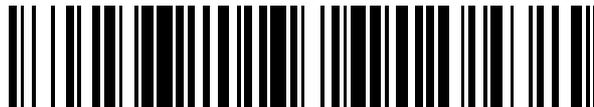


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 681**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 31/19** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2010 PCT/JP2010/053383**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.09.2010 WO10110018**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2010 E 10755819 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2412369**

54 Título: **Preparación sólida recubierta**

30 Prioridad:

**27.03.2009 JP 2009078976**

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

**23.11.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HAYASHI, YUKI;  
YOSHII, RYOJI y  
HORIUCHI YASUHIDE**

74 Agente/Representante:

**DURÁN MOYA, Carlos**

ES 2 590 681 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 recubierta

5 **SECTOR TÉCNICO**

La presente invención se refiere a una preparación sólida recubierta.

10 **TÉCNICA ANTERIOR**

10 El ácido valproico, que es útil como fármaco antiepiléptico, se ha administrado ampliamente para tratar la epilepsia y prevenir las convulsiones. Sin embargo, el ácido valproico presenta deliquesencia simplemente dejándolo en reposo a temperatura ambiente debido a su alta higroscopicidad, por lo tanto, no hay ninguna preparación de ácido valproico que sea aplicable a un sistema de administración monodosis. De este modo, existe la necesidad de desarrollo de una preparación que tenga estabilidad frente a la humedad y no presente deliquesencia en condiciones de almacenamiento normales.

20 Entre los procedimientos conocidos para la mejora de la deliquesencia del ácido valproico se incluyen, por ejemplo, un procedimiento de mezclar una preparación sólida con un excipiente no higroscópico (documento de patente 1), un procedimiento de recubrimiento con azúcar (documento de patente 2), un procedimiento de recubrimiento con película con sustancias macromoleculares (documento de patente 3) y un procedimiento de envasado con materiales de envasado que tienen propiedades elevadas de barrera al vapor de agua.

25 Por ejemplo, el documento de patente 1 describe un procedimiento de mezclar valproato sódico, carbómero y un aditivo no higroscópico hasta un estado homogéneo y comprimir la mezcla resultante en comprimidos, comprimidos que tenían propiedades de absorción de hasta un 5% en peso de agua, incluso cuando se almacenaban al 75% de humedad relativa durante tres meses.

30 El documento de patente 2 da a conocer comprimidos producidos mediante el recubrimiento con azúcar de valproato sódico secuencialmente con una primera capa compuesta por sacarosa soluble en agua y disolventes orgánicos, una segunda capa compuesta por macromoléculas y sacarosa soluble en agua y disolventes orgánicos, una tercera capa compuesta por sacarosa y una cuarta capa compuesta por macromoléculas, sacarosa, y similares, comprimidos que tenían estabilidad frente a la humedad.

35 El documento de patente 3 da a conocer comprimidos de doble recubrimiento en el que se forma una primera capa de recubrimiento de un agente de recubrimiento compuesto principalmente por almidón y azúcar, y se forma sobre el mismo una segunda capa de recubrimiento de un agente de recubrimiento compuesto principalmente por macromoléculas, comprimidos de doble recubrimiento que suprimen la deliquesencia del fármaco deliquescente contenido como ingrediente activo.

40 Como procedimiento de envasado con materiales de envasado que tienen propiedades elevadas de barrera al vapor de agua, se utiliza en diversos medicamentos el procedimiento de protección frente a la humedad de una preparación sólida mediante la colocación de la preparación sólida en una lámina de blíster o PTP ("press through pack") laminada con cloruro de polivinilideno y el sellado de la lámina.

45 Por otra parte, a efectos de prevenir el olvido en la toma de medicamentos prescritos o la toma de una dosis equivocada, actualmente los envases monodosis son de utilización generalizada en los centros clínicos y de dispensación farmacéutica; se ha vuelto predominante el tomar una pluralidad de preparaciones sólidas extraídas en monodosis desde materiales de embalaje tales como un blíster PTP y ponerlas en envases individuales para proporcionarlas a los pacientes.

50 **DOCUMENTOS DE LA TÉCNICA ANTERIOR**

Documentos de patente

55 Documento de patente 1: JP 2004-521.890 A

Documento de Patente 2: JP 2006-256.961 A

Documento de Patente 3: JP 2006-83.162 A

60 **CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION**60 **PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCION**

65 Sin embargo, en el envase monodosis, cada preparación sólida se almacenará durante un largo período de tiempo en una máquina de envasado automático, en un estado desnudo, tal como sacada de una lámina de PTP de antemano, por lo tanto, para preparaciones que tienen una estabilidad baja frente a la humedad y contienen, como ingrediente activo, ácido valproico que tiene deliquesencia, es difícil en la actualidad aplicarlo a un envase

monodosis. Es decir, los pacientes que reciben una preparación que contiene ácido valproico como ingrediente activo no han obtenido la ventaja de los envases monodosis que mejoran el cumplimiento de la posología farmacológica para mejorar el efecto terapéutico; en este sentido, existe una necesidad de mejora.

