

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 064**

51 Int. Cl.:

A61K 31/426 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.07.2011 PCT/JP2011/065721**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.01.2012 WO12005365**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2011 E 11803699 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017 EP 2591781**

54 Título: **Formulaciones que comprenden partículas finas revestidas**

30 Prioridad:

09.07.2010 JP 2010156874

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.11.2017

73 Titular/es:

**TEIJIN PHARMA LIMITED (100.0%)
2-1, Kasumigaseki 3-chome Chiyoda-ku
Tokyo 100-8585, JP**

72 Inventor/es:

**NAKAMURA, KAZUHIRO;
OGAWA, TEPPEI y
AKUTAGAWA, TOMOYA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 644 064 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

Formulaciones que comprenden partículas finas revestidas

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un comprimido de disgregación intraoralmente rápida que comprende ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico (de aquí en adelante referido a veces como "Compuesto I") como ingrediente activo, que es una formulación que no provoca prácticamente ninguna sensación de irritación en la cavidad oral o en la faringe y conserva buenas propiedades de disolución incluso cuando se almacena en condiciones de alta temperatura/alta humedad. Más específicamente, la presente invención se refiere a un comprimido de disgregación intraoralmente rápida que comprende una partícula del Compuesto I revestida con una capa que contiene un copolímero de ácido metacrílico y además se sobre-reviste con un sacárido soluble en agua.

Antecedentes de la técnica

15 Los comprimidos de disgregación intraoralmente rápida se disgregan rápidamente en la cavidad oral y, por consiguiente, han estado llamando la atención como una forma de dosificación para aumentar el cumplimiento del paciente mejorando la facilidad para tomar fármacos y se conocen varios comprimidos de disgregación intraoralmente rápida. La disgregación rápida en la cavidad oral, sin embargo, funciona adversamente en términos del sentido del gusto, tales como el amargor y sensaciones similares derivadas de fármacos, y por lo tanto, enmascarar el amargor y sensaciones similares es a menudo un problema. En el área de los comprimidos de disgregación intraoralmente rápida se conocen diversas técnicas para enmascarar el amargor y sensaciones similares en la cavidad oral, que incluyen, por ejemplo, métodos por mezclado de una combinación de un mentol y un edulcorante (Documento de Patente 1), por mezclado de una combinación de un aceite esencial y un edulcorante de alta intensidad (Documento de Patente 2), por mezclado de lactato de calcio como un agente enmascarante (Documento de Patente 3), o métodos similares. Además, también hay métodos de revestimiento de un fármaco en sí mismo, o un gránulo que contiene un fármaco, con un polímero de liberación sostenida, un polímero gastro-soluble, o un polímero entérico, o métodos similares (Documento de Patente 4).

25 Por otra parte, existe la preocupación de que el Compuesto I, cuando se formula en un comprimido de disgregación intraoralmente rápida, pueda dejar dentro de la cavidad oral o de la faringe una sensación irritante distintiva causada por el Compuesto I. Sin embargo, cuando se aplicaron al Compuesto I las técnicas anteriores para enmascarar el amargor y sensaciones similares, el enmascaramiento no fue suficiente mediante la mezcla de un edulcorante o un agente enmascarante tal como el lactato de calcio como en los Documentos de Patente 1 a 3. Además, aunque el aumento de la cantidad de revestimiento haría posible enmascarar suficientemente la irritación de un fármaco por medio del revestimiento de un polímero de liberación sostenida o de un polímero gastro-soluble como en el Documento de Patente 4, la disolución del Compuesto I de las formulaciones sería extremadamente suprimida, lo que generaría preocupación acerca de la influencia en los efectos medicinales.

35 Además, aunque el método de revestimiento de un polímero entérico (Documento de Patente 5) dio lugar a buenas propiedades de enmascaramiento y no mostró ninguna influencia sobre la disolución del Compuesto I a partir de formulaciones, se ha encontrado que existen problemas de mala disolución del Compuesto I a partir de formulaciones o mala disgregación de las formulaciones en la cavidad oral después del almacenamiento, especialmente después del almacenamiento bajo condiciones de alta temperatura/alta humedad.

