

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 469**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2006 PCT/JP2006/306645**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.10.2006 WO06106815**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2006 E 06730593 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 1867324**

54 Título: **Pastilla**

30 Prioridad:

31.03.2005 JP 2005102578

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

09.12.2016

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)**

**1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**KOIKE, MASAHIKO y
KOYAMA, HIROYOSHI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 593 469 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

Pastilla

5 1. Campo técnico

La presente invención se refiere a una pastilla que es más larga en una dirección, vista en planta, y más particularmente a una pastilla cuyo volumen puede ser mantenido grande sin aumentar su espesor o la dimensión similar y también cuya producción se puede mejorar evitando que se peguen entre sí incluso si están sometidas a un tratamiento de revestimiento de película o similar.

10

Antecedentes

Se conocen diversas formas de pastillas. Una de ellas es una pastilla que es más larga en una dirección vista en planta (véase por ejemplo la Literatura de Patente 1).

15 Ejemplos concretos de ellas son una pastilla sustancialmente rectangular (51) que tiene esquinas suavizadas vista en planta como se muestra en la Figura 4(a), una pastilla elíptica estándar (53) que sus dos extremos (52) formados por semicírculos cada uno de los cuales tiene un diámetro de una anchura de pastilla (W) visto en planta como se muestra en la Figura 4(b) y una pastilla sustancialmente ovalada (55) que tiene sus bordes laterales (54) formados cada uno con forma de arco suavizado (en lo que sigue referida como "pastilla ovalada").

20

Entre ellas, la pastilla ovalada (55) tiene un borde lateral (54) formado por un arco que tiene un radio (R1), por ejemplo, alrededor de 1,5 veces la longitud de pastilla (L), al que está conectado suavemente o sin resaltes un arco extremo que tiene un radio menor (R2) de manera que se forma una parte extrema (52). Esta pastilla ovalada (55) tiene sólo un área proyectada de aproximadamente el 80% si se compara con una pastilla rectangular (56) que tiene una anchura (W) y una longitud (L) (véase la Figura 4(c)). Así, para mantener el volumen de esta pastilla ovalada grande, es necesario, por ejemplo, aumentar el espesor de la pastilla en comparación con la pastilla elíptica estándar (53). Sin embargo, existe el problema de que si el espesor de la pastilla aumenta, la pastilla apenas podría tragarse cuando se fuera a tomar.

25

30 Por otra parte, como para la pastilla sustancialmente rectangular (51) y la pastilla elíptica (53) vista en planta, el área que sobresale es grande visto en planta. Por ejemplo, en el caso de una pastilla elíptica estándar (53), normalmente, el área proyectada es de aproximadamente el 86 % al 90% con respecto a la pastilla rectangular (56) (véase la Figura 4(b)) que tiene una anchura (W) y una longitud (L), aunque puede ser diferente dependiendo de la relación de la anchura respecto a la longitud. Además, como para la pastilla sustancialmente rectangular, (51) vista en planta, aparentemente, la relación de su área proyectada es mucho mayor. De este modo, como para estas pastillas, es posible mantener fácilmente el volumen grande sin aumentar el espesor de la pastilla y la misma dimensión.

35

40 Sin embargo, cada una de estas pastillas sustancialmente rectangulares (51) y la pastilla elíptica (53) tiene una parte lineal larga en un borde lateral (54) en vista en planta, de manera que cuando está sometida al tratamiento de revestimiento de película, la parte lineal larga de este borde lateral (54) se pega a la otra pastilla a través del agente de revestimiento para producir un producto defectuoso denominado "emparejamiento" (en lo que sigue denominado como "pastilla emparejada"), que implica un problema de no ser fácil de mejorar la producción. Aquí, el producto defectuoso de emparejamiento incluye también un producto defectuoso que comprende al menos tres pastillas mutuamente pegadas.

45

Literatura de Patente 1: Solicitud de Modelo de Utilidad en trámite No 5-37924 técnica anterior relevante adicional incluye: los documentos US5431918, WO98/56360, EP0947188, WO01/10464 así como K.E. Wilson y E. Crossman, "The influence of tablet shape and pan speed on intra-tablet film coating uniformity", Brug Dev, y Ind. Pharmacy, 23(12), 1239-1243 (1997).

50

Descripción de la Invención

Problema que la invención está destinada a resolver

55 La presente invención tiene el objetivo técnico de resolver los problemas anteriormente mencionados y proporcionar una pastilla que mantenga su volumen grande sin aumentar su espesor ni la dimensión similar y mejorar la producción evitando que una pluralidad de pastillas se peguen entre sí incluso aunque estén sometidas a un revestimiento de película o tratamiento similar.

60

Medios para resolver el problema

60 La presente invención está construida como se menciona en las reivindicaciones 1 – 9 de manera que se cumple el objetivo anteriormente mencionado, por ejemplo, si se explica en base a las Figuras 1 a 3 que muestran realizaciones de la presente invención.

65

Más concretamente, la primera invención 1 se refiere a una pastilla más larga en una dirección, vista en planta, que tiene un borde lateral 6 a lo largo de una dirección longitudinal formado por una curva que sobresale hacia fuera vista en planta y tiene una área proyectada en planta de al menos el 97% con respecto a la de la pastilla elíptica

70

estándar que tiene ambos extremos cada uno de los cuales formado por un semicírculo que tiene un diámetro de una anchura de pastilla (W).