5 Existen procedimientos, tales como los que se dan a conocer en los documentos de patente 1 a 3, para mejorar la estabilidad frente a la humedad de una preparación que contiene valproato sódico pero, en cualquiera de estos procedimientos, no se puede evitar el aumento de tamaño de una preparación sólida debido al recubrimiento, haciendo difícil a los pacientes su ingesta, por lo que es difícil en la actualidad poner en práctica la preparación. En particular, el procedimiento de recubrimiento con azúcar de una preparación sólida, tal como el que se da a conocer en el documento de patente 2, no sólo requiere un largo período de tiempo para el proceso de recubrimiento con azúcar, sino que también tiene el problema de que, bajo humedad elevada, exhibe propiedades de barrera a la humedad insatisfactorias y no pueden suprimir la deliquesencia y la licuefacción. Además, el comprimido de doble capa que se da a conocer en el documento de patente 3 requiere un estricto control de las condiciones de producción, debido a que requiere múltiples etapas de recubrimiento, de modo que, en vista tanto del tiempo de producción como del coste de producción, es difícil aplicarlo a una preparación que contiene valproato sódico.

De este modo, es un objetivo de la presente invención proporcionar una preparación sólida recubierta aplicable a un envase monodosis en el que, incluso cuando la preparación está en un estado no envasado, se mantenga la estabilidad frente a la humedad del ácido valproico o de una sal farmacológicamente aceptable del mismo contenida en la misma y se suprima la deliquesencia.

#### MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

Para lograr el objeto anterior, los inventores de la presente invención estudiaron intensamente para descubrir que se puede obtener una preparación sólida recubierta con una estabilidad significativamente mejorada frente a la humedad, mediante el recubrimiento de una preparación sólida que contiene, como ingrediente activo, ácido valproico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo con un agente de recubrimiento que contiene un componente particular en un estado particular sin aumentar el tamaño de la preparación sólida recubierta (sin representar ningún problema en la toma de la preparación sólida recubierta por parte de los pacientes).

De este modo, la presente invención da a conocer una preparación sólida recubierta que comprende, como ingrediente activo, ácido valproico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo; la preparación se recubre con una capa de recubrimiento que contiene alcohol polivinílico y arcilla expansiva o hinchable; siendo la proporción en masa del alcohol polivinílico respecto a la arcilla expansiva de 8:2 a 3:7; dispersándose la arcilla expansiva en forma de una estructura laminada, siendo la permeabilidad al vapor de agua de la capa de recubrimiento de  $1,0 \times 10^{-5}$  a  $1,0 \times 10^{-4}$  g·mm/cm<sup>2</sup>·24 h·atm.

La capa de recubrimiento anterior no plantea ningún problema en la toma de la preparación sólida recubierta por parte de los pacientes, ya que es una capa de película delgada, y la arcilla expansiva puede mejorar la estabilidad frente a la humedad de la preparación sólida recubierta y prevenir, además, eficazmente la deliquesencia del ácido valproico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, ya que ejerce totalmente un efecto de dispersión, dado que se dispersa como una estructura laminada en un estado hinchado o expandido.

La arcilla expansiva anterior es, preferentemente, bentonita o silicato de magnesio y aluminio y, aún más preferentemente, la permeabilidad al vapor de agua de la capa de recubrimiento anterior es de  $1,0 \times 10^{-5}$  a  $1,0 \times 10^{-4}$  g·mm/cm<sup>2</sup>·24 h·atm.

La bentonita y el silicato de magnesio y aluminio tienen una relación de aspecto muy grande, por lo tanto, pueden producir un efecto de trayectoria mayor en una capa de recubrimiento formada sobre la superficie de una preparación sólida y mejorar aún más la estabilidad frente a la humedad de la preparación sólida recubierta.

#### EFFECTO DE LA INVENCION

La presente invención da a conocer una preparación sólida recubierta aplicable a un envase monodosis, en el que, incluso cuando la preparación está en un estado no envasado, se mantiene la estabilidad frente a la humedad del ácido valproico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo contenida en la misma y se suprime la deliquesencia. La capa de recubrimiento en la preparación sólida recubierta de la presente invención no plantea ningún problema en la toma de la preparación sólida recubierta por parte de los pacientes, ya que es una capa de película delgada, y la arcilla expansiva puede mejorar la estabilidad frente a la humedad de la preparación sólida recubierta y también prevenir eficazmente la deliquesencia del ácido valproico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, ya que ejerce totalmente un efecto de trayectoria, dado que se dispersa como una estructura laminada en un estado hinchado. Además, la preparación sólida recubierta de la presente invención se puede utilizar, no sólo como una preparación de liberación sostenida, sino también como una preparación de liberación inmediata, ya que tiene excelentes propiedades de disgregación, así como una excelente estabilidad frente a la humedad.

## DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es una imagen de microscopía electrónica de transmisión de haces de iones focalizados de la película del ejemplo 1; y

La figura 2 es una imagen microscopía electrónica de transmisión de haces de iones focalizados de la película del ejemplo comparativo 2.

## MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

A continuación, se describirán realizaciones preferentes para llevar a cabo la presente invención. Debe entenderse, sin embargo, que la presente invención no queda limitada por las siguientes realizaciones y, a menos que se especifique lo contrario, "%" significa "porcentaje en masa/masa (% en peso/peso)".

La preparación sólida recubierta de la presente invención se caracteriza porque contiene, como ingrediente activo, ácido valproico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y está recubierta con una capa de recubrimiento que contiene alcohol polivinílico y arcilla expansiva, en el que la proporción en masa del alcohol polivinílico respecto a la arcilla expansiva es de 8:2 a 3:7 y la arcilla expansiva se dispersa como una estructura laminada.