40 Además, aunque el Documento de Patente 6 describe una técnica en la que una partícula revestida con un polímero entérico, incluyendo copolímeros de ácido metacrílico, está además revestida con un azúcar-alcohol soluble en agua, los ingredientes activos están limitados a compuestos de benzimidazol lábiles a los ácidos o sales de los mismos, y el efecto del revestimiento de azúcar-alcohol soluble en agua consiste en aumentar la dureza de los comprimidos de disgregación intraoralmente rápida.

Documentos de la técnica relacionada

45 Documentos de patente

Documento de patente 1: Publicación de Patente Japonesa Abierta a Inspección Pública No. 2000-159691

Documento de patente 2: Publicación de Patente Japonesa Abierta a Inspección Pública No. 2001-072578

Documento de patente 3: Publicación de Patente Japonesa Abierta a Inspección Pública No. 2008-094837

Documento de patente 4: Publicación de Patente Japonesa Abierta a Inspección Pública No. 2005-060309

50 Documento de patente 5: Publicación de Patente Japonesa Abierta a Inspección Pública No. 2005-023058

Documento de patente 6: Publicación de Patente Japonesa Abierta a Inspección Pública No. 2000-281564.

El documento EP1915988 describe la preparación de un comprimido en el que “se mezclaron gránulos de febuxostat, lactosa, almidón parcialmente gelatinizado e hidroxipropilcelulosa y gránulos hechos de lactosa, almidón parcialmente gelatinizado e hidroxipropilcelulosa, con croscarmelosa sódica y estearato de magnesio, respectivamente”.

5 Sumario de la invención

Problemas a ser resueltos por la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un comprimido de disgregación intraoralmente rápida que comprende el Compuesto I como un ingrediente activo, que es una preparación que virtualmente no provoca ninguna sensación de irritación en la cavidad oral o en la faringe y retiene buenas propiedades de disolución y de disgregación intraoralmente rápida incluso cuando se almacena en condiciones de alta temperatura/alta humedad.

Medio para resolver los problemas

En vista del objeto anterior, los presentes inventores realizaron estudios diligentes y, como resultado, han encontrado que un comprimido de disgregación intraoralmente rápida que comprende el Compuesto I como ingrediente activo no provoca virtualmente ninguna sensación de irritación en la cavidad oral o en la faringe y conserva buenas propiedades de disolución y disgregación oral incluso cuando se almacena en condiciones de alta temperatura/alta humedad, cuando el comprimido se convierte en una preparación que contiene una partícula del Compuesto I revestida con un componente que contiene un copolímero de ácido metacrílico y se sobre-reviste adicionalmente con un sacárido soluble en agua.

Es decir, la presente invención se refiere a un comprimido de disgregación intraoralmente rápida que comprende una partícula que contiene una partícula núcleo que contiene ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico revestida con una capa que contiene un copolímero de ácido metacrílico ácido y además se sobre-reviste con una capa que contiene un sacárido soluble en agua.

Efectos de la invención

Según la presente invención, se proporciona un comprimido de disgregación intraoralmente rápida que comprende el Compuesto I como un ingrediente activo y se puede tomar fácilmente. Este comprimido no provoca virtualmente ninguna sensación de irritación en la cavidad oral o en la faringe, y retiene buenas propiedades de disolución y de disgregación intraoralmente rápida incluso cuando se almacena en condiciones de alta temperatura/alta humedad.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una representación gráfica que muestra las propiedades de disolución inicial y las propiedades de disolución después del almacenamiento sin sellar a 40°C/HR 75% del comprimido del Ejemplo Comparativo 1.

La Figura 2 es una representación gráfica que muestra las propiedades de disolución inicial y las propiedades de disolución después del almacenamiento sin sellar a 40°C/HR 75% del comprimido del Ejemplo 1.

La Figura 3 es una representación gráfica que muestra las propiedades de disolución inicial y las propiedades de disolución después del almacenamiento sin sellar a 40°C/HR 75% del comprimido del Ejemplo 2.

La Figura 4 es una representación gráfica que muestra las propiedades de disolución inicial y las propiedades de disolución después del almacenamiento sin sellar a 40°C/HR 75% del comprimido del Ejemplo de Referencia.

