	Lactosa	0	0							35				35
	Glicerina	0	0							5				5
	Lactitol	0	0											
	Trehalosa	0	0											
	Manitol	0	0											
	Maltosa	0	0											
	Eritritol	0	0											
Polímero	PVA		60	60	60	60	60	60	3			10		60
	PVACOAT												60	
	HPMC									30				
Lubricante	Silicona													
	Cera para pulir													
	Span80										1.69			
	Tween80										2.26			
	Parafina líquida										5.65			
Agente de sombreado de la luz	Oxido de titanio													
	Oxido férrico rojo									27				
Evaluación	Tiempo de disgregación por vía oral del comprimido recubierto (s)		27	31	31	29	30	28				11	21	22
	Tiempo de disgregación por vía oral de la capa de recubrimiento (s)		17	22	22	20	21	19	no producido			2	12	13
	Grietas después de almacenamiento a 40°C bajo una HR del 75% durante un día		presente	ausente	ausente	ausente	ausente	ausente	ausente	presente		ausente	ausente	ausente
La sustancia soluble en agua de la presente invención/resina de alcohol polivinílico			-	-	-	-	-	-	32	-	1	9	0.66	0.1

La unidad de mezcla de los componentes de la formulación se expresa en % en peso en base al peso de la capa de recubrimiento

[Tabla 2-2]

Tabla 2-2 Fórmula, tiempo de disgregación y grietas en la capa de recubrimiento después de almacenamiento a 40°C bajo una HR del 75%

	Componente	Peso molecular no superior a 200 por unidad de grupo hidroxilo	Sustancia soluble en agua que se disuelve en una cantidad de 1 g o más en menos de 10 ml de agua a 20°C	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15
Aditivo	PEG6000	x	o												
	Lauril sulfato sódico	x	o												
	L-HPC	o	x	37.5											
	Celulosa microcristalina	o	x												
	Talco	o	x												
	Crospovidona	x	x												
	Maltilol	o	o	30	30	50	40	30	38	20					
	Lactosa	o	o												
	Glicerina	o	o	2.5											
	Lactitol	o	o							20	40	45			
	Trehalosa	o	o										40		
	Manitol	o	o											40	
	Maltosa	o	o												40
	Eritritol	o	o												
	Polimero	PVA			60	70	20	30	40	30	30	30	20	30	30
PVACOAT															
HPMC															
Silicona									2						
Lubricante	Cera para pulir														
	Span80											5			
	Tween80														
	Parafina líquida														
Agente de sombreado de la luz	Óxido de titanio					27	27	27	27	27	27	27	27	27	27
	Óxido férrico rojo					3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Evaluación	Tiempo de disgregación por vía oral del comprimido recubierto (s)			26	26	14	18	18	18	18	18	17	18	18	18
	Tiempo de disgregación por vía oral de la capa de recubrimiento (s)			17	17	5	10	9	9	9	9	8	8	9	9
La sustancia soluble en agua de la presente invención/resina de alcohol polivinílico	Grietas después de almacenamiento a 40°C bajo una HR del 75% durante un día		ausente	ausente	ausente	ausente	ausente	ausente	ausente	ausente	ausente	ausente	ausente	ausente	ausente
	La sustancia soluble en agua de la presente invención/resina de alcohol polivinílico		0,04	0,43	2,5	1,33	0,75	1,27	1,33	2,25	1,33	1,33	1,33	1,33	1,33

La unidad de mezcla de los componentes de la formulación se expresa en % en peso en base al peso de la capa de recubrimiento

[Tabla 2-3]

Tabla 2-3 Fórmula, tiempo de disgregación y grietas en la capa de recubrimiento después de almacenamiento a 40°C bajo una HR del 75%

	Componente	Peso molecular no superior a 200 por unidad de grupo hidroxilo	Sustancia soluble en agua que se disuelve en una cantidad de 1 g o más en menos de 10 ml de agua a 20°C	Ejemplo 16	Ejemplo 17	Ejemplo 18	Ejemplo 19	Ejemplo 20	Ejemplo 21	Ejemplo 22	Ejemplo 23	Ejemplo 24	Ejemplo 25	Ejemplo 26
Aditivo	PEG6000	x	0											
	Lauril sulfato sódico	x	0											
	L-HPC	0	x											
	Celulosa microcristalina	0	x											
	Talco	0	x											
	Crospovidona	x	x											
	Maltitol	0	0		5	5	5	40	40	40	40	40	40	40
	Lactosa	0	0	35	25	25	25	40	40	40	40	40	40	40
	Glicerina	0	0	5										
	Lactitol	0	0		10	10	10							
	Trehalosa	0	0											
	Manitol	0	0											
	Maltosa	0	0											
	Eritritol	0	0	40										
Polímero	PVA			30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	PVACOAT													
	HPMC													
Lubrificante	Silicona													
	Cera para pulir													
	Span80													
	Tween80													
	Parafina líquida													
Agente de sombreado de la luz	Óxido de titanio			27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27
	Óxido férrico rojo			3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Tiempo de disgregación por vía oral del comprimido recubierto (s)			18	18	17	31	18	22	28	22	35	26	18
Evaluación	Tiempo de disgregación por vía oral de la capa de recubrimiento (s)			9	9	8	4	9	3	4	3	12	5	7
	Grietas después de almacenamiento a 40°C bajo una HR del 75% durante un día			ausente										
	La sustancia soluble en agua de la presente invención/resina de alcohol polivinílico			1,33	1,33	1,33	1,33	1,33	1,33	1,33	1,33	1,33	1,33	1,33

