

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 968**

51 Int. Cl.:

| | |
|--------------------|-----------|
| C08L 1/28 | (2006.01) |
| C08B 11/08 | (2006.01) |
| A61K 9/20 | (2006.01) |
| A61K 47/38 | (2006.01) |
| C08B 11/20 | (2006.01) |
| C09D 101/28 | (2006.01) |
| A61K 9/16 | (2006.01) |
| A61K 9/28 | (2006.01) |
| A61K 9/50 | (2006.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.12.2011 PCT/JP2011/077778**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.06.2012 WO12074042**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2011 E 11845938 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2647648**

54 Título: **Forma de dosificación sólida que contiene una HIDROXIALQUIL CELULOSA de baja viscosidad**

30 Prioridad:

03.12.2010 JP 2010270172

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.11.2017

73 Titular/es:

**NIPPON SODA CO., LTD. (100.0%)
2-1 Ohtemachi 2-chome Chiyoda-ku
Tokyo 100-8165, JP**

72 Inventor/es:

**ABE SATORU y
KATO TAKASHI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 640 968 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

Forma de dosificación sólida que contiene una HIDROXIALQUIL CELULOSA de baja viscosidad

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una hidroxialquil celulosa que es adecuada para la producción de un agente de disolución oral, una formulación sólida soluble en el estómago, una formulación sólida soluble en el intestino, una formulación sólida de liberación lenta, una formulación sólida supresora del amargor, y similares.

10 Se reivindica prioridad sobre la solicitud de patente japonesa n.º 2010-270172, presentada el 3 de diciembre de 2010.

15 **Antecedentes de la técnica**

Se ha desarrollado un método de producción de un agente de disolución oral o similares, que es para enmascarar el amargor de un jarabe seco o facilitar la toma del jarabe, mediante el uso de partículas de recubrimiento obtenidas mediante el recubrimiento de partículas de núcleo que tienen un tamaño de partícula de 100 µm o menos con partículas de fármaco. Además, se pone de relieve el uso de partículas de núcleo que tienen un tamaño de partícula de 100 µm o menos como un sistema de administración de fármaco, tal como un agente oral o una inyección.

20 Cuando las partículas de núcleo, que tienen un tamaño de partícula de 100 µm o menos, se recubren con un fármaco (formación de capas) y se granulan, se usa un aglutinante. Sin embargo, las partículas de núcleo que tienen un tamaño de partícula de 100 µm o menos se agregan de manera extremadamente fácil debido a la unión de los puentes entre partículas que se forman mediante un agente de recubrimiento que contiene el aglutinante. En consecuencia, se reduce la cantidad de partículas de fármaco unidas a las partículas de núcleo (eficacia en la formación de capas del fármaco). Como uno de los medios para la inhibición de la agregación de las partículas de núcleo, se considera el uso de un agente de recubrimiento que tiene una fuerza de unión débil. Sin embargo, si se usa el agente de recubrimiento que tiene una fuerza de unión débil, se debilita la fuerza de unión entre las partículas de núcleo y las partículas de fármaco. Por lo tanto, las partículas de fármaco que recubren las partículas de núcleo se separan fácilmente, y se reduce la eficacia en la formación de capas del fármaco.

25 La bibliografía no de patente 1 y 2 divulgan que el uso de un agente de recubrimiento que contiene hidroxipropil celulosa, que tiene una viscosidad de 2,0 mPa·s a 2,9 mPa·s en una solución acuosa de concentración al 2 % a 20 °C, como un aglutinante suprime la agregación de partículas en cierta medida y aumenta la eficacia en la formación de capas del fármaco.

30 Entre tanto, como métodos de producción de comprimidos, se conocen la formación directa de comprimidos, la granulación y la compresión, y similares. Se conoce que, en estos métodos de producción, se usa hidroxipropil celulosa como un aglutinante para mejorar la moldeabilidad de compresión.

45 El documento WO 2009/061821 A2 describe composiciones de éter de celulosa para aplicaciones de recubrimiento de formación de película, incluyendo una composición de recubrimiento que contiene una solución acuosa de un éter de celulosa de baja viscosidad o un éter de viscosidad muy baja o un éter de hidroxipropil celulosa de viscosidad baja.

La Excipients Datasheet TDS-01 a través de Nisso HPC detalla las propiedades de un número de grados de hidroxipropil celulosa.

50 El documento WO 2009/061815 A1 describe los métodos para la producción de un éter de celulosa de viscosidad muy baja que tiene poca o ninguna decoloración y los productos de éter de celulosa que resultan de los mismos.

55 El documento WO 2005/027876 A1 describe composiciones farmacéuticas estables de derivados de bencimidazol lábil a los ácidos que usan cantidades aumentadas de hidroxipropil celulosa de viscosidad baja, y los procesos para la preparación de estas composiciones.

60 El documento WO 2009/157564 A1 describe una composición de celulosa que comprende del 55 al 75 % en masa de celulosa cristalina [A] que tiene un diámetro de partícula promedio de 80 a 150 µm, una densidad aparente suelta de 0,30 a 0,50 g/cm³ y un ángulo de reposo de 40 ° o menos; del 17,5 al 37,5 % en masa de un derivado de celulosa soluble en agua [B] que tiene un diámetro de partícula promedio de 80 µm o menos y que puede prepararse en una solución acuosa al 2 % en masa que tiene una viscosidad de 10 mPa s o menos a 20 °C; del 0,01 al 0,5 % en masa de un agente fluidizante [C]; y del 5 al 20 % en masa de un excipiente [D] que tiene un diámetro de partícula promedio de 150 µm o menos y una densidad aparente suelta de 0,60 a 1,00 g/cm³.

Bibliografía de la técnica anterior

Bibliografía no de patente

- 5 [NPL 1] Ichikawa H., Fukumori Y., Adeyeye C. M. Int. J. pharm., 156, 39-48 (1997)
 [NPL 2] Ichikawa H., Aoyagi K., Fukumori Y., AAPS Journal, 7(S2), 301 (2005)

Divulgación de la invención

10 Problemas que va a resolver la invención

Sin embargo, cuando las partículas de núcleo, que tienen un tamaño de partícula de 100 µm o menos, se recubren con un fármaco (formación de capas) y se granulan, el agente de recubrimiento que contiene hidroxipropil celulosa, que tiene una viscosidad de 2,0 mPa s a 2,9 mPa s en una solución acuosa de concentración al 2 % a 20 °C, como un aglutinante no inhibe completamente la agregación de las partículas de núcleo ni une perfectamente el fármaco a cada partícula de núcleo única. Además, un tiempo de desintegración de un comprimido, que se forma usando la hidroxipropil celulosa que tiene una viscosidad de 2,0 mPa s a 2,9 mPa s en una solución acuosa de concentración al 2 % a 20 °C, se prolonga en algunos casos. El tiempo de desintegración puede acortarse mediante la reducción de la cantidad de aglutinante. Sin embargo, en este caso, se reduce la dureza del comprimido, y esto que hace que sea difícil obtener propiedades de desintegración rápida con un alto grado de dureza.

Por lo tanto, la presente invención tiene por objeto proporcionar un aglutinante que reduce adicionalmente la velocidad de agregación de las partículas de núcleo, que aumenta adicionalmente la eficacia en la formación de capas del fármaco, y es adecuada para la obtención de comprimidos que tienen propiedades de dureza y de desintegración de comprimidos excelentes.