"Preparación sólida" se refiere a un producto farmacéutico formulado para ser un sólido, entre los ejemplos de los cuales se incluyen comprimidos (incluyendo comprimidos sublinguales y comprimidos de disgregación oral), cápsulas (incluyendo cápsulas blandas y microcápsulas), gránulos, gránulos finos, polvos, píldoras, pastillas y películas. "Preparación sólida recubierta" se refiere a una preparación en la que se forma una capa de recubrimiento para evitar que los componentes farmacológicamente activos se descompongan, por ejemplo, por el oxígeno, vapor de agua, luz y similares mediante el recubrimiento de la superficie de la preparación sólida anterior con un agente de recubrimiento.

Entre los ejemplos de "ácido valproico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo" se incluyen ácido valproico, valproato sódico, valproato semisódico, divalproato hidrogenosódico, divalproex, valproato magnésico, valproato de zinc, valproato potásico, y valproato de litio. Entre los ejemplos de preparaciones de valproato sódico disponibles en el mercado se incluyen comprimidos Selenica (Kowa Company, Ltd.), comprimidos Selenica R (Kowa Company, Ltd.), gránulos Selenica R (Kowa Company, Ltd.), comprimidos Valerin (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.), comprimidos Hyserenin (Schering-Plough Corporation), comprimidos Depakene (Kyowa Hakko co., Ltd.), comprimidos Depakene R (Kyowa Hakko co., Ltd.), y gránulos finos Depakene (Kyowa Hakko co., Ltd.). Entre los ejemplos de preparaciones disponibles en el mercado de divalproex se incluyen comprimidos Depakote (Abbott).

"Alcohol polivinílico" se refiere a un alcohol obtenido por saponificación de acetato de polivinilo, que incluye desde alcoholes polivinílicos parcialmente saponificados que tienen varias decenas porcentuales de grupos ácido acético residuales a alcoholes polivinílicos completamente saponificados que tienen sólo un pequeño porcentaje de grupos ácido acético residuales. El grado de saponificación del alcohol polivinílico es, preferentemente, del 70 al 97% molar, y el grado promedio de polimerización es, preferentemente, de 200 a 3.000, más preferentemente de 600 a 2.400.

El alcohol polivinílico anterior se puede utilizar mezclando dos o más alcoholes polivinílicos que tienen diferente grado de saponificación y grado de polimerización promedio. Cuando se mezclan dos o más alcoholes polivinílicos, por ejemplo, se puede añadir un alcohol polivinílico de una calidad de nivel de polimerización bajo y, posteriormente, se puede mezclar con el mismo un alcohol polivinílico de una calidad de nivel de polimerización alto. Entre los ejemplos de alcoholes polivinílicos se incluyen varios tipos de Poval (Kuraray Co., Ltd.) y Gohsenol (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.).

"Arcilla expansiva o hinchable" se refiere a la arcilla que tienen propiedades de hinchamiento, más particularmente, a una sustancia de polvo fino que, cuando se empapa con una cantidad apropiada de agua, exhibe viscosidad y plasticidad y tiene también propiedades de hinchamiento. La arcilla expansiva es, preferentemente, una que está cargada negativamente, debido al equilibrio de composición de las especies de sales metálicas, cuyos ejemplos incluyen esmectitas tales como silicato de aluminio hidratado que tiene una estructura de tres capas. Cargada negativamente significa el estado en el cual la arcilla expansiva tiene una capacidad de intercambio catiónico, y la cantidad de carga se expresa como Capacidad de Intercambio Catiónico (CIC). La unidad de capacidad de intercambio catiónico es miliequivalentes/100 gramos (generalmente expresado como meq/100 g), y se expresa generalmente como el número de equivalentes correspondiente a la concentración molar de iones monovalentes. Entre los ejemplos preferentes de arcillas expansivas contenidas en la capa de recubrimiento anterior se incluyen silicato de aluminio hidratado que tiene una estructura de tres capas, por ejemplo, esmectitas. Entre los ejemplos de esmectitas se incluyen beidellita, nontronita, saponita, hectorita, sauconita, bentonita y silicato de aluminio y magnesio, y estas se pueden utilizar solas, o se pueden utilizar dos o más de estas en combinación, si se desea. Entre estas esmectitas, las preferentes son bentonita y silicato de magnesio y aluminio y, la más preferente, es la bentonita. Para la arcilla expansiva anterior, siempre que la estabilidad frente a la humedad del ácido valproico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo no se reduzca, estas se pueden utilizar en combinación.

"Arcilla expansiva en un estado hinchado" se refiere a la arcilla expansiva que se ha hinchado por remojo de la arcilla expansiva anterior con agua. Una arcilla expansiva en un estado hinchado preferente es, por ejemplo, la arcilla expansiva tal que una dispersión obtenida agitando la arcilla expansiva en un medio de dispersión, tal como agua, y agitando la suspensión con un homogeneizador o similar se dispersa hasta un nivel en el que la dispersión se puede filtrar completamente a través de un papel de filtro. Como papel de filtro utilizado, por ejemplo, es más preferente papel de filtro cuantitativo No. 5B (ADVANTEC).

La arcilla expansiva anterior se dispersa, preferentemente, en forma de una estructura laminada. "Estructura laminada" se refiere a la estructura laminada formada por el apilamiento de una pluralidad de estructuras en capas, en particular a la estructura laminada en la que se apilan de 10 a 100 capas de la banda de la arcilla expansiva. Para que la arcilla expansiva anterior forme una estructura laminada, la superficie de la preparación sólida se puede recubrir con el agente de recubrimiento en el que la arcilla expansiva se dispersa en un estado hinchado.