5 Además, la segunda invención 2 se refiere a una pastilla más larga en una dirección vista en planta y que tiene un borde lateral 6 a lo largo de la dirección longitudinal, formado por una curva que sobresale hacia fuera vista en planta. El borde lateral 6 tiene un radio de curvatura (R1) al menos 1,5 veces la longitud (L) de la pastilla.

10 A continuación, en la especificación, la pastilla de la primera invención 1 y la pastilla de la segunda invención 2 pueden ser a veces brevemente referidas solo como "la pastilla de la presente invención".

15 Aquí, la pastilla puede tener extremos formados principalmente por líneas rectas como el rectángulo sustancial que tiene esquinas redondas visto en planta o formados por uno o varios arcos en combinación como la elipse sustancial vista en planta.

20 La relación anteriormente mencionada entre el área proyectada (en lo que sigue referida como "relación de área proyectada") de esta pastilla vista en planta y el área proyectada de la pastilla elíptica estándar difiere dependiendo no sólo de la forma de la parte extrema de la pastilla, sino también de la relación entre la anchura de pastilla y la longitud de la pastilla y el radio de curvatura del borde lateral. A medida que el radio de curvatura del borde lateral es mayor, la relación del área proyectada se puede hacer mayor.

25 Como para la pastilla de la presente invención, la longitud está preferiblemente establecida entre aproximadamente 1,5 y 2 veces la anchura de pastilla del aspecto de la preparación y cantidad de la dosis. En este caso, si el radio de curvatura del borde lateral es de al menos 1,5 veces la longitud de la pastilla, la relación de área proyectada se puede establecer fácilmente en al menos el 97%. Esto es preferible. Si es al menos dos veces la longitud de la pastilla, la relación de área proyectada se puede haber mayor con seguridad. Esto es más preferible.

30 Sin embargo, si el radio de curvatura es excesivamente grande, el arco del borde lateral llega a ser golpeado fácilmente contra el borde lateral de la pastilla adyacente en un rango largo cuando está sometido a un tratamiento de revestimiento de película. Como resultado, existe una probabilidad de emparejamiento. Por lo tanto, el radio de curvatura se establece preferiblemente en no más de 6 veces, preferiblemente no más de 4,5 veces, más preferiblemente no más de 4 veces la longitud de la pastilla.

35 En lo que se refiere a la periferia de la pastilla vista en planta, por ejemplo, las partes extremas opuestas pueden ser parcialmente lineales. Pero si toda la periferia está formada por curvas que sobresalen hacia fuera en vista en planta, es más preferible debido a que no hay probabilidad de que las pastillas se peguen entre sí en ninguna parte cuando son sometidas a un tratamiento de revestimiento de película.

40 En este caso, los extremos longitudinales de la pastilla pueden estar formados por arcos grandes y pequeños en combinación a los cuales los bordes laterales que se extienden a lo largo de la dirección longitudinal pueden estar conectados suavemente. Sin embargo, si cada una de las partes extremas de esta pastilla está formada por un arco que tiene un único radio de curvatura en planta, ambos extremos de cuyos arcos extremos están suavemente conectados a los bordes laterales a lo largo de la dirección longitudinal, la forma de la pastilla es tan simplificada que el trabajo se hace fácil y además la presión de fabricación de la pastilla se aplica fácilmente a la uniformidad de la pastilla. De este modo, esto es más preferible. Además, aunque los arcos extremos de manera ventajosa tienen sus dos extremos conectados a los bordes laterales en relación de contacto, es suficiente si están conectados de manera sustancialmente suavizada con los mismos. Por lo tanto, pueden ser conectados juntos con un ligero ángulo de cruce.

50 La pastilla de la presente invención se aplica de forma adecuada a la medicina farmacéutica incluyendo componentes activos farmacéuticos que van a ser dosificados en una gran cantidad o a una pluralidad de componentes activos farmacéuticos.

55 Aquí, en la lista de componentes activos farmacéuticos para ser dosificados en gran cantidad, están, por ejemplo, metformina o sus sales (por ejemplo, hidrocloreto), hexetil cefotiam hidrocloreto, hidrato de azitromicina, hidrocloreto de valaciclovir y gabapentina.

60 Además, enumerados como la pluralidad de componentes activos farmacéuticos están, por ejemplo, una pluralidad de agentes terapéuticos para la diabetes que proporcionan efectos y funciones mutuamente diferentes. Concretamente, una combinación de metformina o sus sales (por ejemplo, hidrocloreto) con pioglitazona o sus sales (por ejemplo hidrocloreto) están en la lista.

65 La pastilla de la presente invención pesa al menos 150 mg, preferiblemente al menos 300 mg, más preferiblemente al menos 600 mg. El límite superior está dentro del rango en el que la pastilla puede ser tragada cuando se toma. En particular, en el caso en el que la pastilla de la presente invención pese al menos 300 mg, el efecto de la presente invención, como se mencionará más tarde, de que el volumen de la pastilla se puede mantener grande sin aumentar el espesor de la pastilla o la misma dimensión será ejercido de manera extraordinaria.

La pastilla de la presente invención es preferiblemente una pastilla revestida de película que tiene una capa de revestimiento de película desde el punto de vista de que sea fácil de tomar y resistente a la luz del sol, siendo capaz de realizar un buen control de liberación y tener una dureza suficiente para su uso farmacéutico.

Aquí, la capa de revestimiento de película es generalmente de un espesor comprendido entre 10 y 200 μm . Esta capa de revestimiento de película contiene un sustrato de revestimiento (por ejemplo hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, acetato de celulosa, etil celulosa, copolímero de ácido metacrilato LD); además de un agente protector del sol tal como titanio, talco, óxido de hierro 3,3 y un plastificante tal como polietileno glicol, polipropileno glicol, polisolvato, trietil citrato, triacetina.