La unidad de mezcla de los componentes de la formulación se expresa en % en peso en base al peso de la capa de recubrimiento

[Tabla 3]

Tabla 3 Efecto de estabilización a la luz

	Ejemplo de referencia 1	Ejemplo 7
Porcentaje de fármaco residual (%) después de la irradiación con 2.000 Lux/h, 600.000 Lux en total	73,1%	99,9%

5

[Tabla 4]

Tabla 4 Efecto potenciador de la dureza del comprimido

	Ejemplo de referencia 1	Ejemplo 7
Dureza del comprimido	37 N	52 N

10

[Tabla 5]

Tabla 5 Efecto de mejora de la friabilidad

	Comprimidos OD de 2,5 mg de Amlodin (marca registrada)	Ejemplo 19
Friabilidad (inmediatamente después de la producción)	0,14%	0,03%
Friabilidad (después de almacenamiento a 40°C bajo una HR del 75% durante dos horas)	0,54 %	0,06%

15

Tal como se muestra en la tabla 2, se observó que un comprimido recubierto estable que se disgrega por vía oral que contiene un fármaco, en el que el comprimido está recubierto con una capa de recubrimiento que contiene una sustancia soluble en agua y una resina de alcohol polivinílico, según la presente invención, presenta excelentes propiedades de disgregación por vía oral en comparación con las formulaciones de los ejemplos comparativos y que, al mismo tiempo, no presenta grietas en la capa de recubrimiento, incluso cuando se almacena en condiciones de humedad elevada de 40°C y HR del 75%. Tal como se muestra en la tabla 3, resulta evidente que se observa un destacado efecto estabilizante de la luz e, incluso en el caso de un fármaco inestable a la luz, se puede asegurar una estabilidad suficiente cuando se manipula el medicamento. Además, tal como se muestra en la tabla 4 y la tabla 5, se aumenta la dureza del comprimido y, al mismo tiempo, se mejora la friabilidad de manera destacada, y estos efectos permiten envases de una sola dosis del comprimido que se disgrega por vía oral que, hasta el momento, no se podía envasar en un envase de una sola dosis, lo que, a su vez, mejora la complacencia de los pacientes con el fármaco y aumenta los efectos terapéuticos.

20

25

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

30

La presente invención es aplicable también a varios fármacos. En particular, el fármaco inestable a la luz al que, hasta el momento, ha sido difícil de aplicar, se puede convertir en un comprimido que se disgrega por vía oral. Además, se mejora la friabilidad de manera destacada, y estos efectos permiten envases de una sola dosis del comprimido que se disgrega por vía oral que, hasta el momento, no se podía envasar en un envase de una sola dosis, lo que, a su vez, mejora la complacencia de los pacientes con el fármaco y aumenta los efectos terapéuticos.

35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Comprimido recubierto estable que se disgrega por vía oral que contiene un fármaco, en el que dicho comprimido está recubierto con una capa de recubrimiento que contiene una sustancia soluble en agua y una resina de alcohol polivinílico con un contenido del 10 al 60% en peso en base al peso de dicha capa de recubrimiento, y caracterizado por el hecho de que la proporción en peso de dicha resina de alcohol polivinílico en dicha capa de recubrimiento con respecto a dicha sustancia soluble en agua es de 1:0,1 a 1:9, en el que dicha sustancia soluble en agua es, como mínimo, una entre maltosa, maltitol, sorbitol, xilitol, fructosa, glucosa, lactitol, isomaltosa, lactosa, eritritol, manitol, trehalosa y sacarosa, y caracterizado por el hecho de que dicha capa de recubrimiento se disgrega en la cavidad oral en menos de 18 segundos y dicho comprimido recubierto que se disgrega por vía oral se disgrega en la cavidad oral en menos de 60 segundos.
- 10
- 15 2. Comprimido recubierto estable que se disgrega por vía oral, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicha capa de recubrimiento contiene un agente de sombreado de la luz.
- 20 3. Comprimido recubierto estable que se disgrega por vía oral, según la reivindicación 2, en el que dicho agente de sombreado de la luz es, como mínimo, uno entre óxido de titanio, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, óxido férrico negro, talco y caolín.
- 25 4. Comprimido recubierto estable que se disgrega por vía oral, según la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que dicho agente de sombreado de la luz en dicha capa de recubrimiento tiene un contenido del 0,1 al 40% en peso en base al peso de dicha capa de recubrimiento.
- 30 5. Comprimido recubierto estable que se disgrega por vía oral que contiene un fármaco, en el que dicho fármaco es, como mínimo, uno entre nalfurafina, amlodipina, donepezil, ebastina, selegilina, famotidina, irsogladina, brotizolam, olanzapina, lansoprazol, bepotastina, ramosetrón, tamsulosina, naftopidil, polaprezinc, voglibose, rizatriptán, midodrina, risperidona, ondansetrón, loratadina, montelukast, sulfonato de azuleno, etizolam, enalapril, captopril, glibenclamida, acetato de clormadinona, doxazosina, triazolam, domperidona, ketotifeno, bromperidol, pravastatina, simvastatina, loperamida, lisinopril, rilmazafona, carbonato cálcico precipitado, óxido de magnesio, mecobalamina, alfacalcidol, bromocriptina y pramipexol, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.