"Capa de recubrimiento" significa una capa de una película formada por recubrimiento de una preparación sólida con un agente de recubrimiento, teniendo la capa el propósito de prevenir que los componentes farmacológicamente activos contenidos en la preparación sólida, por ejemplo, se descompongan por el oxígeno, vapor de agua, luz y similares. La capa de recubrimiento contiene el alcohol polivinílico y arcilla expansiva anteriores, y la proporción en masa de alcohol polivinílico a arcilla expansiva es, preferentemente, de 8:2 a 3:7, más preferentemente de 4:6 a 6:4. Esto es debido a que cuando la masa de la arcilla expansiva es inferior a un cuarto de la masa de alcohol polivinílico, se reduce el efecto de trayectoria de la arcilla expansiva, por lo que no se puede obtener suficientemente la estabilidad frente a la humedad del ácido valproico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y cuando la masa de arcilla expansiva es superior a 2,3 veces la masa del alcohol polivinílico, la estructura de capas de la capa de recubrimiento se vuelve no uniforme, debido a la proporción muy elevada de arcilla expansiva, de manera que no se pueden obtener propiedades de barrera suficientes. El porcentaje de la arcilla expansiva en la capa de recubrimiento anterior es, preferentemente, del 5% o más sobre la base de la capa de recubrimiento total.

Preferentemente, la permeabilidad al vapor de agua de la capa de recubrimiento anterior es de  $1,0 \times 10^{-5}$  a  $1,0 \times 10^{-4}$  g·mm/cm<sup>2</sup>·24 h·atm, más preferentemente de  $1,0 \times 10^{-5}$  a  $6,0 \times 10^{-5}$  g·mm/cm<sup>2</sup>·24 h·atm, de forma especialmente preferente de  $1,0 \times 10^{-5}$  a  $3,5 \times 10^{-5}$  g·mm/cm<sup>2</sup>·24 h·atm.

La medición de la permeabilidad al vapor de agua se puede realizar, por ejemplo, según la especificación estándar en la técnica, la norma JIS K8123 (1994) y este procedimiento, si se desea, se puede modificar parcialmente para hacer la medición, tal como se describe en los ejemplos en el presente documento.

El agente de recubrimiento utilizado para formar la capa de recubrimiento anterior, agente que contiene el alcohol polivinílico y la arcilla expansiva anteriores, se prepara mediante la dispersión del alcohol polivinílico y la arcilla expansiva en un disolvente adecuado, dependiendo de la utilización prevista, y puede recubrir la preparación sólida que contiene ácido valproico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que es un componente farmacológicamente activo.

Entre los ejemplos de los disolventes utilizados para preparar el agente de recubrimiento se incluyen agua, disolventes orgánicos, y un sistema agua-disolvente orgánico mezclados, de entre los que el agua es especialmente preferente. Entre los ejemplos de los disolventes orgánicos se incluyen alcoholes C1-C5 inferiores o disolventes mixtos de los mismos.

La capa de recubrimiento anterior preferentemente se recubre, mediante el recubrimiento con el agente de recubrimiento anterior, aproximadamente del 2 al 200% de la preparación sólida, y cuando la preparación sólida está en la forma de un comprimido, la cobertura es, preferentemente, del 3 al 30%, más preferentemente, del 3 al 20%, aún más preferentemente, del 3 al 10%.

Entre los ejemplos del procedimiento de recubrimiento de la preparación sólida con el agente de recubrimiento se incluyen, por ejemplo, en el caso en que la capa interna esté en forma de un comprimido, el procedimiento que utiliza bombos de recubrimiento, máquinas de recubrimiento para comprimidos, o similares, y en el caso en que la capa interna esté en forma de gránulos o polvos, el procedimiento que utiliza de máquinas de recubrimiento de lecho fluidizado, máquina de recubrimiento de lecho fluidizado giratorio o similares.

Se pueden añadir aditivos utilizados de forma habitual por los expertos en la materia adicionalmente a la capa de recubrimiento y agente de recubrimiento anterior. Entre los ejemplos de estos aditivos se incluyen agentes colorantes tales como colorantes extraídos de plantas y agentes de enmascaramiento, tales como óxido de titanio, carbonato cálcico y dióxido de silicio.

Siempre que la estabilidad frente a la humedad del ácido valproico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo no disminuya, se pueden añadir aditivos farmacéuticamente aceptables a la preparación sólida recubierta anterior. Por ejemplo, se pueden añadir surfactantes para mejorar la dispersabilidad de la arcilla expansiva.

Para dar propiedades de disgregación a la preparación sólida recubierta se pueden añadir, por ejemplo, sacáridos y alcoholes de azúcares tales como maltosa, maltitol, sorbitol, xilitol, fructosa, glucosa, lactitol, isomaltosa, lactosa, eritritol, manitol, trehalosa o sacarosa, y disgregantes tales como croscarmelosa sódica y hidroxipropilcelulosa poco sustituida a la capa de recubrimiento o al agente de recubrimiento anteriores utilizados para el recubrimiento. Para

5 aumentar la robustez de la preparación sólida recubierta, se pueden añadir plastificantes, tales como citrato de trietilo, polietilenglicol y glicerina a la capa de recubrimiento o al agente de recubrimiento anteriores utilizados para el recubrimiento.