Medios para resolver los problemas

Con el fin de resolver los problemas anteriores, los presentes inventores llevaron a cabo un examen exhaustivo. Como resultado, estos obtuvieron un hidroxialquil celulosa que tiene una viscosidad de 1,10 mPa s a 1,95 mPa s en una solución acuosa de concentración al 2 % a 20 °C. Además, mediante el uso de un agente de recubrimiento que contiene la hidroxialquil celulosa como un aglutinante, estos intentaron recubrir las partículas de núcleo, particularmente, las partículas de núcleo que tienen un tamaño de partícula primaria promedio de 100 µm o menos con partículas de fármaco. Como resultado, estos hallaron que la velocidad de agregación de las partículas de núcleo se reduce adicionalmente, y que la eficacia en la formación de capas del fármaco se aumenta adicionalmente, en comparación con un caso en el que se usa el agente de recubrimiento que contiene hidroxipropil celulosa, que tiene una viscosidad de 2,0 mPa s a 2,9 mPa s en una solución acuosa de concentración al 2 % a 20 °C, como aglutinante. También hallaron que una formulación sólida, que se forma mediante moldeo por compresión usando una hidroxialquil celulosa que tiene una viscosidad de 1,10 mPa s a 1,95 mPa s en una solución acuosa de concentración al 2 % a 20 °C como aglutinante, tiene una resistencia de comprimido más suficiente y es superior en tiempo de desintegración, en comparación con una formulación sólida que se forma mediante moldeo por compresión usando una hidroxipropil celulosa que tiene una viscosidad de 2,0 mPa s a 2,9 mPa s en una solución acuosa de concentración al 2 % a 20 °C como aglutinante. Mediante la repetición adicional del examen basado en estos hallazgos, los presentes inventores completaron la presente invención.

Es decir, la presente invención incluye las siguientes realizaciones.

- (1) Una formulación sólida que está en una forma moldeada por compresión de partículas recubiertas, comprendiendo cada partícula recubierta:

una partícula de núcleo; y
 una capa de recubrimiento que recubre la partícula de núcleo
 en la que la capa de recubrimiento contiene una hidroxialquil celulosa que tiene una viscosidad de 1,10 mPa s a 1,95 mPa s en una solución acuosa de concentración al 2 % a 20 °C, y tiene un contenido de grupo hidroxialquilo en un intervalo del 40 % en peso al 80 % en peso.

- (2) La formulación sólida según (1), en la que la formulación sólida es un comprimido.
 (3) La formulación sólida según (2), en la que el contenido de la hidroxialquil celulosa en las formulaciones sólidas es del 1 % en peso al 30 % en peso.
 (4) La formulación sólida según (1), en la que un tamaño de partícula primaria promedio en volumen de las partículas de núcleo es de 5 µm a 1.000 µm.
 (5) La formulación sólida según (1), en la que el contenido de la hidroxialquil celulosa en la capa de recubrimiento es del 1 % en peso al 50 % en peso.
 (6) La formulación sólida según (1), en la que la capa de recubrimiento contiene además partículas de fármaco.
 (7) La formulación sólida según (1), en la que un tamaño de partícula primaria promedio en volumen de las partículas de fármaco es menor que un tamaño de partícula primaria promedio en volumen de las partículas de

núcleo.

Efectos de la invención

5 La hidroxialquil celulosa de la presente invención puede hacer posible que las partículas de fármacos se recubran casi completamente y se unan a cada partícula de núcleo única (es decir, la hidroxialquil celulosa puede aumentar la eficacia en la formación de capas del fármaco), particularmente, las partículas de núcleo que tienen un tamaño de partícula primaria promedio de 100 μm o menos, mientras que inhibe casi completamente la agregación de las partículas de núcleo.

10 Además, la hidroxialquil celulosa de la presente invención puede hacer posible que se proporcionen formulaciones sólidas, tales como comprimidos, que tengan una resistencia suficiente y un excelente tiempo de desintegración.

Breve descripción de los dibujos

15 La Figura 1 es una vista esquemática que muestra un ejemplo de un dispositivo de recubrimiento del tipo de capa de chorro.

La Figura 2 es una vista que muestra un rendimiento de partículas recubiertas del Ejemplo 4 y los Ejemplos comparativos 1 a 3 con diversos valores de presión de pulverización.

20 La Figura 3 es una vista que muestra una velocidad de agregación de partículas recubiertas del Ejemplo 4 y de los Ejemplos comparativos 1 a 3 con diversos valores de presión de pulverización.

La Figura 4 es una vista que muestra la eficacia en la formación de capas del fármaco de partículas recubiertas del Ejemplo 4 y los Ejemplos comparativos 1 a 3 con diversos valores de presión de pulverización.

25 La Figura 5 es una vista que muestra un diámetro de una gota de líquido pulverizado del Ejemplo 4 y los Ejemplos comparativos 1 a 3 con diversos valores de presión de pulverización.

Descripción detallada

(Hidroxialquil celulosa)

30 La hidroxialquil celulosa de la presente invención tiene una viscosidad de 1,10 mPa s a 1,95 mPa s y preferentemente tiene una viscosidad de 1,5 mPa s a 1,9 mPa s en una solución acuosa de concentración al 2 % a 20 °C. Si la viscosidad de la hidroxialquil celulosa es demasiado baja, la fuerza de unión de la misma tiende a reducirse. Por otra parte, si la viscosidad de la hidroxialquil celulosa es demasiado alta, las partículas de núcleo se agregan seriamente, por lo que se reduce la eficacia en la formación de capas del fármaco.

La hidroxialquil celulosa se obtiene mediante, por ejemplo, la preparación de celulosa álcali permitiendo que el hidróxido de sodio actúe sobre la celulosa como materia prima, y después provocando una reacción de sustitución entre la celulosa álcali y el óxido de alquileo. Después de la reacción de sustitución, un ácido, tal como ácido acético o ácido clorhídrico, puede añadirse al líquido de reacción para neutralizar el hidróxido de sodio, y después puede purificarse el producto resultante. Mediante la reacción de sustitución, una parte o todos los grupos -OH en una unidad de anillo de glucosa de celulosa están sustituidos con un grupo $-(\text{R-O})_m\text{-H}$. En el presente documento, R representa un grupo alquilo divalente, m representa el número de R-O repetido entre paréntesis y es un número natural igual a o mayor que 1.

45 El contenido de un grupo hidroxialquilo $-(\text{R-O})_m\text{-H}$ en la hidroxialquil celulosa está preferentemente en el intervalo del 40 % en peso al 80 % en peso, y más preferentemente en un intervalo del 53 % en peso al 78 % en peso. El contenido del grupo hidroxialquilo puede medirse mediante el método según la USP 24 (Farmacopea de Estados Unidos) y similares.

50 Los ejemplos del óxido de alquileo usado en la reacción de sustitución incluyen óxido de etileno, óxido de propileno, y similares. Entre estos, el óxido de propileno se usa preferentemente en la presente invención. Si la reacción de sustitución se produce usando óxido de propileno, se obtiene hidroxipropil celulosa.

55 El método para la producción de la hidroxialquil celulosa de la presente invención no está particularmente limitado. Los ejemplos del método incluyen un método para la producción de la hidroxialquil celulosa mediante el uso de celulosa de bajo peso molecular como materia prima; un método para la producción la hidroxialquil celulosa mediante la disolución de hidroxialquil celulosa obtenida mediante un método de producción general en agua para precipitar la hidroxialquil celulosa en la forma de un gel, separación y recolección del líquido sobrenadante, y retirada del agua; y similares.