En el caso en el que la pastilla de la presente invención sea una pastilla de revestimiento de película, el efecto de la presente invención [posibilidad de evitar que una pluralidad de pastillas se peguen entre sí] como se mencionará más tarde se ejerce de manera extraordinaria.

Efecto de la Invención

Dado que la presente invención está constituida y funciona como se ha mencionado anteriormente, ofrece los siguientes efectos.

La primera invención tiene una área proyectada vista en planta establecida en al menos el 97 % con respecto al área proyectada de la pastilla elíptica estándar. Además, la segunda invención tiene una relación de área proyectada aumentada ajustando el radio de curvatura del borde lateral a al menos 1,5 veces la longitud de la pastilla para dar lugar a que sea capaz de mantener el volumen grande sin aumentar el espesor de la pastilla y la dimensión similar.

Teniendo un borde lateral con forma de curva que sobresale hacia fuera, la pastilla no se une a la pastilla adyacente en un rango grande.

Por consiguiente, incluso si está sometida a un tratamiento de revestimiento de película o similar, es posible evitar que una pluralidad de pastillas se peguen entre sí con el resultado de ser capaces de mejorar la producción.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una vista en perspectiva parcialmente seccionada de una pastilla que muestra una realización de la presente invención;

la Figura 2 es una vista en planta superior, en sección transversal, de la pastilla de acuerdo con la realización de la presente invención;

la Figura 3 es una Tabla de Comparación de Dimensiones en la que la pastilla de la realización de acuerdo con la presente invención se compara con la de la técnica anterior, en dimensiones;

La Figura 4 muestra pastillas convencionales. La Figura 4(a) es una vista superior, en sección transversal, de una pastilla sustancialmente rectangular que tiene esquinas suavizadas, la Figura 4(b) es una vista superior, en sección transversal, de una pastilla elíptica estándar vista en planta, y la Figura 4(c) es una vista superior, en sección transversal, de una pastilla sustancialmente ovalada.

Explicación de los Números

1 ... pastilla

2 ... borde lateral

7 ... parte extrema

8 ... arco extremo

L ... longitud de la pastilla

R1 ... radio de curvatura del borde lateral (6)

R2 ... radio de curvatura del arco extremo (8)

W ... anchura de la pastilla

Realización más preferida de la Invención

A continuación se proporciona una explicación para las realizaciones de la presente invención en base a los dibujos.

Las Figuras 1 y 2 muestran realizaciones de la presente invención. La Figura 1 es una vista en perspectiva parcialmente seccionada y la Figura 2 es una vista superior, en sección transversal de una pastilla.

Como se muestra en la Figura 1, una pastilla 1 tiene un cuerpo principal 2, una superficie lateral periférica 3 de la cual está formada vertical. El cuerpo principal 2 está formado en sus superficies superior e inferior con salientes 4 cada uno de los cuales sobresale suavemente con forma de una semiesfera elíptica. Un revestimiento de película 5 está aplicado a las superficies de esta pastilla 1. Como para los componentes de este revestimiento de película 5 y la forma de realizar el tratamiento de revestimiento, por ejemplo, es posible adoptar los materiales y formas utilizados para las pastillas generales y por lo tanto no están limitados a las especificadas. Además, los propios componentes de la pastilla 1 no necesitan estar limitados a las especificadas. De manera adicional, la pastilla 1 de la presente invención puede tener una superficie lateral periférica 3 estrechada.

Como se muestra en la Figura 2, la pastilla 1 tiene forma sustancial de elipse más larga en una dirección y tiene bordes laterales 6 que se extienden a lo largo de una dirección longitudinal, cada uno de los cuales está formado por una curva que sobresale hacia fuera en vista en planta. Un radio de curvatura (R1) de esta curva está establecido en al menos 1,5 veces, preferiblemente al menos 2 veces, y más preferiblemente al menos 2,5 veces una longitud (L) de la pastilla.

La pastilla 1 tiene partes extremas 7 cada una de las cuales está formada por un arco extremo 8 que sobresale hacia fuera visto en planta. El arco extremo 8 tiene un radio de curvatura (R2) cuyos extremos opuestos están conectados suavemente a los bordes laterales 6, respetivamente. El radio de curvatura (R2) del arco extremo 8 es más pequeño que la mitad de la anchura (W) de la pastilla. Cuando el arco extremo 8 es llevado a contacto con los bordes laterales 6, el radio de curvatura se calcula a partir de la anchura (W) de la pastilla, la longitud (L) de la pastilla y el radio de curvatura (R1) del borde lateral 6. Sin embargo, es suficiente si el arco extremo 8 está sustancialmente conectado suavemente a los bordes laterales 6 y por tanto el radio de curvatura (R2) puede ser ligeramente mayor que el valor calculado.

El borde lateral 6 tiene el radio de curvatura (R1) se establece de manera que el área proyectada de la pastilla vista en planta viene a ser al menos el 86 % con respecto al rectángulo 9 que tiene la anchura (W) y la longitud (L). Además, este área proyectada se establece en al menos el 97 % con respecto al área proyectada de la pastilla elíptica estándar de la misma anchura (W) y la misma longitud (L) que tiene partes extremas opuestas cada una de las cuales está formada por un semicírculo de la anchura de pastilla (W) como diámetro.

Ejemplos

A continuación, se explicará la presente invención con más detalle a la vez que se enumeran Ejemplos, Ejemplos de Comparación y Ejemplos de Ensayo. Pero la presente invención no se limita a esos ejemplos.