10 Sin embargo, se debe tener cuidado cuando se determina la cantidad de los aditivos anteriores, los aditivos anteriores farmacéuticamente aceptables, y los desintegrantes y plastificantes anteriores utilizados de forma habitual por los expertos en la materia. Tal como se ha descrito anteriormente, un punto importante en la presente invención es que la capa de recubrimiento sea una en la que se forman estructuras laminadas en las que se apilan de 10 a 100 capas de bandas de arcilla expansiva, refiriéndose la banda al estado en el que las arcillas de hinchamiento tienen superficies consecutivas y continuas en contacto entre sí. Si los aditivos anteriores o similares se añaden de

15 forma excesiva o no uniforme, pueden estar presentes partes discontinuas en las que arcillas de hinchamiento no están en contacto entre sí, y la presencia de partes discontinuas puede perjudicar las propiedades de barrera a la humedad de la capa de recubrimiento.

20 La presencia de partes discontinuas debido a la adición excesiva de los aditivos anteriores se puede confirmar mediante la técnica de haz de iones focalizados mediante la observación de la sección longitudinal de una capa de recubrimiento con un microscopio electrónico de transmisión. Es decir, cuando se observan partes discontinuas de la arcilla expansiva en la dirección del espesor de la capa de recubrimiento, las propiedades de barrera a la humedad de la capa de recubrimiento pueden quedar afectadas.

25 La preparación sólida recubierta anterior puede ser una que tiene, más externamente a la capa de recubrimiento anterior, otras películas funcionales compuestas por, por ejemplo, sustancias macromoleculares solubles gástricamente o solubles entéricamente y también puede ser una que tiene, dentro de la capa de recubrimiento anterior, otras películas funcionales compuestas por, por ejemplo, sustancias macromoleculares solubles gástricamente o solubles entéricamente.

### 30 Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación en detalle por medio de ejemplos, pero la presente invención no queda limitada por los ejemplos siguientes.

35 (Procedimiento de medición de la permeabilidad al vapor de agua)

40 La medición de la permeabilidad al vapor de agua se realizó de acuerdo con la especificación estándar en la técnica, la norma JIS K8123 (1994), con modificaciones menores. En primer lugar, se cortó la película preparada mediante el procedimiento descrito a continuación, con luz que pasa a través de la misma, en una parte de espesor uniforme sin orificios en un círculo de 3,5 cm de diámetro y el espesor de la película se midió en cinco puntos cualesquiera.

45 A continuación, se colocaron 3 g de cloruro cálcico (tamaño de partícula: 850 a 2000  $\mu\text{m}$ ) en un recipiente de aluminio (diámetro: 30 mm), y se colocaron secuencialmente el recipiente de aluminio la película cortada en un círculo y un anillo para la fijación de la película. 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 del recipiente de aluminio. Después de que la cera de parafina solidificara, se retiró el peso, y se midió la masa de todo el recipiente de aluminio, que se definió como la masa inicial. A continuación, el recipiente de aluminio se colocó en un baño termostático a 40°C y 75% HR. El

50 recipiente de aluminio se sacó cada 24 horas para la medición de la masa, para calcular el coeficiente de permeabilidad al vapor de agua mediante la utilización de la siguiente ecuación. En todas las mediciones de la permeabilidad al vapor de agua que se describen a continuación,  $r = 1,5$  cm,  $t = 24$  horas, y  $C = 1$  atm.

$$\text{Permeabilidad al vapor de agua } P \text{ (g}\cdot\text{mm/cm}^2\cdot\text{24 h}\cdot\text{atm)} = W \cdot A / B \cdot t \cdot C$$

55 W: La masa que se incrementó en 24 horas (g)  
A: valor medio del espesor de la película en cinco puntos (mm)  
B: Área de permeabilidad  $\pi r^2$  ( $\text{cm}^2$ )  
t: tiempo transcurrido (h)  
C: Atmósfera (atm)

60 (Ejemplo 1)

Se añadieron 10,0 partes en masa de alcohol polivinílico (EG-05; Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) y 312,5 partes en masa de solución de bentonita a 177,5 partes en masa de agua, y la mezcla resultante se agitó con un homogeneizador (Polytron Modelo KR) para obtener un agente de recubrimiento. La solución de bentonita al 3,2% utilizada se obtuvo mediante la adición de 32 partes en masa de bentonita (Kunipia-F; KUNIMINE

INDUSTRIES CO, LTD, capacidad de intercambio catiónico: 115 meq/100 g) a 968 partes en masa de agua agitada, la dispersión homogénea de la mezcla resultante con el homogeneizador y el filtrado por succión de la dispersión resultante a través de un papel de filtro. En lo sucesivo, el alcohol polivinílico y bentonita también se pueden denominar, para abreviar, PVA y BT, respectivamente.

5 Se cargaron al bombo de recubrimiento (Powrex Corp. DRC-200) 200 g de valproato sódico en comprimidos de liberación sostenida (Selenica R 200 mg; Kowa Company, Ltd.), y los comprimidos se recubrieron con el agente de recubrimiento preparado en el ejemplo 1 a un espesor de 20 µm. De la preparación sólida recubierta obtenida, se observó el cambio de aspecto de los comprimidos con el tiempo cuando se dejaron reposar en condiciones de 25°C y 60% HR.

10 Se tomaron partes del agente de recubrimiento obtenido en el ejemplo 1, se pulverizaron sobre la parte posterior de una bandeja de equilibrio de polipropileno y se secaron inmediatamente con aire caliente de un secador. La pulverización y el secado con un secador se repitieron varias veces, y a continuación, la bandeja de equilibrio se dejó reposar en un horno a 50°C y se secó durante toda la noche. Se obtuvo una película y se midió la permeabilidad al vapor de agua.