60 (Formulación sólida)

La formulación sólida de la presente invención contiene la hidroxialquil celulosa de la presente invención. En la presente invención, la formulación sólida se refiere a gránulos, comprimidos (incluyendo comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con película, comprimidos sublinguales, y comprimidos de disolución oral), y

similares, y preferentemente se refiere a comprimidos (incluyendo comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con película, comprimidos sublinguales, y comprimidos de disolución oral). Generalmente, la formulación sólida contiene principios activos (por ejemplo, en el caso de medicamentos o productos agroquímicos, fármacos y principios activos para alimentos saludables) y, opcionalmente, contiene adicionalmente aditivos, tales como un

5 excipiente, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante, un agente retardante de la liberación, una base, un colorante, un ajustador de pH, un tampón de pH, un tensioactivo, un estabilizante, un acidulante, un saborizante, un fluidizante, un agente refrescante, un edulcorante, un componente de sabor umami, un potenciador del dulzor.

La hidroxialquil celulosa de la presente invención está contenida en la formulación sólida, principalmente como un

10 ingrediente que funciona como un aglutinante o una base.

El contenido de la hidroxialquil celulosa usada en la formulación sólida de la presente invención no está particularmente limitado, sino que el contenido es preferentemente del 1 % en peso al 30 % en peso, y más preferentemente del 3 % en peso al 20 % en peso en la formulación sólida.

15

Los ejemplos de fármacos como principios activos de medicamentos incluyen un analgésico, un analgésico antipirético, una cura para la cefalea, un remedio para la tos, un expectorante, un sedante, un antiespasmódico, un antihistamínico, un antialérgico, un agente de antiplasma, un broncodilatador, un agente para el tratamiento del asma, un agente para el tratamiento de la diabetes, un agente para el tratamiento de la enfermedad del hígado, un

20 agente para el tratamiento de las úlceras, un agente para el tratamiento de la gastritis, un digestivo estomacal, un activador de la motilidad gastrointestinal, un agente para el tratamiento de la hipertensión, un agente para el tratamiento de la angina de pecho, un antihipertensor, un agente para el tratamiento de la hipotensión, un agente para el tratamiento de la hiperlipidemia, un agente hormonal, un antibiótico, un agente antivírico, un fármaco de sulfa, un agente antiinflamatorio, un agente para la psiconeurosis, un agente hipotensor ocular, un antiemético, un

25 antiarreico, un agente para el tratamiento de la gota, un agente para el tratamiento de la arritmia, un vasoconstrictor, un digestivo, un agente que inicia (induce) el sueño o la hipnosis, un simpaticolítico, un agente para el tratamiento de la anemia, un antiepiléptico, un agente antivértigo, un agente para el tratamiento del trastorno del equilibrio, un agente para el tratamiento de la tuberculosis, un agente para el tratamiento de la avitaminosis, un agente para el tratamiento de la demencia, un agente para el tratamiento de la incontinencia urinaria, un agente anticinetótico, un germicida oral, helmínticos, un suplemento vitamínico, aminoácidos, minerales, y similares. Más específicamente, los ejemplos incluyen fármacos para el sistema nervioso central (acetaminofeno, aspirina, indometacina, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco sódico, clorhidrato de meclufenoxato, clorpromazina, tolmetina sódica, clorhidrato de milnacipran, fenobarbital, y similares), fármacos para el sistema nervioso periférico (etomidolona, clorhidrato de tolperisona, etilbromuro de pipetanato, bromuro de metil benacticio, flopropiona, y similares), hemostáticos (sulfato de sodio de carbazocromo, sulfato de protamina, y similares), fármacos para los

30 órganos circulatorios (aminofilina, enoxacina, clorhidrato de etilefrina, clorhidrato de diltiazem, digitoxina, captopril, y similares), fármacos para los órganos respiratorios (clorhidrato de efedrina, clorhidrato de clorprenalina, citrato de oxeladina, cloperastina, cromoglicato de sodio, y similares), fármacos para los órganos digestivos (cloruro de berberina, clorhidrato de loperamida, cimetidina, clorhidrato de ranitidina, famotidina, y similares), vasodilatadores coronarios (nifedipina, nocardipina, verapamil, y similares), suplementos vitamínicos (ácido ascórbico, clorhidrato de tiamina, pantotenato de calcio, butirato de rivoftavina, y similares), formulaciones metabólicas (mesilato de camostat, mizoribina, cloruro de lisozima, y similares), fármacos antialérgicos (clorhidrato de ciproheptadina, clorhidrato de difenhidramina, tartrato de alimemazina, tosilato de suplatast, maleato de difenhidramina, y similares), agentes quimioterapéuticos (aciclovir, enoxacina, ofloxacina, trihidrato de ácido pipemídico, levofloxacina, y similares),

35 antibióticos (eritromicina, clorhidrato de cefcapeno pivoxilo, ceferam pivoxilo, cefpodoxima proxetilo, cefaclor, cefalexina, claritromicina, rokitamicina, y similares), y similares.

Los ejemplos de fármacos como principios activos de productos agroquímicos incluyen un bactericida, un agente antivírico, un germicida, un miticida, un pesticida, un nematocida, un rodenticida, un herbicida, un regulador del crecimiento de la planta, un fertilizante, un reductor de la fitotoxicidad, y similares.

50

Entre los compuestos anteriores como principios activos de medicamentos o productos agroquímicos, los compuestos que tienen un resto formador de sal también incluyen sales fisiológicamente o farmacéuticamente aceptables de los mismos (particularmente, sales médicamente o agroquímicamente aceptables, y similares) y

55 similares.

Los principios activos de alimentos saludables se refieren a los ingredientes que se mezclan para mejorar la salud. Los ejemplos de los mismos incluyen polvo de aojiru, aglicona, *Agaricus subrufescens*, ginseng indio, astaxantina, acerola, aminoácidos (valina, leucina, isoleucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, histidina, cistina, tirosina, arginina, alanina, ácido aspártico, polvo de algas, glutamina, ácido glutámico, glicina, prolina, serina, y similares), ácido alginico, extracto de hoja de ginkgo, péptidos de sardina, cúrcuma, ácido urónico, equinácea, *Eleutherococcus senticosus*, oligosacáridos, ácido oleico, nucleoproteínas, péptidos de bonito, catequina, potasio, calcio, carotínido, tamarindo malabar, L-carnitina, quitosano, ácido linoleico conjugado, *Aloe arborescens*, extracto de *Gymnema silvestre*, ácido cítrico, *Orthosiphon stamineus*, glicérido, glicerol, glucagón, glutamina, glucosamina, L-glutamina, clorela, extracto de arándano rojo, uña de gato, germanio, enzimas, extracto de ginseng coreano, coenzima Q10, colágeno, péptidos de colágeno, forskolina de *Coleus forskohlii*, condroitina, polvo de cáscara de