En los Ejemplos y Ejemplos de Comparación anteriormente mencionados, fueron utilizados agentes que satisfacen la Catorceava Edición de Farmacopea Japonesa o los Excipientes farmacéuticos Japoneses 2003 para varios tipos de aditivos tales como estearato de magnesio.

Ejemplos 1 a 7 y Ejemplos de Comparación 1 a 5

La longitud (L), la anchura (W) de la pastilla mostrada en la Figura 2 se establecen en varias dimensiones así como el radio de curvatura (R1) del borde lateral 6 y el radio de curvatura (R2) del arco extremo 8. Después se hicieron las medidas para las áreas proyectadas de las respectivas pastillas 1 vistas en planta (ejemplos 1 a 7). Los resultados de la medida fueron comparadas con los de las pastillas elípticas estándar convencionales (Ejemplos de Comparación 1 a 3) y las pastillas ovaladas (Ejemplos de Comparación 4 y 5) y fueron indicadas en la Tabla de Comparación de Dimensiones en la Figura 3.

Como se indica en la Tabla de Comparación de Dimensiones en la Figura 3, cada una de las pastillas de los ejemplos 1 a 7 tiene una relación de área proyectada grande de al menos el 97 % con respecto a la pastilla elíptica estándar y por tanto podría mantener su volumen grande.

Por otra parte, cada una de las pastillas (pastillas ovaladas) de los Ejemplos de Comparación 4 y 5 tiene un área proyectada estrecha vista en planta y como resultado no podrían mantener su volumen grande.

A continuación, se expondrá cómo se producen las pastillas de los Ejemplos 4, 6 y 7 así como las de los Ejemplos de Comparación 1 a 3.

Ejemplo 4

57800 g de hidrocloreto de metformina, 1147 g de hidrocloreto de pioglitazona y 2052 g de celulosa microcristalina fueron introducidos en una máquina de granulado y secado de flujo (fabricada por POWREX CORPORATION, Modelo WSG-60) y fueron granulados mientras se rociaban 18700 g de agua purificada que contenía 3740 g de polivinilpirrolidona hasta obtener un granulado intermedio a través de una etapa de secado. La misma operación se repitió dos veces y se obtuvo un granulado.

123800 g del granulado obtenido fueron mezclados con 8320 g de celulosa microcristalina, 6587 g de croscarmelosa de sodio y 429 g de estearato de magnesio.

El granulado de polvo obtenido fue convertido en pastillas utilizando una máquina de fabricación de pastillas (fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., AQUA 0836, 18,5 mm x 10 mm de dimensión de pastilla, presión de compresión de 27 kN/golpe, forma de barra; sustancialmente ovalada, relación de radios de curvatura de un borde lateral con respecto a la longitud de una pastilla: 2,53) hasta obtener pastillas que cada una de las cuales pesaba 1220 mg.

122600 g de las pastillas obtenidas fueron introducidas en un dispositivo de revestimiento de película (fabricado por POWREX CORPORATION, DRS-1200DS) para revestirlas rociando 35172 g de agua purificada que contenía 2227 g

de hidroxipropilmetil celulosa, 430 g de polietilenglicol 6000, 430 g de óxido de titanio y 430 g de talco dispersado, a una temperatura de entrada de 80 grados Celsius en una cantidad de 200 g/min. Fueron obtenidas pastillas con revestimiento de película, cada una de ellas pesaba 1255 mg.

5 Ejemplo 6

2000 g de hidrocloreuro de pioglitazona y 4998 g de celulosa microcristalina fueron introducidos en una máquina de mezclado (fabricada por POWREX CORPORTION, granulador vertical) y fueron mezcladas mientras se agitaban. La mezcla obtenida fue triturada mediante una trituradora de molido de chorro (fabricada por NPK Company, Modelo 100SP) hasta obtener una mezcla triturada de hidrocloreuro de pioglitazona y celulosa microcristalina.

10 85000 g de hidrocloreuro de metformina, 2107 g de mezcla triturada de hidrocloreuro de pioglitazona y celulosa microcristalina, y 2637 g de celulosa microcristalina fueron introducidos en una máquina de granulación de flujo y secado (fabricada por POWREX CORPORTION, Modelo STRE-5M) y fueron granulados a la vez que se rociaban 27500 g de agua purificada que contenía 5500 g de polivinilpirrolidona hasta obtener un granulado intermedio a través de una etapa de secado. La misma operación fue repetida tres veces y se obtuvo un granulado.

15 El granulado obtenido fue mezclado con 19200 g de celulosa microcristalina, 15200 g de croscarmelosa de sodio y 990 g de estearato de magnesio.

20 El granulado de polvo obtenido se convirtió en pastillas utilizando una máquina de fabricación de pastillas (fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD, Correct D55, dimensión de pastilla de 17,5 mm x 9,5 mm, presión de compresión de 27 kN/golpe, forma de barra, sustancialmente ovalada, relación de radio de curvatura de un borde lateral con respecto a la longitud de una pastilla: 2,63) hasta obtener pastillas cada una de las cuales pasaba 1070 mg.

25 Las pastillas obtenidas fueron introducidas en un dispositivo de revestimiento de película (fabricado por POWREX CORPORTION, DRS-1600) para revestirlas rociando 90000 g de agua purificada que contenía 5697 g de hidroxipropilmetil celulosa, 1100 g de polietilenglicol 6000, 1100 g de óxido de titanio y 1100 g de talco dispersado, a una temperatura de entrada de 80 grados Celsius en una cantidad de 200 g/min. Se obtuvieron pastillas revestidas de película, cada una de las cuales pesaba 1100 mg.