(Ejemplos 2 y 3)

20 Se mezclaron agua, PVA y la solución de BT para dar las composiciones mostradas en la tabla 1. Se obtuvieron preparaciones sólidas recubiertas mediante el procedimiento del ejemplo 1 y se observó el cambio de aspecto de los comprimidos con el tiempo. Se obtuvieron, además, películas mediante el procedimiento del ejemplo 1 y se midió la permeabilidad al vapor de agua.

25 (Ejemplos 4 y 5)

Se mezclaron agua, PVA y la solución de BT para dar las composiciones mostradas en la tabla 1. Las películas se obtuvieron mediante el procedimiento del ejemplo 1 y se midió la permeabilidad al vapor de agua.

30 (Ejemplo comparativo 1)

Se observó el cambio de aspecto de los comprimidos con el tiempo cuando comprimidos de liberación sostenida de valproato sódico (Selenica R 200 mg; Kowa Company, Ltd.) se dejaron en reposo en condiciones de 25°C y 60% de HR.

35 (Ejemplos comparativos 2 a 4)

40 Se mezclaron agua, PVA y la solución de BT para dar las composiciones mostradas en la tabla 1. Se obtuvieron preparaciones sólidas recubiertas mediante el procedimiento del ejemplo 1 y se observó el cambio de aspecto de los comprimidos en el tiempo. Se obtuvieron, además, películas mediante el procedimiento del ejemplo 1 y se midió la permeabilidad al vapor de agua.

45 La tabla 1 muestra la deliquesencia (modificación del aspecto con el tiempo) de los comprimidos y la permeabilidad al vapor de agua de las películas obtenidas en los ejemplos 1 a 3 y los ejemplos comparativos 1 a 4 y la permeabilidad al vapor de agua de las películas obtenidas en los ejemplos 4 y 5. En la tabla, el símbolo "o" significa ningún cambio y "x" significa que se observó la exudación de los fármacos por la deliquesencia de los comprimidos.

[Tabla 1]

	PVA/BT	Deliquesencia		Permeabilidad al vapor de agua de la película (g·mm/cm <sup>2</sup> ·24 h·atm)
		2 semanas de almacenamiento	4 semanas de almacenamiento	
Ejemplo comparativo 1	-	x	x	-
Ejemplo comparativo 2	1/9	x	x	6,2 x 10 <sup>-4</sup>
Ejemplo comparativo 3	2/8	x	x	1,4 x 10 <sup>-4</sup>
Ejemplo comparativo 4	9/1	x	x	2,3 x 10 <sup>-4</sup>
Ejemplo 1	5/5	o	o	2,5 x 10 <sup>-5</sup>
Ejemplo 2	8/2	o	o	5,8 x 10 <sup>-5</sup>
Ejemplo 3	3/7	o	o	5,2 x 10 <sup>-5</sup>
Ejemplo 4	4/6	-	-	3,4 x 10 <sup>-5</sup>
Ejemplo 5	6/4	-	-	3,2 x 10 <sup>-5</sup>

50 Tal como puede verse en la tabla 1, se demostró que, cuando la proporción en masa de PVA respecto a BT (PVA/BT) es de 8:2 a 3:7, se puede suprimir la deliquesencia del valproato sódico para obtener preparaciones sólidas estables. También se hizo evidente, a partir de la evaluación de la permeabilidad al vapor de agua, que las

preparaciones sólidas recubiertas con una película que tiene una permeabilidad al vapor de agua de  $1,0 \times 10^{-4}$  o menos son muy estables frente a la humedad.

(Medición de la película mediante microscopio electrónico de transmisión)

5 Utilizando la técnica de haz de iones focalizados, se observó la sección longitudinal de las películas del ejemplo 1 y el ejemplo comparativo 4 en un microscopio electrónico de transmisión. La microfotografía del ejemplo 1 se muestra en la figura 1, y la microfotografía del ejemplo comparativo 4 se muestra en la figura 2.

10 En la figura 1, se observó que la BT, como estructura laminada, tenía superficies consecutivas en contacto continuo entre sí y estaba dispersada de forma homogénea en la película. En la figura 2, por otra parte, la BT formó pocas estructuras laminadas y se observaron partes discontinuas de BT en la dirección del grosor (la dirección superior e inferior de la figura 2) de la película, lo que sugiere que la dispersión homogénea de las estructuras laminadas de la BT contribuye significativamente a la reducción de la permeabilidad al vapor de agua y la estabilidad frente a la  
15 humedad de los preparados sólidos.

(Ejemplo 6)

20 Se añadieron 5,28 partes en masa de PVA, 385,0 partes en masa de solución de BT y 2,4 partes en masa de monolaurato de sorbitán a 17,32 partes en masa de agua y 390,0 partes en masa de etanol, y la mezcla resultante se agitó con un homogeneizador para obtener un agente de recubrimiento. Se obtuvo una película mediante el procedimiento del ejemplo 1, y se midió la permeabilidad al vapor de agua. En lo sucesivo, el monolaurato de sorbitán puede ser denominado como Span 20, para abreviar.