Descripción de las realizaciones

La presente invención se refiere a un comprimido de disgregación intraoralmente rápida que comprende una partícula que contiene una partícula núcleo que contiene el Compuesto I revestida con una capa que comprende un copolímero de ácido metacrílico y además sobre-revestida con una capa que contiene un sacárido soluble en agua.

En la presente invención, "comprimido de disgregación intraoralmente rápida" significa un comprimido capaz de ser tomado por un paciente, donde el comprimido se disgrega en la cavidad oral en 60 segundos, preferiblemente en 30 segundos, con sólo saliva en la cavidad oral o con una pequeña cantidad de agua. Sin embargo, sólo es necesario que las propiedades de disgregación intraoralmente rápida sean adecuadas a la luz de un propósito, y no es necesario atenerse a estos valores.

El comprimido de disgregación intraoralmente rápida de la presente invención tiene preferiblemente una dureza práctica de 29 N o más, y más preferiblemente de 49 N o más. Las propiedades de disolución preferidas del comprimido de la invención se representan mediante una velocidad de disolución en 60 minutos del 80% o más, según se mide según el método de la paleta de la farmacopea japonesa a 50 revoluciones por minuto, usando una disolución tampón de McIlvaine de pH 6,0. Si la velocidad es inferior a ésta, no hay comparabilidad con las propiedades de disolución de las formulaciones del Compuesto I que tienen efectos medicinales garantizados y se aumenta la preocupación por la influencia sobre los efectos medicinales.

El comprimido de disgregación intraoralmente rápida de la presente invención comprende una partícula que contiene una partícula núcleo que contiene el Compuesto I revestida con una capa de revestimiento que comprende un copolímero de ácido metacrílico y además sobre-revestida con un sacárido soluble en agua (de aquí en adelante en la presente memoria la partícula se denomina a veces "partícula que contiene Compuesto I").

5 El contenido preferido del Compuesto I es de 5 a 25% en peso del comprimido entero. Específicamente, esto puede ejemplificarse, por ejemplo, mediante un comprimido de 125 mg que contenga 10 mg o 20 mg de Compuesto I o un comprimido de 250 mg que contenga 40 mg de Compuesto I. Si el contenido es mayor que esto, puede producirse un enmascaramiento deficiente y unas malas propiedades de disgregación intraoralmente rápida y, además, la capacidad de fabricación y la estabilidad pueden deteriorarse.

10 Además del Compuesto I, la partícula núcleo en la presente invención puede contener un agente fluidificante, tal como ácido silícico anhídrido ligero, talco, ácido esteárico o una sal metálica del mismo, o similares.

El diámetro de partícula de la partícula núcleo en la presente invención, que está influenciado por el diámetro de partícula del Compuesto I, la existencia o tipo de agente fluidificante, y similares, es usualmente de 1 a 50 μm , y preferiblemente de 3 a 30 μm , como un diámetro medio medido por una técnica de difracción láser.

15 En la presente invención la partícula núcleo está revestida con una capa que contiene un copolímero de ácido metacrílico como componente principal. Ejemplos del copolímero de ácido metacrílico incluyen, pero no están particularmente limitados a, copolímero de ácido metacrílico LD (por ejemplo, nombre comercial: EUDRAGIT L30D55, Evonik), copolímero de ácido metacrílico L (por ejemplo, nombre comercial: EUDRAGIT L100, Evonik),
 20 copolímero de ácido metacrílico S (por ejemplo, nombre comercial: EUDRAGIT 8100, Evonik) y similares. Los copolímeros de metacrilato de aminoalquilo y los copolímeros de ésteres del ácido metacrílico, que son polímeros entéricos como son los copolímeros del ácido metacrílico, no son preferibles porque, cuando se aplican al Compuesto I, se producen malas propiedades de disolución y de disgregación intraoralmente rápida y también se requieren mayores cantidades para el mismo nivel de propiedades de enmascaramiento. Además, la etilcelulosa, que se usa convencionalmente para enmascarar el amargor y similares, no es preferible porque, cuando se aplica al
 25 Compuesto I, se producen malas propiedades de disolución y de disgregación intraoralmente rápida.

El contenido del copolímero de ácido metacrílico es preferiblemente 50 a 99% en peso, y de modo particularmente preferido 80 a 95% en peso, de la capa de revestimiento.