65

- psilio, extracto de espinillo, saponina, lípidos, L-cistina, extracto de albahaca japonesa, citrimax, ácido graso, esteroles vegetales, extracto de semilla, espirulina, escualeno, extracto de salsa blanca, ceramida, selenio, extracto de mosto de ST John, isoflavona de haba de soja, saponina de haba de soja, péptidos de haba de soja, lecitina de haba de soja, monosacárido, proteínas, extracto de árbol de pecho, hierro, cobre, ácido docosahexaenoico, tocotrienol,
- 5 nattoquinasa, extracto de cultivo de natto bacilo, sodio de niacina, ácido nicotínico, disacárido, lactobacilo, ajo, *Serenoa repens*, arroz germinado, extracto de lágrimas de Job, extracto de hierbas, extracto de valeriana, ácido pantoténico, ácido hialurónico, biotina, picolinato de cromo, vitamina A, A2, B1, B2, B6, B12, C, D, E, y K, hidroxitiroso, bifidobacterias, levadura de cerveza, fructooligosacárido, flavonoide, extracto de flor de carnicero, cimicífuga, arándano azul americano, extracto de ciruela pasa, proantocianidina, proteínas, propóleo, bromelina,
- 10 probióticos, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, β -caroteno, péptidos, extracto de cártamo, extracto del hongo maitake, extracto de maca, magnesio, cardo de leche, manganeso, mitocondrias, minerales, mucopolisacárido, melatonina, *phellinus linteus*, polvo de extracto de meliloto, molibdeno, polvo vegetal, ácido fólico, lactosa, picolina, ácido linoleico, ácido lipoico, fósforo, luteína, lecitina, ácido rosmarínico, jalea real, DHA, EPA, y similares.
- 15 Los ejemplos del agente retardante de la liberación incluyen alginato de sodio, un polímero de carboxivinilo; polímeros basados en ácido acrílico tales como una suspensión de copolímero de aminoalquil metacrilato RS [Eudragit RS (nombre comercial), fabricado por Rohm Pharma Company] y copolímero de etil acrilato-metil metacrilato [Eudragit NE (nombre comercial), fabricado por Rohm Pharma Company], y similares.
- 20 Los ejemplos del excipiente incluyen almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón parcialmente pregelatinizado, almidón pregelatinizado, y almidón poroso; sacáridos y alcoholes de azúcar tales como lactosa, fructosa, glucosa, D-manitol, sorbitol, trehalosa, y eritritol; fosfato de calcio anhidro, celulosa cristalina, carbonato de calcio precipitado, silicato de calcio, y similares.
- 25 Los ejemplos del desintegrante incluyen carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, almidón de carboximetilo sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón de hidroxipropilo, y similares.
- Los ejemplos del aglutinante incluyen celulosa cristalina, polivinilpirrolidona, goma arábiga, y similares.
- 30 Los ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, éster de ácido graso de sacarosa, fumarato de estearilo sódico, y similares.
- Los ejemplos del colorante incluyen colorantes alimentarios tales como amarillo alimentario n.º 5, rojo alimentario n.º 2, y azul alimentario n.º 2, tintes de lago alimentarios, sesquióxido de hierro, y similares.
- 35 Los ejemplos del ajustador de pH incluyen una sal de ácido cítrico, una sal de ácido fosfórico, una sal de ácido carbónico, una sal de ácido tartárico, una sal de ácido fumárico, una sal de ácido acético, sal de aminoácido, y similares.
- 40 Los ejemplos del tampón de pH incluyen un tampón de ácido cítrico-citrato de sodio y similares.
- Los ejemplos del tensioactivo incluyen lauril sulfato de sodio, polisorbato, polioxipropileno glicol de polioxietileno, y similares.
- 45 Los ejemplos del estabilizante incluyen tocoferol, edetato de tetrasodio, amida de ácido nicotínico, ciclodextrinas, y similares.
- Los ejemplos del acidulante incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, y similares.
- 50 Los ejemplos del saborizante incluyen mentol, aceite de menta, aceite de limón, vainilina, y similares.
- Los ejemplos del fluidizante incluyen anhídrido silícico, dióxido de silicio hidratado, y similares.
- Los ejemplos del agente refrescante incluyen compuestos basados en terpeno (alcohol de monoterpeno y similares) tales como alcanfor y borneol, aceite refinado, esencia, o polvo que contiene los compuestos basados en terpeno; aceite refinado, esencia, o polvo de menta, hierbabuena, menta fría, y similares; el aceite refinado o la esencia que se adsorbe sobre un vehículo en polvo (por ejemplo, dextrina), los agentes obtenidos mediante mezclado del aceite refinado y la esencia con un excipiente (goma arábiga o similares) y una base líquida (agua, alcohol, o similares) y la granulación del producto resultante, y similares.
- 60 Los ejemplos del edulcorante incluyen edulcorantes basados no en carbohidratos, alcohol de azúcar, sacáridos, y similares. Como edulcorante basado no en carbohidratos, puede usarse cualquier edulcorante sintético y natural.
- 65 Los ejemplos del ingrediente sabroso incluyen ingredientes sabrosos basados en aminoácido (aminoácidos o una sal de los mismos, por ejemplo, ácido glutámico, glutamato de sodio, glutamato de potasio, clorhidrato de ácido glutámico, guanilato de sodio, ácido inosínico, inosinato de sodio, sal de arginina-ácido glutámico, ácido aspártico,

aspartato de sodio, glicina, y alanina), ingredientes sabrosos basados en péptido (dipéptido tal como L-glutamil-L-glutamato y L-glutamil-L-serina; tripéptido tal como tri-L-glutamato y L-glutamil-L-glicil-L-serina; y similares), ingredientes sabrosos basados en ácido carboxílico (sales de ácido carboxílico tales como succinato de sodio, y similares), y similares.

5 Además, la formulación sólida puede contener un potenciador del dulzor (o un encurtido) que tiene un sabor salado (sabor salino). Los ejemplos del potenciador del dulzor incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, sales de ácido fosfórico (fosfato de monohidrógeno de potasio, fosfato de hidrógeno de sodio, y similares), y similares. El potenciador del dulzor (o encurtido) es una sal neutra, por ejemplo, una sal disociada como un ion de sodio y/o un ion de cloro (ion de cloruro), en muchos casos.

15 El método de producción de una formulación sólida no está particularmente limitado. Los ejemplos del método incluyen un método en el que un excipiente o un desintegrante se añade a y se mezcla con un fármaco principal, el producto resultante se amasa con partículas finas de la hidroxialquil celulosa según la presente invención para granularse mediante el uso de una máquina de granulado o similar, seguido de secado y granulación, un lubricante tal como estearato de magnesio se mezcla con el producto resultante, y la mezcla se somete a formación de comprimidos (granulación y formación de comprimidos en húmedo o granulación y formación de comprimidos en seco); un método en el que un fármaco principal, un excipiente, y las partículas finas de la hidroxialquil celulosa según la presente invención se mezclan entre sí, un lubricante se mezcla con el producto resultante, y la mezcla se somete a formación de comprimidos (formación directa de comprimidos en seco); y similares.

(Partículas recubiertas)

25 La hidroxialquil celulosa de la presente invención puede usarse para la producción de partículas recubiertas. Las partículas recubiertas incluyen partículas de núcleo y una capa de recubrimiento que recubre las partículas de núcleo. La capa de recubrimiento es una capa que contiene la hidroxialquil celulosa de la presente invención.

<Partículas de núcleo>

30 Las partículas de núcleo usadas en las partículas recubiertas pueden ser partículas que incluyen solo el principio activo ejemplificado anteriormente (por ejemplo, en el caso de medicamentos o productos agroquímicos, fármacos o principios activos para alimentos saludables), partículas que incluyen una mezcla de un vehículo y un principio activo, partículas en las que un principio activo recubre la superficie de un vehículo, o partículas que incluyen un vehículo que no contiene un principio activo en modo alguno. Las partículas de núcleo pueden usarse sin una limitación particular, siempre y cuando no causen colapso de la forma durante la operación.