25 (Ejemplo comparativo 5)

Se añadieron 16,0 partes en masa de PVA y 4,0 partes en masa de BT a 480,0 partes en masa de agua, y la mezcla resultante se agitó con un agitador magnético durante 15 minutos para obtener un agente de recubrimiento. El ejemplo comparativo 5 fue diferente al ejemplo 1 porque la BT se añadió en un estado no hinchado. A partir del agente de recubrimiento obtenido, se obtuvo una película mediante el procedimiento del ejemplo 1 y se midió la permeabilidad al vapor de agua.  
30

(Ejemplo comparativo 6)

35 Se añadieron 22,6 partes en masa de Eudragit® RL30D (dispersión al 30% de agua) (Rohm), 6,8 partes en masa de PVA y 212,5 partes en masa de solución de BT a 653,1 partes en masa de agua y la mezcla resultante se agitó con un homogeneizador para obtener un agente de recubrimiento. Se obtuvo una preparación sólida recubierta mediante el procedimiento del ejemplo 1, y se observó el cambio de aspecto de los comprimidos en el tiempo. Se obtuvo, además, una película mediante el procedimiento del ejemplo 1 y se midió la permeabilidad al vapor de agua.  
40

(Ejemplo comparativo 7)

45 Se añadieron 5,0 partes en masa de celulosa microcristalina, 5,0 partes en masa de etilcelulosa, 2,5 partes en masa de PVA, 125,0 partes en masa de solución de BT y 1,0 parte en masa de un éster de ácido graso de glicerina a 736,5 partes en masa de agua y la mezcla resultante se agitó con un homogeneizador para obtener un agente de recubrimiento. Se obtuvo una preparación sólida recubierta mediante el procedimiento del ejemplo 1 y se observó el cambio de aspecto de los comprimidos en el tiempo. Se obtuvo, además, una película mediante el procedimiento del ejemplo 1 y se midió la permeabilidad al vapor de agua.

50 (Ejemplo comparativo 8)

Se añadieron 15,0 partes en masa de PVA y 10,0 partes en masa de talco a 225,0 partes en masa de agua, y la mezcla resultante se agitó con un homogeneizador para obtener un agente de recubrimiento. El talco es un mineral de arcilla no expansivo. Se obtuvo una preparación sólida recubierta mediante el procedimiento del ejemplo 1 y se observó el cambio de aspecto de los comprimidos en el tiempo. Se obtuvo, además, una película mediante el procedimiento del ejemplo 1 y se midió la permeabilidad al vapor de agua.  
55

La tabla 2 muestra la delicuescencia (modificación de la apariencia) de los comprimidos y la permeabilidad al vapor de agua de las películas, comprimidos y películas que se obtuvieron en el ejemplo 6 y en los ejemplos comparativos 5 a 8. En la tabla, el símbolo "o" significa ningún cambio, y "x" significa que se observó la exudación de los fármacos por la delicuescencia de los comprimidos.  
60

[Tabla 2]

	Composición	Delicuescencia	Permeabilidad al vapor de agua de la película (g·mm/cm <sup>2</sup> ·24 h·atm)
		2 semanas de almacenamiento	
Ejemplo 6	PVA/BT/Span 20 = 26,4/61,6/12	○	1,9 x 10 <sup>-5</sup>
Ejemplo comparativo 5	PVA/BT = 8/2	-	2,7 x 10 <sup>-4</sup>
Ejemplo comparativo 6	PVA/BT/Eudragit RL30D = 1/1/1	x	2,6 x 10 <sup>-4</sup>
Ejemplo comparativo 7	PVA/BT/Celulosa microcristalina/EC/Éster de ácido graso de glicerina = 14,3/22,8/28,6/28,6/5,7	x	3,6 x 10 <sup>-4</sup>
Ejemplo comparativo 8	PVA/Talco = 6/4	x	4,8 x 10 <sup>-4</sup>

5 Los resultados del ejemplo 6 muestran que, en el caso en el que se añadieron surfactantes no iónicos a PVA/BT, la permeabilidad al vapor de agua de la película no fue más de 1,0 x 10<sup>-4</sup> y no se observó delicuescencia incluso después de 2 semanas de almacenamiento. La comparación del ejemplo 2 y del ejemplo comparativo 5 mostró que es preferente que la BT se añada en un estado hinchado en lugar de en forma de polvo. En los comprimidos del ejemplo comparativo 6 y el ejemplo comparativo 7 que se recubrieron con una composición de recubrimiento a prueba de humedad (agente de recubrimiento), compuesta por materiales insolubles en agua, la permeabilidad al vapor de agua de las películas fue mayor que 1,0 x 10<sup>-4</sup> y se observó la delicuescencia después de un almacenamiento durante 2 semanas, de lo que se demostró que la composición de recubrimiento a prueba de humedad que utiliza la técnica anterior no fue capaz de proporcionar una estabilidad suficiente contra la humedad. Además, la comparación del ejemplo comparativo 8 y el ejemplo 5 mostró que la mezcla de arcilla expansiva mejoró significativamente las propiedades de barrera a la humedad.

15 (Ejemplo 7)

20 Se realizaron ensayos de disolución de comprimidos recubrimientos obtenidos en el ejemplo 6 y de comprimidos que se obtuvieron dejando los comprimidos en reposo en condiciones de 25°C y 60% de HR. Los ensayos de disolución fueron de acuerdo con la Farmacopea Japonesa, 15<sup>a</sup> Edición, Ensayo de disolución, Segundo procedimiento; los comprimidos se colocaron en 900 ml de agua destilada y se determinó cuantitativamente por HPLC la velocidad de liberación del fármaco a las 8, 11 y 20 horas después del inicio de la disolución.