30 La capa de revestimiento que comprende un copolímero de ácido metacrílico puede contener aditivos que se usan comúnmente en agentes de revestimiento para formulaciones entéricas o para enmascarar el amargor. Ejemplos específicos de tales aditivos pueden incluir plastificantes tales como polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, citrato de trietilo y similares, antiadhesivos tales como talco, ácido esteárico o sus sales metálicas, y similares, y agentes de control de la permeabilidad tales como polisorbato 80, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), y similares. Dependiendo del tipo de plastificante, la cantidad de plastificantes a añadir es normalmente de 1 a 30% en peso, y preferiblemente de 1 a 20% en peso, de toda la capa
 35 de revestimiento. Si la cantidad excede del 20% en peso, pueden producirse propiedades de disolución deficientes después del almacenamiento, especialmente después del almacenamiento en condiciones de alta temperatura/alta humedad. Si la cantidad es menor que 1% en peso, será insuficiente la acción como plastificantes.

40 El contenido (tasa de revestimiento) de la capa de revestimiento que contiene un copolímero de ácido metacrílico, que está influenciado por el contenido o el diámetro de partícula del Compuesto I, y parámetros similares, es usualmente 0 a 60% en peso, y preferiblemente 30 a 60% en peso, relativo a la partícula núcleo. Si el contenido es 20% en peso o menos, pueden producirse propiedades de enmascaramiento insuficientes, y si el contenido es de 70% en peso o más, pueden producirse propiedades de disolución deficientes.

45 En la partícula que contiene el Compuesto I que tiene una capa de revestimiento que contiene un copolímero de ácido metacrílico y se sobre-reviste adicionalmente con un polisacárido soluble en agua, el sacárido soluble en agua no está particularmente limitado siempre y cuando sea un sacárido soluble en agua usado en formulaciones farmacéuticas. Sin embargo, el sacárido soluble en agua es preferiblemente distinto de eritritol o sorbitol. Por ejemplo, pueden usarse uno o más sacáridos solubles en agua seleccionados del grupo que consiste en manitol, xilitol, lactitol, palatinita, palatinosa, maltitol, maltosa, trehalosa, lactasa, sacarosa, glucosa, oligosacárido, fructosa y maltosa. El manitol es particularmente preferible.

50 El contenido del sacárido soluble de agua de sobre-revestimiento, que está influenciado por el tipo de sacárido soluble en agua utilizado, el contenido del Compuesto I y parámetros similares, es usualmente de 1 a 30% en peso, y preferiblemente de 5 a 20% en peso, con respecto a la partícula que contiene el Compuesto I revestida con una capa que contiene un copolímero de ácido metacrílico. Si el contenido es menor que 1%, se producirá una mala disolución del Compuesto I a partir de formulaciones o una mala disgregación de las formulaciones en la cavidad
 55 oral después del almacenamiento, especialmente después del almacenamiento en condiciones de alta temperatura/alta humedad (por ejemplo 40°C, humedad relativa 75%). Si el contenido es superior al 30% en peso, el tamaño de las formulaciones aumenta, lo que no es preferible.

La capa de sobre-revestimiento puede contener aditivos que se usan comúnmente en una capa de revestimiento, en un intervalo que no afecte a las propiedades de disolución y disgregación. Ejemplos específicos de tales aditivos pueden incluir plastificantes tales como polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, citrato de trietilo y aditivos similares, antiadhesivos tales como talco, ácido esteárico o sales metálicas del mismo, y similares, y agentes de control de la permeabilidad tales como polisorbato 80, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), y similares. El contenido de tales aditivos es usualmente 30% en peso o menos para cada uno, y 50% en peso o menos en total, con relación al sacárido soluble en agua.

La partícula que contiene el Compuesto I se puede producir sin dificultad usando un aparato ordinario de revestimiento de partículas finas o un aparato de revestimiento de partículas finas con algunas modificaciones. Por ejemplo, se puede preparar cargando un aparato de revestimiento de partículas finas con el Compuesto I junto con un agente fluidificante, y pulverizando una dispersión que contiene un copolímero de ácido metacrílico, y a continuación una disolución de sacárido soluble en agua.