40 El límite superior del tamaño de partícula primaria promedio en volumen de las partículas de núcleo es preferentemente 1.000 μm , más preferentemente 500 μm , y de manera particularmente preferente 100 μm . Además, el límite inferior del tamaño de partícula primaria promedio en volumen de las partículas de núcleo es preferentemente 5 μm y preferentemente 10 μm . El tamaño de partícula primaria promedio en volumen es un valor de tamaño de partícula D_{50} que representa un 50 % acumulativo en la distribución del tamaño de partícula que se obtiene mediante la medición del tamaño de partícula usando un analizador de distribución de tamaño de partícula del tipo de difracción de láser (por ejemplo, LDSA-2400; fabricado por Tonichi Computer Applications Co., Ltd.) con la condición de una presión neumática de 343,23 kPa (3,5 kgf/cm^2) y una distancia focal de 100 mm. Además, la forma de la partícula puede observarse con un microscopio electrónico de barrido (por ejemplo, JSM-7330; fabricado por JEOL Ltd.).

50 Como partículas de núcleo, pueden usarse, por ejemplo, una píldora, gránulos, polvo, un único cristal de un fármaco, un agregado de polvo de fármaco, partículas de lactosa, hidroxapatita, partículas de carbonato de calcio; los gránulos de celulosa cristalina que están disponibles en el mercado como partículas de núcleo de recubrimiento en el campo de la producción de fármacos, gránulos de sacarosa esféricos, gránulos de manitol esféricos, y similares.

55 Las partículas de núcleo pueden ser formulaciones de liberación controlada tales como una formulación de liberación rápida y una formulación de liberación sostenida (formulación de liberación lenta). Las partículas de núcleo pueden contener aditivos comúnmente usados. Los ejemplos de los aditivos incluyen un excipiente, un desintegrante, un aglutinante, un lubricante, un colorante, un ajustador de pH, un tampón de pH, un tensioactivo, un agente retardante de la liberación, un estabilizante, un acidulante, un saborizante, un fluidizante, un agente refrescante, un edulcorante, un ingrediente sabroso, un potenciador del dulzor, y similares. Los ejemplos de estos aditivos incluyen aquellos descritos anteriormente, y estos aditivos se usan en la cantidad comúnmente usada en el campo de la producción de fármacos.

60 Los ejemplos de otros ingredientes que pueden contenerse en la partícula de núcleo también incluyen un antioxidante o un inhibidor de la oxidación, un dispersante, una suspensión, un adyuvante de solubilización, un espesante (polímeros solubles en agua tales como un polímero de carboxivinilo, alcohol de polivinilo, y gelatina; éteres de celulosa tales como carboximetilcelulosa), un antiséptico o un conservante (parabenos tales como metilparabeno y butilparabeno), un germicida o un bactericida (ácidos benzoicos tales como benzoato de sodio), un

agente antiestático, un agente de corrección del sabor o un agente de enmascaramiento, un agente de corrección del olor, un antiespumante, un agente de tonicidad, un agente calmante, y similares. Un tipo de estos aditivos puede usarse solo, o dos o más tipos de los mismos pueden usarse en combinación. El proceso de producción de las partículas de núcleo no está particularmente limitado y puede emplear un método de granulación general.

5

<Capa de recubrimiento>

El contenido de la hidroxialquil celulosa en la capa de recubrimiento no está particularmente limitado. El contenido es preferentemente del 1 % en peso al 50 % en peso y más preferentemente del 3 % en peso al 30 % en peso en la capa de recubrimiento.

10

La capa de recubrimiento preferentemente contiene además partículas de fármaco.

Los ejemplos de las partículas de fármaco incluyen partículas de los principios activos ejemplificados anteriormente.

15

El tamaño de las partículas de fármaco no está particularmente limitado y generalmente es más pequeño que el tamaño de las partículas de núcleo. El tamaño de partícula primaria promedio en volumen de las partículas de fármaco es preferentemente de 0,1 μm a 100 μm , más preferentemente de 0,5 μm a 50 μm , y de manera particularmente preferente de 1 μm a 10 μm .

20

La capa de recubrimiento puede contener además una sustancia (potenciador de fuerza de unión) que tiene una función de potenciar la fuerza de unión entre las partículas de núcleo y las partículas de fármaco. Los ejemplos de la sustancia incluyen ácidos grasos orgánicos (ácido láurico, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido esteárico, y similares), derivados de éster de ácidos grasos orgánicos, alcoholes superiores (alcohol de cetilo, alcohol de estearilo, y similares), ésteres de ácido graso de glicerina (monoestearato de glicerilo y similares), polietilen glicoles (macrogol 6000 y similares), sustancias similares a cera tal como cera natural (cera de carnauba, cera de arroz, y similares), y similares. Entre estos, al menos un tipo seleccionado entre el grupo que consiste en un polialquilen glicol, un éster de ácido graso superior de polialquilen glicol, un ácido graso superior, un alcohol superior, un éster de alcohol superior, y cera natural es preferible, y polietilen glicol es particularmente preferible. Como potenciador de fuerza de unión, es preferible un potenciador hidrófilo. Además, el punto de fundición del potenciador de fuerza de unión es preferentemente de 40 $^{\circ}\text{C}$ a 70 $^{\circ}\text{C}$ y de manera particularmente preferente de 50 $^{\circ}\text{C}$ a 65 $^{\circ}\text{C}$. El contenido del potenciador de fuerza de unión en la capa de recubrimiento no está particularmente limitado. El contenido es preferentemente del 0,1 % en peso al 20 % en peso y más preferentemente del 0,5 % en peso al 15 % en peso en la capa de recubrimiento.

25

La capa de recubrimiento puede contener otra base de recubrimiento. El tamaño de partícula promedio en volumen de la base de recubrimiento es preferentemente de 0,1 μm a 100 μm y más preferentemente de 0,1 μm a 50 μm .

30

Los ejemplos de otra base de recubrimiento incluyen bases de polímero, gránulos inorgánicos, y similares. Además, los aditivos ejemplificados anteriormente que pueden contenerse en las partículas de núcleo pueden usarse como otra base de recubrimiento.

35

Los ejemplos de las bases de polímero incluyen polímeros sintéticos o naturales. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen polímeros acrílicos, polímeros degradables *in vivo*, polímeros basados en polivinilo, y similares.

40

Los ejemplos de los polímeros acrílicos incluyen un copolímero E de aminoalquil metacrilato, un copolímero de ácido metacrílico-metil metacrilato, y similares. Los ejemplos de los polímeros degradables *in vivo* incluyen homopolímeros o copolímeros que incluyen ácido L-láctico, ácido D-láctico, ácido DL-láctico, ácido glicólico, ϵ -caprolactona, y N-metilpirrolidona, o una mezcla de estos polímeros, policaprolactam, quitina, quitosano, y similares. Los ejemplos de los polímeros basados en polivinilo incluyen dietilaminoacetato de polivinilacetato, un copolímero de PVA, y similares.

45

Como base de polímero, puede usarse preferentemente una base de control de elución tal como una base de recubrimiento soluble en el intestino, una base de recubrimiento soluble en el estómago, una base de recubrimiento no soluble en agua, una base de recubrimiento de liberación lenta, o una base de recubrimiento soluble en agua. Entre estos, se ejemplifica preferentemente una base de recubrimiento no soluble en agua. Un tipo de estas bases de polímero puede usarse solo, o dos o más tipos de las mismas pueden usarse en combinación. Por ejemplo, se ejemplifican preferentemente una combinación de base de recubrimiento no soluble en agua y una base de recubrimiento soluble en el intestino, y una combinación de una base de recubrimiento no soluble en agua y una base de recubrimiento soluble en agua.