30 Ejemplo 7

20000 g de hidrocloreuro de pioglitazona y 4998 g de celulosa microcristalina fueron introducidos en la máquina de mezclado (fabricada por POWREX CORPORTION, granulador vertical) y fueron mezclados mientras eran agitados. La mezcla obtenida fue triturada mediante una trituradora de molido de chorro (fabricada por NPK Company, Modelo 100SP) hasta obtener una mezcla triturada de hidrocloreuro de pioglitazona y celulosa microcristalina.

35 85000 g de hidrocloreuro de metformina, 3582 g de una mezcla triturada de hidrocloreuro de pioglitazona y celulosa microcristalina, y 2409 g de celulosa microcristalina fueron introducidos en una máquina de secado y granulación de flujo (fabricada por POWREX CORPORTION, MODELO STRE-5M) y fueron granulados mientras se le rociaban 28050 g de agua purificada que contenía 5610 g de polivinilpirrolidona hasta obtener un granulado intermedio a través de una etapa de secado. La misma operación se repitió tres veces y se obtuvo un granulado.

40 El granulado obtenido fue mezclado con 19380 g de celulosa microcristalina, 15390 g de croscarmelosa de sodio y 1020 g de estearato de magnesio.

45 La mezcla de polvo obtenida se convirtió en pastillas utilizando una máquina de fabricación de pastillas (fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., Correct, D55, dimensión de pastilla 13,5 mm x 8,5 mm, presión de compresión de 14 kN/golpe, forma de barra; sustancialmente ovalada, relación de radio de curvatura de un borde lateral con respecto a la longitud de una pastilla: 3,41) hasta obtener pastillas cada una de las cuales pesaba 638 mg.

50 Las pastillas obtenidas fueron introducidas en un dispositivo de revestimiento de película (fabricado por POWREX CORPORTION, DRS-1600) para revestirlas rociando 96900 g de agua purificada que contenía 6139 g de hidroxipropilmetil celulosa, 1183 g de polietilenglicol 6000, 1183 g de óxido de titanio y 1183 g de talco disperso, a una temperatura de entrada de 80 grados Celsius en una cantidad de 200 g/min. Después fueron obtenidas pastillas revestidas, cada una de las cuales pesaba 657 mg.

55 Ejemplo de comparación 1

La mezcla de polvo obtenida en el Ejemplo 4 fue convertida en pastillas utilizando una máquina de fabricación de pastillas (fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., AQUA 0836, dimensión de pastilla de 18,5 mm x 10 mm, presión de compresión de 27 kN/golpe, forma de barra; elipse) hasta obtener pastillas cada una de las cuales pesaba 1220 mg.

Las pastillas obtenidas fueron revestidas mediante la misma operación que en el Ejemplo 4 hasta obtener pastillas revestidas de película cada una de las cuales pesaba 1255 mg.

65 Ejemplo de Comparación 2

8430 g de hidrocloreuro de pioglitazona y 2106 g de celulosa microcristalina fueron introducidos en una máquina de mezclado (fabricada por POWREX CORPORTION, granulador vertical) y fueron mezclados a la vez que se agitaban. La mezcla obtenida fue triturada por la trituradora de molido de chorro (fabricada por NPK Company, Modelo 100SP) hasta obtener una mezcla triturada de hidrocloreuro de pioglitazona y celulosa microcristalina.

102000 g de hidrocloreuro de metformina, 2526 g de mezcla triturada de hidrocloreuro de pioglitazona y celulosa microcristalina, y 3164 g de celulosa microcristalina fueron introducidos en una máquina de granulación de flujo y secado (fabricada por POWREX CORPORTION, MODELO STRE-5M) y fueron granulados mientras se le rociaban 33000 g de agua purificada que contenía 6600 g de polivinilpirrolidona hasta obtener una granulado a través de una etapa de secado.

106600 g de granulado obtenido fueron mezclados con 7168 g de celulosa microcristalina, 5675 g de croscarmelosa de sodio y 369,3 g de estearato de magnesio.

La mezcla de polvo obtenida fue convertida en pastillas utilizando una máquina de fabricación de pastillas (fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., AQUA0836 de dimensión de pastilla de 17,5 mm x 9,5 mm, presión de compresión de 20 kN/golpe, forma de barra; elipse) hasta obtener pastillas cada una de las cuales pesaba 1070 mg.

108100 g de pastillas obtenidos fueron introducidos en un dispositivo de revestimiento de película (fabricado por POWREX CORPORTION, SRS-1200DS) para revestirlas mediante el rociado de 30310 g de agua purificada que contenía 1919 g de hidroxipropilmetil celulosa, 371 g de polietilenglicol 6000, 371 g de óxido de titanio y 371 g de talco dispersado, a una temperatura de entrada de 80 grados Celsius en una cantidad de 200 g/min. Fueron obtenidas pastillas revestidas de película, cada una de las cuales pesaba 1100 mg.

Ejemplo de Comparación 3

8430 g de hidrocloreuro de pioglitazona y 2106 g de celulosa microcristalina fueron introducidos en una máquina de mezclado (fabricada por POWREX CORPORTION, granulador vertical) y fueron mezclados mientras eran agitados. La mezcla obtenida fue triturada por la trituradora de molido de choro (fabricada por NPK Company, Modelo 100SP) hasta obtener una mezcla triturada de hidrocloreuro de pioglitazona y celulosa microcristalina.