Mediante el uso de la partícula que contiene el Compuesto I en lugar de las partículas del ingrediente activo de las técnicas ordinarias de comprimidos de disgregación intraoralmente rápida, el comprimido de disgregación intraoralmente rápida de la presente invención se puede producir sin dificultad utilizando un equipo de producción ordinario o un equipo de producción con algunas modificaciones.

Un ejemplo de técnica preferida de comprimido de disgregación intraoralmente rápida aplicada al comprimido de disgregación intraoralmente rápida de la presente invención es la técnica descrita en la Publicación de Solicitud de Patente Japonesa nº 2009-515871. Más específicamente, es un comprimido formado por moldeo por compresión de un gránulo que comprende una partícula que contiene un excipiente tal como manitol y similares, un agente fluidificante tal como ácido silícico anhidro ligero y similares, y un disgregante tal como crospovidona y similares, y revestido con un disgregante tal como crospovidona y similares; una partícula que contiene el Compuesto I; y opcionalmente un lubricante tal como estearato de calcio y similares.

Ejemplos

Ejemplo comparativo 1. Enmascaramiento con revestimiento de copolímero de ácido metacrílico y sin revestimiento

Se preparó una dispersión de revestimiento añadiendo 12,6 g de MACROGOL 6000 (NOF CORPORATION, nombre comercial: MACROGOL 6000P) a 650,2 g de agua purificada para disolverlos, seguido de la adición de 420,0 g de copolímero de ácido metacrílico LD (Evonik, nombre comercial: EUDRAGIT L30D55) y suficiente agitación.

Se obtuvieron partículas que contenían el Compuesto I cargando un aparato de revestimiento/granulación de partículas finas (POWREX CORPORATION, MP-01SFP) con 300 g de Compuesto I y 15 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation), y la mezcla resultante se pulverizó con la dispersión de revestimiento anterior.

Los gránulos se obtuvieron cargando un granulador de lecho fluido (POWREX CORPORATION, MP-01) con 870 g de D-manitol (TOWAKASEI KOGYO), 40 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation) y 45 g de crospovidona (ISP) y la mezcla resultante se pulverizó con agua purificada. Se prepararon gránulos revestidos con disgregante cargando 45 g de crospovidona para revestir en polvo los gránulos anteriores.

Después se añadieron 35,28 g de partículas que contenían el Compuesto I y 2,25 g de estearato de calcio (NOF CORPORATION) a 112,47 g de los gránulos revestidos con disgregante y se mezclaron juntos, la mezcla se sometió a moldeo por compresión con una máquina rotatoria de fabricación de comprimidos (HATA IRON WORKS Co., Ltd., HT- AP6SS-U) para formar comprimidos. La condición de moldeo era un peso de comprimido de 250 mg, y la formación de comprimidos se realizó usando un punzón plano de 8 mm de diámetro con una línea de división para dar una dureza de aproximadamente 78,5 N.

Ejemplo comparativo 2. Enmascaramiento con revestimiento de hipromelosa y sin sobre-revestimiento

Se preparó una dispersión de revestimiento añadiendo 100 g de hipromelosa (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., nombre comercial Te-SR) a 1900 g de agua para ser disueltos, seguido por la adición de 15 g de ácido silícico anhidro ligero (Nippon Aerosil Co., Ltd., nombre comercial: AEROSIL 200) y suficiente agitación. Posteriormente, de la misma manera que en el Ejemplo Comparativo 1, se prepararon partículas que contenían Compuesto I, luego se mezclaron con gránulos revestidos con disgregante y estearato de calcio (NOF CORPORATION), y se comprimieron para formar comprimidos.

Ejemplo comparativo 3. Enmascaramiento con revestimiento de copolímero de metacrilato de aminoalquilo y sin sobre-revestimiento

Se preparó una dispersión de revestimiento añadiendo 40 g de polisorbato 80 (Wako Pure Chemical Industries), 20 g de carboximetilcelulosa sódica (Dai-ichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd., nombre comercial: CELLOGEN PR-S), 40 g de ácido silícico anhidro ligero (Nippon Aerosil Co., Ltd., nombre comercial: AEROSIL 200) y 60 g de un copolímero de metacrilato de aminoalquilo (Evonik, nombre comercial: EUDRAGIT RL30D) a 900 g de agua purificada, seguido de

suficiente agitación. Posteriormente, de la misma manera que en el Ejemplo Comparativo 1, se prepararon partículas que contenían el Compuesto I, luego se mezclaron con gránulos revestidos con disgregante y estearato de calcio (NOF CORPORATION), y se comprimieron para formar comprimidos.