50

55

Como base de recubrimiento soluble en el intestino, puede usarse un polímero que es no soluble prácticamente en un líquido ácido y es soluble en un líquido alcalino. Los ejemplos de estos incluyen un copolímero LD de ácido metacrílico (Eudragit L30D55; fabricado por Evonik Industries), un copolímero L de ácido metacrílico (Eudragit L100; fabricado por Evonik Industries), un copolímero S de ácido metacrílico (Eudragit S100; fabricado por Evonik Industries), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (AQOAT), carboximetil etilcelulosa (CMEC), acetato ftalato de celulosa (CAP), acetato ftalato de polivinilo (PVAP), acetato

60

65

trimelitato de celulosa (CAT), Aquateric (dispersión acuosa de CAP), ceína, y similares.

Como base de recubrimiento no soluble en agua, pueden usarse las sustancias que no están prácticamente disueltas en agua pero que están disueltas o dispersadas uniformemente en disolventes orgánicos tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, y acetona. Por ejemplo, son preferibles la etil celulosa; una resina no soluble en agua tal como goma laca; un polímero acrílico no soluble en agua tal como un copolímero RS de aminoalquil metacrilato (Eudragit RS; fabricado por Evonik Industries) y un copolímero RSPO de ácido metacrílico (Eudragit RSOP; fabricado por Evonik Industries), y similares. Entre estos, es preferible un polímero acrílico no soluble en agua.

Los ejemplos de la base de recubrimiento soluble en agua incluyen metil celulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, y similares.

Los ejemplos de los gránulos inorgánicos incluyen talco, cloruro de sodio, citrato de sodio, anhídrido silícico blando (sílice), carbonato de calcio precipitado, estearato de magnesio, estearato de calcio, óxido de titanio, y similares. Entre estos, es preferible la sílice. Si se mezclan los gránulos inorgánicos, se mejora la fluidez de la formulación sólida.

Las partículas recubiertas de la presente invención se obtienen recubriendo las partículas de núcleo con la capa de recubrimiento mediante el uso de un método de recubrimiento conocido.

Los ejemplos del método de recubrimiento incluyen los métodos divulgados en publicaciones tales como «Granulation Handbook» (editada por The Association of Powder Process Industry and Engineering, Japón, Ohmsha, Ltd.), «Formulation of Preparation for Oral Administration» (editada por el Prof. Mitsuru HASHIDA, Escuela de Posgrado y Universidad de Ciencias Farmacéuticas, Universidad de Kioto, Yakugyo Jiho, Inc), «Particle Design Engineering» (editada por The Society of Powder Technology, Japón, Sangyo-Tosho Publishing Co., Ltd.), y «Particle Design and Preparation Technology» (editada por Yoshiaki Kawashima, presidente de The Society of Powder Technology, Japón/Division of Particulate Design and Preparations, Yakugyo Jiho, Inc). En la presente invención, es preferible un método de recubrimiento fluidizado, y es particularmente preferible un método de recubrimiento de capa de chorro.

Los dispositivos para la realización de recubrimientos fluidizados incluyen un dispositivo de recubrimiento del tipo de lecho fluidizado, un dispositivo de recubrimiento del tipo de capa de chorro, y un dispositivo de recubrimiento del tipo de laminación de fluido. Entre estos, es particularmente preferible un dispositivo de recubrimiento del tipo de capa de chorro.

La parte inferior del dispositivo de recubrimiento del tipo de capa de chorro está configurada con una pantalla a través de la que cual puede pasar el flujo de aire soplado hacia arriba desde la parte inferior. Debido al flujo de aire, las partículas suministradas a la pantalla se hacen flotar y se fluidizan dentro del dispositivo. A la capa de partículas que fluye, se pulveriza un agente de recubrimiento. Los ejemplos del método de pulverización incluyen un método de pulverización del agente de recubrimiento desde la parte superior (pulverización superior), un método de pulverización del agente de recubrimiento desde la parte inferior (pulverización inferior), un método de pulverización del agente de recubrimiento desde la parte lateral (pulverización tangencial), y similares. Entre estos, se usa generalmente el método de pulverización superior. El secado se realiza mediante el uso del flujo de aire soplado desde la parte de por debajo de la pantalla.

El dispositivo de recubrimiento del tipo de capa de chorro incluye un tubo interno cilíndrico (tubo de guía) dentro del dispositivo, y está configurado para soplar hacia arriba la pantalla únicamente desde la parte de por debajo del tubo de guía. Puesto que el flujo de aire se sopla desde la parte inferior a una velocidad alta dentro del tubo de guía, las partículas flotan hacia arriba, por lo que se forma una capa de chorro de las partículas. Las partículas lanzadas hacia arriba caen hacia el exterior del tubo de guía, se deslizan hacia la parte inferior, y después se lanzan hacia arriba de nuevo mediante el flujo de aire. Una boquilla de pulverización se coloca en el centro de la pantalla, y generalmente emplea un método de pulverización de un agente de recubrimiento para la parte superior (pulverización inferior). Una presión de pulverización es preferentemente de 0,05 MPa a 0,5 MPa, más preferentemente de 0,1 MPa a 0,3 MPa, y de manera particularmente preferente de 0,15 MPa a 0,2 MPa. Un diámetro de una gota de líquido pulverizado (D_{50}) es preferentemente de 1 μm a 30 μm , más preferentemente de 3 μm a 20 μm , y de manera particularmente preferente de 8 μm a 13 μm . El secado se realiza mediante el flujo de aire soplado hacia arriba desde la parte de por debajo de la pantalla. La Figura 1 es una vista esquemática que muestra un ejemplo de un dispositivo de recubrimiento del tipo de capa de chorro.

El dispositivo de recubrimiento del tipo de laminación de fluido es un dispositivo que se obtiene instalando un disco de laminación en la parte inferior del dispositivo de recubrimiento del tipo de capa de chorro en lugar de la pantalla, y las partículas fluidas usando el flujo de aire soplado hacia arriba desde la periferia del disco de laminación.

Después del recubrimiento, la formulación sólida como las partículas recubiertas puede someterse opcionalmente a otro proceso de recubrimiento tal como recubrimiento de película, recubrimiento de azúcar, recubrimiento de azúcar

de capa delgada, recubrimiento de azúcar sin azúcar, o recubrimiento de azúcar de capa delgada sin azúcar. Además, cuando se obtienen gránulos de recubrimiento, gránulos finos, o partículas de fármaco, estos se pueden hacer en forma de comprimidos sometiéndolos a moldeo por compresión junto con otros excipientes. Además, las partículas recubiertas pueden cargarse en cápsulas para hacerse en forma de cápsulas. Además, las partículas

5 pueden tomarse tal como son empaquetándose individualmente como gránulos o gránulos finos. Como alternativa, las partículas pueden hacerse en forma de una formulación disuelta tras su uso, un comprimido desintegrado rápidamente en la cavidad oral, una formulación de liberación lenta, una formulación del tipo de lámina de película, una formulación gomosa, o una formulación gelatinosa. Ejemplos

10 A continuación, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los ejemplos, pero la presente invención no está limitada a los ejemplos.

Ejemplo de referencia 1

15 La hidroxipropil celulosa, que tiene una viscosidad de 2,2 mPa s en una solución acuosa de concentración al 2 % a 20 °C, se disolvió en agua a una concentración del 15 %. Esta solución acuosa se calentó hasta aproximadamente 62 °C y, como resultado, una parte de la hidroxipropil celulosa se precipitó en la forma de gel. Un líquido sobrenadante se separó y se recogió y se diluyó con agua, obteniendo de este modo una solución acuosa que contiene hidroxipropil celulosa de concentración al 2 %. La viscosidad de la hidroxipropil celulosa a 20 °C era 1,70

20 mPa s. Se retiró el agua del líquido sobrenadante, obteniendo de este modo hidroxipropil celulosa.