93500 g de hidrocloreuro de metformina, 3936 g de la mezcla triturada de hidrocloreuro de pioglitazona y celulosa microcristalina, y 2650 g de celulosa microcristalina fueron introducidos en una máquina de granulación de flujo y secado (fabricada por POWREX CORPORTION, MODELO STRE-5M) y fueron granulados a la vez que la polivinilpirrolidona hasta obtener un granulado a través de una etapa de secado.

99370 g del granulado obtenido fueron mezclados con 6650 g de celulosa microcristalina, 5280 de croscarmelosa de sodio y 350 g de estearato de magnesio.

La mezcla de polvo obtenida fue convertida en pastillas utilizando una máquina de fabricación de pastillas (fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., AQUA0836, dimensión de pastilla de 13,5 mm x 8,5 mm, presión de compresión de 14 kN/golpe, forma de barra, elipse) hasta obtener pastillas que cada una pesaba 638 mg.

95700 g de pastillas obtenidas fueron introducidos en un dispositivo de revestimiento de película (fabricado por POWREX CORPORTION, DRS-1200DS) para revestirlas rociando 28500 g de agua purificada que contenía 1806 g de hidroxipropilmetil celulosa, 348 g de polietilenglicol 6000, 348 g de óxido de titanio y 348 g de talco dispersado, a una temperatura de entrada de 80 grados Celsius en una cantidad de 200 g/min. Después fueron obtenidas pastillas revestidas con una película de composición farmacéutica, cada una de las cuales pesaba 657 mg.

Ejemplo de Ensayo 1

Las pastillas emparejadas fueron seleccionadas mediante una inspección ocular entre las pastillas revestidas de película obtenidas en las Ejemplos anteriormente mencionados 4, 6 y 7, y los Ejemplos de Comparación 1 a 3. El número de ocurrencia de las pastillas emparejadas fue dividido por el número total de pastillas y el valor resultante se expresó en ppm. Los resultados de muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Resultado de la Medida del Régimen de Ocurrencia de la Pastilla Emparejada	
	Régimen de Ocurrencia de Pastilla Emparejada (ppm)
Ejemplo 4	0
Ejemplo 6	0
Ejemplo 7	0
Ejemplo de Comparación 1	2313
Ejemplo de Comparación 2	110
Ejemplo de Comparación 3	240

Como se indica en la Tabla 1, como para las pastillas revestidas de película obtenidas en los Ejemplos 4, 6 y 7 (pastillas de acuerdo con la presente invención) no se produjeron pastillas emparejadas y por tanto la ocurrencia de la pastilla emparejada de podría inhibir completamente. Por otra parte, como para las pastillas revestidas de película del Ejemplo de Comparación 1 a 3 (pastillas elípticas estándar), pastillas emparejadas se produjeron en cada una de ellas. Cuanto más larga es la parte lineal del borde lateral, más elevado es el régimen de ocurrencia. Particularmente, en el caso del Ejemplo de Comparación 1 en donde el borde lateral tenía la parte lineal más larga, la ocurrencia fue de 2313 ppm (aproximadamente 0,23 %).

Ejemplo de ensayo 2

En lo que se refiere a las pastillas revestidas de película obtenidas en el Ejemplo 4 y el Ejemplo de Comparación 1, fueron medidos el espesor y dureza de cada pastilla. El resultado de la medida se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2

Resultado de la Medida de Espesor y Dureza de la Pastilla		
	Espesor (mm)	Dureza (N)
Ejemplo 4	7,59 – 7,64	230
Ejemplo de Comparación 1	7,59 – 7,74	237

El espesor de la pastilla: expresado en un rango de valores medidos individualmente de 20 pastillas

La dureza de la pastilla: expresada mediante el valor medio de 10 pastillas

Como se muestra en la Tabla 2, el espesor y dureza de cada una de las pastillas revestidas de película (pastillas de acuerdo con la presente invención) obtenidas en el Ejemplo 4 fueron idénticos a los de las pastillas revestidas de película (pastillas elípticas estándar) obtenidos en el Ejemplo de Comparación 1. Más concretamente, dado que estas pastillas revestidas de película eran las mismas en los aspectos de la dimensión de pastilla (anchura y longitud de pastilla), la presión de compresión y el peso, aparentemente, la pastilla de la presente invención puede mantener su volumen grande sin aumentar el espesor así como la pastilla elíptica estándar.

Las pastillas explicadas en las Realizaciones anteriormente mencionadas y los Ejemplos ejemplifican y encarnan la idea técnica de la presente invención. Por lo tanto, la longitud, anchura y espesor de la pastilla no están limitados a los de las realizaciones sino que se pueden añadir diversos cambios a la misma siempre y cuando caigan dentro del campo de las reivindicaciones de la presente invención.

Por ejemplo, en las Realizaciones y Ejemplos anteriores, el radio de curvatura del borde lateral a lo largo de la dirección longitudinal de la pastilla está establecido en al menos 1,5 veces la longitud de la pastilla y el área proyectada en planta está establecida en al menos el 97 % con respecto al área proyectada de la pastilla elíptica estándar. Por consiguiente, esto es preferible debido a que es posible mantener el volumen grande sin aumentar el espesor o la dimensión similar de la pastilla.

Sin embargo, la relación entre el radio de curvatura del borde lateral y el radio del área proyectada respecto a la pastilla elíptica estándar difiere dependiendo de la relación de la longitud de la pastilla respecto a la anchura de la pastilla. Cuando la pastilla es corta, incluso si el radio de curvatura es pequeño, la relación del área proyectada se puede establecer en una grande. Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, si el área proyectada en planta se establece en al menos el 97 % con respecto al área proyectada de la pastilla elíptica estándar, el radio de curvatura del borde lateral puede estar por debajo de 1,5 veces la longitud de la pastilla.