25 (Condiciones de HPLC)

Fase móvil: 50 mM de dihidrógeno fosfato sódico/acetronitrilo = 5/5 (v/v)  
 Columna: Devolosil ODS-5 (4,6 x 150 mm)  
 Longitud de onda de detección: 210 nm

30 (Ejemplo comparativo 9)

35 Se realizó mediante el procedimiento del ejemplo 7 el ensayo de disolución de comprimidos de liberación sostenida de valproato sódico (Selenica R 200 mg; Kowa Company, Ltd.) y de comprimidos que se dejaron en reposo en condiciones de 25°C y 60% de HR.

La tabla 3 muestra los resultados de los ensayos de disolución del ejemplo 7 y el ejemplo comparativo 9.

[Tabla 3]

	Periodo de almacenamiento	Velocidad de liberación (%)		
		8 horas	11 horas	20 horas
Ejemplo 7	Inicial	17	38	81
	2 semanas	14	32	79
	4 semanas	16	34	81
Ejemplo comparativo 9	Inicial	16	39	84
	1 día	77	82	90

40 Estos resultados confirmaron que los comprimidos del ejemplo 7 muestran la velocidad de liberación equivalente a la de los comprimidos Selenica R de 200 mg (véase el valor inicial del ejemplo comparativo 9), comprimidos de liberación sostenida disponibles en el mercado, hasta después de un almacenamiento de 4 semanas. Por otra parte, en el ejemplo comparativo 9, la velocidad de liberación aumentó significativamente ya sólo después de un almacenamiento de 1 día, a partir del valor de los comprimidos Selenica R de 200 mg (véase el valor inicial del

ejemplo comparativo 9) debido a la deliquesencia de los fármacos. De este modo, se demostró que la preparación sólida de la presente invención tenía buenas propiedades de liberación, así como estabilidad frente a la humedad.

(Ejemplo 8)

Se cargaron en el bombo de recubrimiento (DRC-200; Powrex), 200 g de comprimidos convencionales de valproato sódico (Depakene 200 mg; Kyowa Hakko) y los comprimidos se recubrieron con el agente de recubrimiento preparado en el ejemplo 1 a un espesor de recubrimiento de 20 µm. Para la preparación sólida recubierta obtenida, se observó el cambio de aspecto de los comprimidos con el tiempo cuando se dejaron reposar en condiciones de 25°C y 60% de HR.

(Ejemplo 9)

Se cargaron en el bombo de recubrimiento (DRC-200; Powrex), 200 g de comprimidos convencionales de valproato sódico (Depakene 200 mg; Kyowa Hakko) y los comprimidos se recubrieron con el agente de recubrimiento preparado en el ejemplo 6 a un espesor de recubrimiento de 20 µm. Para la preparación sólida recubierta obtenida, se observó el cambio de aspecto de los comprimidos con el tiempo cuando se dejaron reposar en condiciones de 25°C y 60% de HR.

(Ejemplo comparativo 10)

Se observó el cambio de aspecto de los comprimidos con el tiempo cuando comprimidos convencionales de valproato sódico (Kyowa Hakko Depakene 200 mg) se dejaron en reposo en condiciones de 25°C y 60% de HR.

La tabla 4 muestra el cambio con el tiempo de la apariencia de los comprimidos obtenidos en el ejemplo 8, ejemplo 9, y el ejemplo comparativo 10. En la tabla, el símbolo "o" significa ningún cambio, y "x" significa que se observó la exudación de los fármacos por la deliquesencia de los comprimidos.

[Tabla 4]

	PVA/BT/Span 20	Deliquesencia	
		2 semanas de almacenamiento	4 semanas de almacenamiento
Ejemplo 8	5/5/0	o	o
Ejemplo 9	26,4/61,6/12	o	o
Ejemplo comparativo 10	-	x	x

La tabla 4 muestra que la preparación sólida de la presente invención es aplicable a comprimidos de liberación inmediata, así como a comprimidos de liberación sostenida, debido a que puede suprimir suficientemente la deliquesencia, incluso cuando las capas internas son comprimidos convencionales (comprimidos de liberación inmediata).

#### APLICABILIDAD INDUSTRIAL

La preparación sólida de la presente invención es útil como preparación sólida que puede ser envasado en un envase monodosis debido a que el ácido valproico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, contenidos en la misma, tienen excelente estabilidad contra la humedad a largo plazo y tienen buenas propiedades de liberación. La preparación sólida que se puede envasar en un envase monodosis tiene el gran mérito industrial de que mejora el cumplimiento de la posología farmacológica de los pacientes, lo que a su vez conduce a mejores efectos terapéuticos.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Preparación sólida recubierta,  
que comprende, como ingrediente activo, ácido valproico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;  
estando la preparación recubierta con una capa de recubrimiento que contiene alcohol polivinílico y arcilla expansiva;  
10 siendo la proporción en masa del alcohol polivinílico respecto a la arcilla expansiva de 8:2 a 3:7;  
estando la arcilla expansiva dispersa en forma de una estructura laminada;  
15 siendo la permeabilidad al vapor de agua de la capa de recubrimiento de  $1,0 \times 10^{-5}$  a  $1,0 \times 10^{-4}$  g·mm/cm<sup>2</sup>·24·h·atm.
- 20 2. Preparación sólida recubierta, según la reivindicación 1, en la que la arcilla expansiva es bentonita o silicato de magnesio y aluminio.

[Fig. 1]



[Fig. 2]