Ejemplo de referencia 2

25 La hidroxipropil celulosa, que tiene una viscosidad de 1,84 mPa s en una solución acuosa de concentración al 2 % a 20 °C, se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que la temperatura de calentamiento se cambió a 58 °C.

Ejemplo de referencia 3

30 La hidroxipropil celulosa, que tiene una viscosidad de 1,93 mPa s en una solución acuosa de concentración al 2 % a 20 °C, se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que la temperatura de calentamiento se cambió a 55 °C.

Las partículas recubiertas se evaluaron de la siguiente manera.

35 (Velocidad de agregación)

La distribución de tamaño de partícula de las partículas recubiertas de CCSS se midió usando un tamiz de vibración electromagnética (fabricado por TSUTSUI SCIENTIFIC INSTRUMENTS CO., LTD., la cantidad de muestra añadida:

40 1 g). Las partículas de cada fracción se observaron con un microscopio digital y, como resultado, las partículas en una fracción no inferior a un punto de inflexión en un diagrama de probabilidad normal logarítmica de % acumulativo de partículas de tamaño inferior se consideraron como agregados. Por lo tanto, se tomó como velocidad de agregación una proporción de la cantidad de partículas clasificadas como no inferiores a un punto de inflexión en la cantidad total de partículas.

45 (Eficacia en la formación de capas del fármaco)

10 mg de partículas recubiertas de CCSS se pusieron en un matriz de medición que tiene un volumen de 100 ml, se vertió agua purificada en el matraz, y se disolvió el CCSS y se extrajo. A continuación, se añadió agua purificada al matraz para preparar 100 ml de una solución. Esta solución se filtró a través de un filtro de membrana de 0,1 µm. La absorbancia del filtrado a una longitud de onda de medición de 363 nm se midió usando un absorciómetro de luz visible/ultravioleta (UV-150-02, fabricado por Shimadzu Corporation). Sobre la base de una curva de calibración creada de antemano, el contenido de CCSS se calculó a partir de la absorbancia medida. Se obtuvo una eficacia en la formación de capas del fármaco multiplicando la masa total de las partículas recubiertas obtenidas en la operación

55 de revestimiento por el contenido de CCSS calculado anteriormente, y dividiendo el valor de resultado por la masa total de CCSS suministrada a la operación de recubrimiento.

(Diámetro de gota de líquido de pulverización)

60 Un líquido de pulverización se pulverizó a una presión de pulverización predeterminada en un entorno abierto a temperatura ambiente. Mediante el uso de un analizador de distribución de tamaño de partícula del tipo de dispersión de láser (LDSA-2400A, fabricado por Tonichi Computer Applications Co., Ltd.), las gotas de líquido pulverizado se midieron en una posición 40 mm alejada de la punta de una pistola de pulverización. La medición se realizó tres veces, y se calculó el promedio.

65

Ejemplo de referencia 4

Se disolvieron 1,5 partes en peso de hidroxipropil celulosa, que se obtuvo en el Ejemplo 1 y tenía una viscosidad de 1,70 mPa s en una solución acuosa de concentración al 2 % a 20 °C, en 80 partes en peso de agua destilada. En esta solución, se dispersaron 4 partes en peso de sulfonato de sodio de carbazocromo (CCSS, tamaño de partícula promedio de 4 µm, fabricado por Sanwa Chemical Co., Ltd.), obteniendo de este modo un líquido de pulverización (SL).

Se pusieron 50 partes en peso de lactosa que tiene un tamaño de partícula primaria de 63 µm a 75 µm en un dispositivo de recubrimiento de capa de chorro (una longitud de tubo de guía de 170 mm, una frecuencia de soplador de ventilación de 12 Hz) mostrado en la Figura 1, y el aire (Aire) de 65 °C y el líquido de pulverización (SL) se pulverizaron a velocidades de 0,15 m³/min y 1,4 ml/min respectivamente desde la parte inferior del dispositivo con una presión de pulverización predeterminada. La temperatura de ventilación era de 26 °C a 30 °C.

Mediante la operación de recubrimiento anterior, se obtuvieron partículas recubiertas de CCSS. Los resultados de evaluación de lo mismo se muestran en las Figuras 2 a 5.

Ejemplo comparativo 1

Las partículas recubiertas de CCSS se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 4, excepto que se usó la hidroxipropil celulosa, que tiene una viscosidad de 2,68 mPa s en una solución acuosa de concentración al 2 % a 20 °C, en lugar de hidroxipropil celulosa, que tiene una viscosidad de 1,70 mPa s en una solución acuosa de concentración al 2 % a 20 °C. Los resultados de evaluación de lo mismo se muestran en las Figuras 2 a 5.

Ejemplo comparativo 2

Las partículas recubiertas de CCSS se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 4, excepto que se usó polivinilpirrolidona de viscosidad baja (PVP-10, fabricada por Sigma-Aldrich Co.), que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 10.000, en lugar de hidroxipropil celulosa, que tiene una viscosidad de 1,70 mPa s en una solución acuosa de concentración al 2 % a 20 °C. Los resultados de evaluación de lo mismo se muestran en las Figuras 2 a 5.

Ejemplo comparativo 3

Las partículas recubiertas de CCSS se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 4, excepto que se usó polivinilpirrolidona de viscosidad alta (PVP-40T, fabricada por Sigma-Aldrich Co.), que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 40.000, en lugar de hidroxipropil celulosa, que tiene una viscosidad de 1,70 mPa s en una solución acuosa de 20 °C que contiene la hidroxipropil celulosa a una concentración del 2 %. Los resultados de evaluación de lo mismo se muestran en las Figuras 2 a 5.

La Figura 2 es una vista que muestra el rendimiento de las partículas recubiertas. En cualquiera del Ejemplo 4 y los Ejemplos comparativos 1 a 3, el rendimiento era del 90 % o superior en general. Se considera que la pérdida del producto es el resultado de la fuga de las partículas fuera de la cámara y el paso de las partículas a través del filtro de la bolsa. En el Ejemplo comparativo 3, se produjo la pérdida de producto puesto que las partículas se unieron al tubo de guía a una presión de pulverización de 0,19 MPa. Se considera que esto se debe a que las partículas de núcleo se soplan hacia arriba excesivamente debido a la corriente de chorro producida por el pulverizador de alta presión y la cantidad de las partículas de núcleo que fluyen dentro del tubo de guía resulta insuficiente, por lo que las gotas de líquido pulverizado, que se supone que entran en contacto con las partículas de núcleo, llegan a unirse demasiado al tubo de guía.

La Figura 3 es una vista que muestra la velocidad de agregación de las partículas. A medida que aumentaba la presión de pulverización, la velocidad de agregación tendía a reducirse. A cualquier presión de pulverización, las partículas recubiertas del Ejemplo 4 se agregan menos en comparación con las partículas recubiertas de los Ejemplos comparativos 1 a 3. La Figura 5 es una vista que muestra el diámetro de las gotas de líquido pulverizado. A partir del dibujo, se confirma que cuando mayor es la presión de pulverización, menor es el diámetro de las gotas líquidas. Mediante la comparación de la Figura 3 con respecto a la Figura 5, se halla que el diámetro de las gotas de líquido está correlacionado con la velocidad de agregación. Es decir, a medida que disminuye el diámetro de las gotas de líquido, la velocidad de agregación tiende a disminuir. A una concentración constante, cuando más grande es el diámetro de las gotas de líquido, más aumenta la cantidad de un aglutinante contenido en la gota de líquido. Se considera que, debido a esto, las partículas se reticularán más fácilmente entre sí, y se promueve la agregación.