Por el contrario, en el caso de una pastilla más larga, la propia área proyectada de la pastilla elíptica estándar ocupa una relación grande con respecto a un rectángulo que tiene la anchura y longitud de la pastilla. En consecuencia, de acuerdo con la presente invención, si el radio de curvatura del borde lateral se establece en al menos 1,5 veces la longitud de la pastilla, el área proyectada se puede incrementar con respecto al rectángulo que tiene la anchura y longitud de pastilla. Por consiguiente, dado que es posible mantener el volumen grande sin incrementar el espesor de la pastilla o la dimensión similar, el área proyectada vista en planta puede estar por debajo del 97 % con respecto al área proyectada de la pastilla elíptica estándar.

Además, aunque la explicación se hizo para pastillas que tenían cada una, una superficie suavizada en las respectivas realizaciones, la forma de la superficie de la pastilla no se limita a una específica sino que la pastilla puede ser una divisible formada con una ranura de división en su superficie así como la técnica convencional anteriormente mencionada. Además, la pastilla de la presente invención puede estar impresa con un sello grabado o una palabra con la finalidad de distinguirla.

Aplicabilidad Industrial

La presente invención es particularmente adecuada para una pastilla revestida de película debido a que el volumen de la pastilla se puede mantener grande sin aumentar el espesor de la pastilla o la dimensión similar y se puede

evitar que una pluralidad de pastillas se peguen entre sí incluso si están sometidas a un tratamiento de revestimiento de película o similar de manera que se mejora la producción, pero, huelga decir que es aplicable a otras pastillas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una pastilla que es más larga en una dirección vista en planta y que tiene bordes laterales (6) cada uno de los cuales se extiende a lo largo de una dirección longitudinal y tiene forma de curva que sobresale hacia fuera, en la que la pastilla tiene un área proyectada en planta de al menos el 97 % con respecto al área proyectada de una pastilla elíptica estándar teniendo partes extremas opuestas cada una de las cuales está formada por un semicírculo que tiene un diámetro de una anchura (W) de la pastilla y
- 10 el borde lateral (6) tiene un radio de curvatura (R1) de al menos 1,5 veces la longitud (L) de la pastilla y no más de 6 veces la longitud de la pastilla (L).
- 15 2. La pastilla expuesta en la reivindicación 1, que tiene toda la periferia formada por curvas que sobresalen hacia fuera, vista en planta.
3. La pastilla expuesta en la reivindicación 2, que tiene una parte extrema longitudinal (7) formada por un arco extremo (8) de un radio de curvatura (R2), teniendo el arco extremo (8) extremos opuestos conectados suavemente con los bordes (6) que se extienden a lo largo de la dirección longitudinal.
- 20 4. La pastilla expuesta en la reivindicación 1, en la que el radio de curvatura de cada borde lateral (6) es menor que 4,5 veces la longitud de la pastilla.
5. La pastilla expuesta en la reivindicación 1, en la que el radio de curvatura de cada borde lateral (6) es menor que 4 veces la longitud de la pastilla.
- 25 6. La pastilla expuesta en la reivindicación 1, en la que la longitud de la pastilla es al menos 1,5 veces la anchura de la pastilla y es menor que 2 veces la anchura de la pastilla.
- 30 7. La pastilla expuesta en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la pastilla pesa al menos 150 mg.
8. La pastilla expuesta en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la pastilla pesa al menos 300 mg.
9. La pastilla expuesta en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la pastilla pesa al menos 600 mg.