Ejemplo comparativo 4. Enmascaramiento con agentes saborizantes

- 5 Después de que se añadieran 24 g de Compuesto I, 0,75 g de aspartamo (Ajinomoto Co., Inc.), 0,15 g de 1-mentol (The Suzuki Menthol Co., Ltd.) y 2,25 g de estearato de calcio (NOF CORPORATION) a 122,85 g de los gránulos revestidos con disgregante del Ejemplo Comparativo 1 y se mezclaran juntos, la mezcla se comprimió de la misma manera que en el Ejemplo Comparativo 1 para formar comprimidos.

Ejemplo de ensayo 1

- 10 Para los comprimidos de los Ejemplos Comparativos 1 a 4, se evaluaron el tiempo de disgregación oral y las propiedades de enmascaramiento como valores iniciales inmediatamente después de la preparación. En cuanto al método de evaluación, la evaluación fue realizada mediante dos varones adultos sanos; después de colocar los comprimidos sobre sus lenguas y dejarlos disgregarse, las propiedades de enmascarar la irritación de la base se clasificaron según los siguientes criterios. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

- 15 0: Tiene un efecto de enmascaramiento claro y no causa irritación
 1: Tiene un efecto de enmascaramiento y causa poca irritación
 2: Tiene un efecto de enmascaramiento pero provoca irritación
 3: Tiene un efecto de enmascaramiento débil y causa una fuerte irritación (tolerable)
 4: No tiene ningún efecto de enmascaramiento y causa una fuerte irritación (intolerable).

20 Tabla 1

	Tiempo de disgregación oral (s)	Propiedad de enmascaramiento
Ejemplo comparativo 1	18	1
Ejemplo comparativo 2	48	2
Ejemplo comparativo 3	42	2
Ejemplo comparativo 4	22	3

- 25 De acuerdo con estos resultados, con respecto a los valores iniciales inmediatamente después de la preparación, ambas propiedades de disgregación y de enmascaramiento fueron buenas sólo en el caso de usar el copolímero de ácido metacrílico del Ejemplo Comparativo 1. En los casos de utilización de la hipromelosa del Ejemplo Comparativo 2, e incluso en el caso de utilizar el copolímero de metacrilato de aminoalquilo del Ejemplo Comparativo 3, que es un polímero acrílico como es el copolímero de ácido metacrílico, las propiedades de disgregación y de enmascaramiento fueron insuficientes. Además, la adición de aspartamo y mentol en el Ejemplo Comparativo 4 no dio lugar a un enmascaramiento adecuado del Compuesto I.

Ejemplo 1. Enmascaramiento con revestimiento de copolímero de ácido metacrílico + revestimiento de manitol

- 30 Se preparó una dispersión de revestimiento añadiendo 12,6 g de MACROGOL 6000 (NOF CORPORATION, nombre comercial MACROGOL 6000P) a 650,2 g de agua purificada para disolverlos, seguido de la adición de 420,0 g de copolímero de ácido metacrílico LD (Evonik, nombre comercial: EUDRAGIT L30D55) y suficiente agitación. A continuación, se preparó una disolución de sobre-revestimiento añadiendo 70 g de D-manitol (TOWA-KASEI Co., Ltd.) a 630 g de agua purificada para disolverlos.

- 35 Se obtuvieron partículas que contenían el Compuesto I cargando un aparato de revestimiento/granulación de partículas finas (POWREX CORPORATION, MP-01SFP) con 300 g de Compuesto I y 15 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation), y la mezcla resultante se pulverizó con 984,0 g de la dispersión de revestimiento anterior, y subsiguientemente con 441,0 g de la disolución de sobre-revestimiento.

- 40 Posteriormente, de la misma manera que en el Ejemplo Comparativo 1, se mezclaron las partículas que contenían el Compuesto I, los gránulos revestidos con disgregante y el estearato de calcio (NOF CORPORATION) y se comprimieron para formar comprimidos.