La Figura 4 es una vista que muestra la eficacia en la formación de capas del fármaco. En la comparación entre el Ejemplo comparativo 2 y el Ejemplo comparativo 3, la eficacia en la formación de capas del fármaco era superior en el caso de uso de polivinilpirrolidona de viscosidad alta que en el caso de uso de polivinilpirrolidona de viscosidad baja.

Sin embargo, en la comparación entre el Ejemplo 4 y el Ejemplo comparativo 1, la eficacia en la formación de capas del fármaco era superior en el caso de uso de hidroxipropil celulosa de viscosidad baja según la presente invención que en el caso de uso de hidroxipropil celulosa de viscosidad alta.

5 Ejemplo 5

Se disolvió la hidroxipropil celulosa, que se obtuvo en el Ejemplo 1 y tenía una viscosidad de 1,70 mPa s en una solución acuosa de concentración al 2 % a 20 °C, en agua destilada, obteniendo de este modo una solución acuosa que contiene HPC a una concentración del 8 %.

Se pusieron 210 partes en peso de lactosa (fabricada por DMV International, Pharmatose, 200M) y 90 partes en peso de almidón de maíz (NIHON SHOKUHIN KAKO CO., LTD., Corn Starch W) en un dispositivo de granulación del tipo de flujo de laminación (fabricado por FREUND, modelo SPIR-A-FLOW MINI). La mezcla se granuló a una temperatura de granulación de 30,3 °C a 40,0 °C, mientras que se pulverizaban 112,5 partes en peso de la solución de HPC acuosa obtenida anteriormente con un caudal de 5 ml/min, una presión de pulverización de 1 kg/cm², una frecuencia de rotación de un rotor de 300 rpm, y una temperatura de aire suministrado de 70,5 °C a 72,0 °C. De esta manera, se obtuvieron partículas que tienen un tamaño de partícula promedio D₅₀ de 89 µm.

Las partículas se sometieron a moldeo por compresión a una presión de formación de comprimidos de 10 KN y una frecuencia de rotación de formación de comprimidos de 10 rpm, mediante el uso de una máquina de formación de comprimidos giratoria (fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO, LTD., VELA5 0312SS 2MZ). De esta manera, se obtuvieron comprimidos en forma de lentes que tienen un diámetro de 8 mm y un peso de comprimido de 200 mg. Los resultados de evaluación de la dureza y el tiempo de desintegración de los comprimidos obtenidos se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo comparativo 4

Las partículas que tienen un tamaño de partícula promedio D₅₀ de 107 µm se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 5, excepto que se usó la hidroxipropil celulosa, que tiene una viscosidad de 2,69 mPa s en una solución acuosa de concentración al 2 % a 20 °C, en lugar de hidroxipropil celulosa, que tiene una viscosidad de 1,70 mPa s en una solución acuosa de concentración al 2 % a 20 °C. Mediante el uso de las partículas, se obtuvieron comprimidos de la misma manera que en el Ejemplo 5. Los resultados de evaluación de la dureza y el tiempo de desintegración de los comprimidos obtenidos se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

| | Dureza del comprimido (kg) | Tiempo de desintegración (min) |
|-----------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Ejemplo 5 | 10,1 | 4,3 |
| Ejemplo comparativo 4 | 9,5 | 5,4 |

La dureza del comprimido se midió usando un durómetro (fabricado por ERWEKA GmbH, modelo TBH28). El tiempo de desintegración se evaluó mediante un método (fluido de ensayo: agua, 37 °C) basado en el ensayo de desintegración de The Japan Pharmacopoeia, mediante el uso de un medidor de desintegración (fabricado por Toyama Sangyo Co., Ltd., modelo NT-2).

A partir de los resultados del Ejemplo 4 y de los Ejemplos comparativos 1 a 3, se entiende que las partículas recubiertas obtenidas usando la hidroxialquil celulosa de la presente invención tienen una velocidad de agregación baja y una eficacia en la formación de capas del fármaco alta.

Además, a partir de los resultados del Ejemplo 5 y del Ejemplo comparativo 4, se entiende que los comprimidos obtenidos usando la hidroxialquil celulosa de la presente invención tienen un alto grado de dureza y pueden acortar el tiempo de desintegración. Lista de signos de referencia

- 1: partícula de núcleo
- 2: tubo de guía
- 3: capa fluidizada de chorro
- 4: boquilla
- SL: líquido de pulverización
- Aire: aire

REIVINDICACIONES

1. Una formulación sólida que está en una forma moldeada por compresión de partículas recubiertas, comprendiendo cada partícula recubierta:
- 5 una partícula de núcleo; y
una capa de recubrimiento que recubre la partícula de núcleo
en donde la capa de recubrimiento contiene una hidroxialquil celulosa que tiene una viscosidad de 1,10 mPa s a
1,95 mPa s en una solución acuosa de concentración al 2 % a 20 °C, y tiene un contenido de grupo hidroxialquilo
10 en un intervalo del 40 % en peso al 80 % en peso.
2. La formulación sólida según la reivindicación 1, en la que
15 la formulación sólida es un comprimido.
3. La formulación sólida según la reivindicación 1, en la que
20 el contenido de la hidroxialquil celulosa en la formulación sólida es del 1 % en peso al 30 % en peso.
4. La formulación sólida según la reivindicación 1, en la que
un tamaño de partícula primaria promedio en volumen de las partículas de núcleo es de 5 µm a 1.000 µm.
5. La formulación sólida según la reivindicación 1, en la que
25 el contenido de la hidroxialquil celulosa en la capa de recubrimiento es del 1 % en peso al 50 % en peso.
6. La formulación sólida según la reivindicación 1, en la que
30 la capa de recubrimiento contiene además partículas de fármaco.
7. La formulación sólida según la reivindicación 6, en la que
35 un tamaño de partícula primaria promedio en volumen de las partículas de fármaco es menor que un tamaño de partícula primaria promedio en volumen de las partículas de núcleo.

FIG. 1

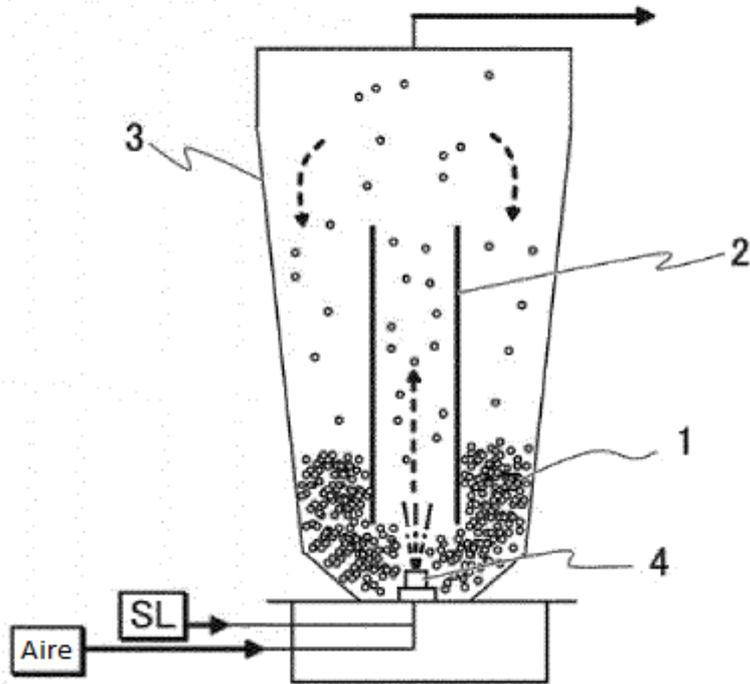


FIG. 2