Fig. 1

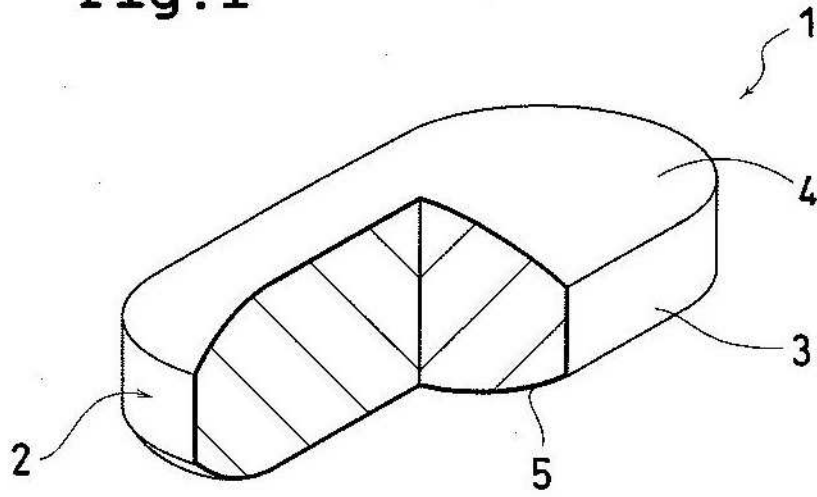


Fig. 2

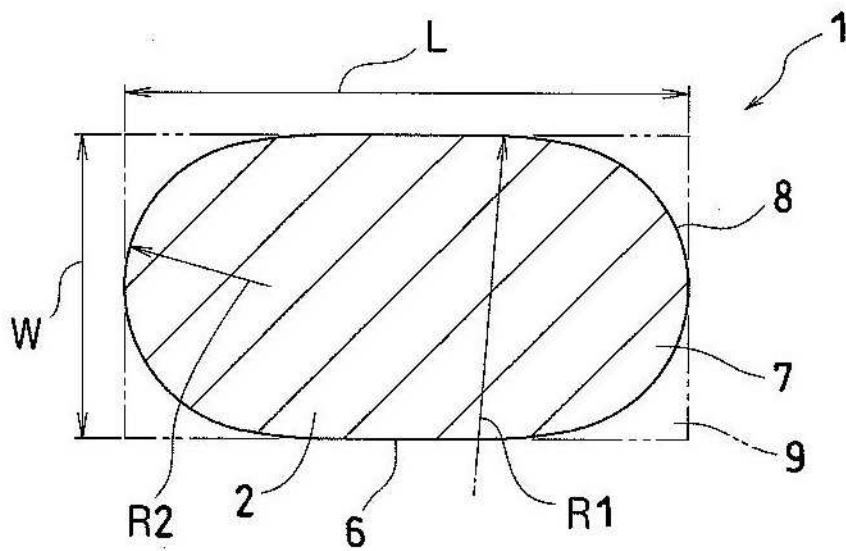


Fig. 3

TABLA DE COMPARACIÓN DE DIMENSIONES

	Longitud de pastilla (mm)	Anchura de Pastilla (mm)	Radio de Curvatura del Borde Lateral (mm)	Relación entre el Radio de Curvatura del Borde Lateral y la Longitud de Pastilla (veces)	Radio de Curvatura del Arco de Extremo (mm)	Área Proyectada vista en planta (mm ²)	Relación entre el Área Proyectada y la Elipse Estándar (%)	Relación entre el Área Proyectada de la Longitud y Anchura de la Pastilla y la Elipse (%)
Ejemplo 1	18,5	10,0	111,00	6,00	4,91	162,0617	99,1	87,6
Ejemplo 2	18,5	10,0	83,25	4,5	4,88	161,5265	98,8	87,3
Ejemplo 3	18,5	10,0	74,00	4,00	4,86	161,2501	98,6	87,2
Ejemplo 4	18,5	10,0	46,88	2,53	4,76	159,7085	97,7	86,3
Ejemplo 5	18,5	10,0	41,63	2,25	4,72	159,1345	97,3	86,0
Ejemplo 6	17,5	9,5	46,00	2,63	4,60	145,2734	98,9	87,4
Ejemplo 7	13,5	8,5	46,00	3,41	4,20	98,8138	99,7	86,1
Ejemplo de Comparación 1	18,5	10,00	--	--	5,00	183,5398	100,0	88,4
Ejemplo de Comparación 2	17,5	9,5	--	--	4,75	146,8822	100,0	88,4
Ejemplo de Comparación 3	13,5	8,5	--	--	4,25	99,2450	100,0	86,5
Ejemplo de Comparación 4	16,0	8,5	15,00	0,94	3,25	109,4838	90,9	80,5
Ejemplo de Comparación 5	19,0	9,1	23,07	1,22	3,68	143,2720	92,1	82,6

Fig. 4 (a)

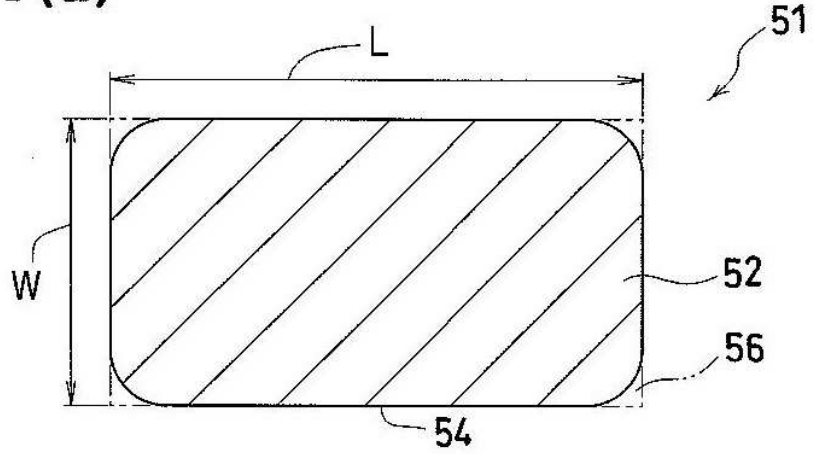


Fig. 4 (b)

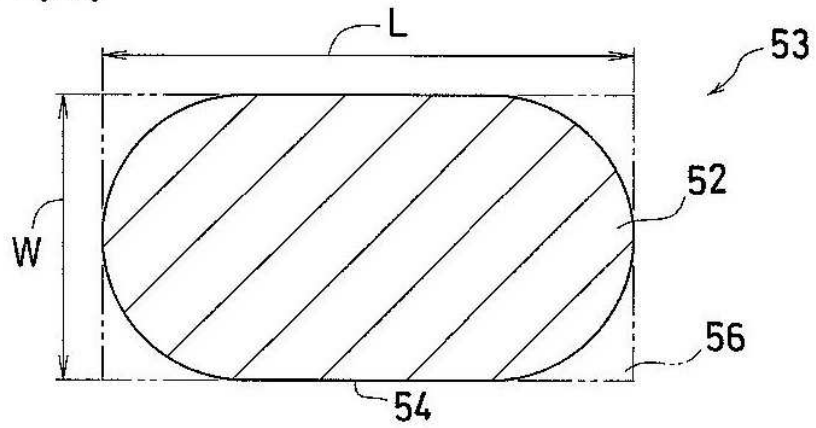


Fig. 4 (c)