Ejemplo 2. Con la mitad de la cantidad de MACROGOL 6000 comparada con el Ejemplo 1

Se preparó una dispersión de revestimiento añadiendo 6,3 g de MACROGOL 6000 (NOF CORPORATION, nombre comercial MACROGOL 6000P) a 607,3 g de agua purificada para disolverlos, seguido de la adición de 420 g de copolímero de ácido metacrílico LD (Evonik, nombre comercial: EUDRAGIT L30D55) y suficiente agitación. A continuación, se preparó una disolución de sobre-revestimiento añadiendo 70 g de D-manitol (TOWA-KASEI Co., Ltd.) a 630 g de agua purificada para disolverlos.

Se obtuvieron partículas que contenían el Compuesto I cargando un aparato de revestimiento/granulación de partículas finas (POWREX CORPORATION, MP-01SFP) con 300 g de Compuesto I y 15,0 g de ácido silícico anhidro ligero (Freund Corporation), y la mezcla resultante se pulverizó con 984,0 g de la dispersión de revestimiento anterior, y posteriormente 441,0 g de la disolución de sobre-revestimiento.

Posteriormente, de la misma manera que en el Ejemplo Comparativo 1, las partículas que contenían el Compuesto I, los gránulos revestidos con disgregante y el estearato de calcio (NOF CORPORATION) se mezclaron juntos y se comprimieron para formar comprimidos.

Ejemplo de ensayo 2

Para los comprimidos del Ejemplo Comparativo 1 y de los Ejemplos 1 y 2 se evaluaron el tiempo de disgregación oral y las propiedades de disolución tras el almacenamiento no sellado a 40°C/75% de HR. En el ensayo de disolución, la evaluación se realizó de acuerdo con el método de la Paleta de la Farmacopea Japonesa a 50 revoluciones por minuto, utilizando una disolución tampón de McIlvaine de pH 6,0 como medio de ensayo. Los resultados se muestran en la Tabla 2. Además, las propiedades de enmascaramiento de estas formulaciones se clasificaron respectivamente según el Ejemplo de Ensayo 1 anterior.

Tabla 2

		Valor inicial	Después de 2 semanas	Después de 1 mes
Ejemplo comparativo 1	Tiempo de disgregación oral (s)	19	26	40
	Dureza (N)	78,5	67,7	71,6
Ejemplo 1	Tiempo de disgregación oral (s)	16	22	23
	Dureza (N)	75,5	64,7	61,8
Ejemplo 2	Tiempo de disgregación oral (s)	18	18	19
	Dureza (N)	78,5	66,7	58,8

Los resultados anteriores mostraron que, para el comprimido que contiene partículas revestidas sólo con un copolímero de ácido metacrílico (Ejemplo Comparativo 1), la disgregación y la disolución se retrasaron después del almacenamiento en condiciones de alta temperatura/alta humedad, aunque sus valores iniciales inmediatamente después de la preparación eran buenos. Sin embargo, cuando las partículas en el comprimido se sobre-revistieron adicionalmente con manitol (Ejemplo 1), ambas propiedades de disgregación y disolución después del almacenamiento en condiciones de alta temperatura/alta humedad fueron mejoradas para ser buenas.

En cuanto al revestimiento con un copolímero de ácido metacrílico, el contenido del plastificante (polietilenglicol) en la capa de revestimiento tiene un efecto sobre las propiedades de disgregación después del almacenamiento, y las propiedades de disgregación fueron mejores cuando el contenido es del 4,7% en peso (Ejemplo 2) que es menor que 9,3% en peso (Ejemplo 1).

Ejemplo de referencia. Manitol → eritritol or sorbitol, en comparación con el Ejemplo 1

Se formaron comprimidos de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó eritritol (NIKKEN CHEMICAL AND SYNTHETIC INDUSTRY Co., Ltd.) o sorbitol (Mitsubishi Shoji Foodtech Co., Ltd., Sorbit DP-50M) en lugar de D-manitol, y sus propiedades de disolución se evaluaron de la misma manera que en el Ejemplo de Ensayo 2. Los resultados se muestran en la Figura 4. Como se muestra en la Figura 4, el efecto de mejorar el retraso de disolución después del almacenamiento en condiciones de alta temperatura/alta humedad, caso de utilizar manitol, no se observó en el caso de usar eritritol o sorbitol.

5 Como resultado, se ha demostrado que el comprimido de disgregación intraoralmente rápida que comprende el Compuesto I como ingrediente activo no provoca prácticamente ninguna sensación de irritación en la cavidad oral o en la faringe y conserva buenas propiedades de disolución y disgregación oral incluso cuando se almacena en condiciones de alta temperatura/alta humedad, cuando el comprimido se convierte en una preparación que contiene una partícula del Compuesto I revestida con una capa que contiene copolímero de ácido metacrílico y además se sobre-reviste con un sacárido soluble en agua,.

Aplicabilidad industrial

La presente invención se utiliza en la preparación de comprimidos de disgregación intraoralmente rápida que contienen el Compuesto I.

10

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido de disgregación intraoralmente rápida, que comprende una partícula que contiene una partícula núcleo que contiene ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico revestida con una capa que contiene un copolímero de ácido metacrílico y además sobre-revestida con una capa que contiene un sacárido soluble en agua.
5
2. El comprimido según la reivindicación 1, en el que el sacárido soluble en agua es manitol.
3. El comprimido de disgregación intraoralmente rápida según la reivindicación 1, obtenido por moldeo por compresión de una partícula que comprende una partícula núcleo que contiene ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico revestida con una capa que contiene un copolímero del ácido metacrílico y además sobre-revestida con una capa que contiene un sacárido soluble en agua, y un gránulo que contiene una partícula que contiene un disgregante revestida con un disgregante.
10
4. El comprimido según la reivindicación 3, en el que el disgregante es crospovidona.

Fig.1

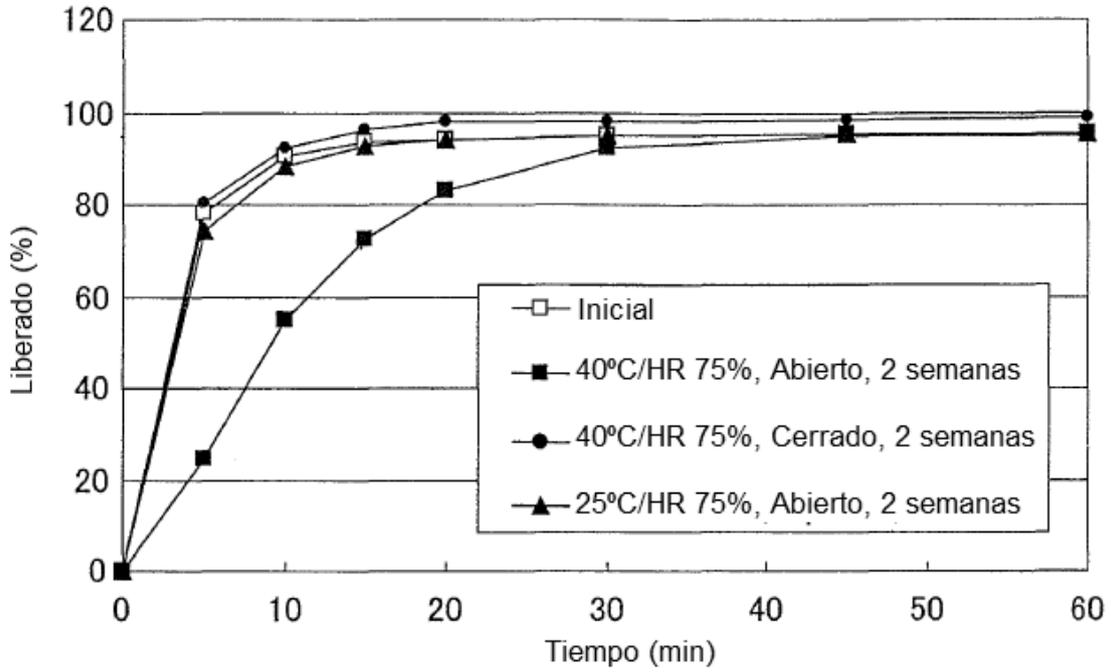


Fig.2

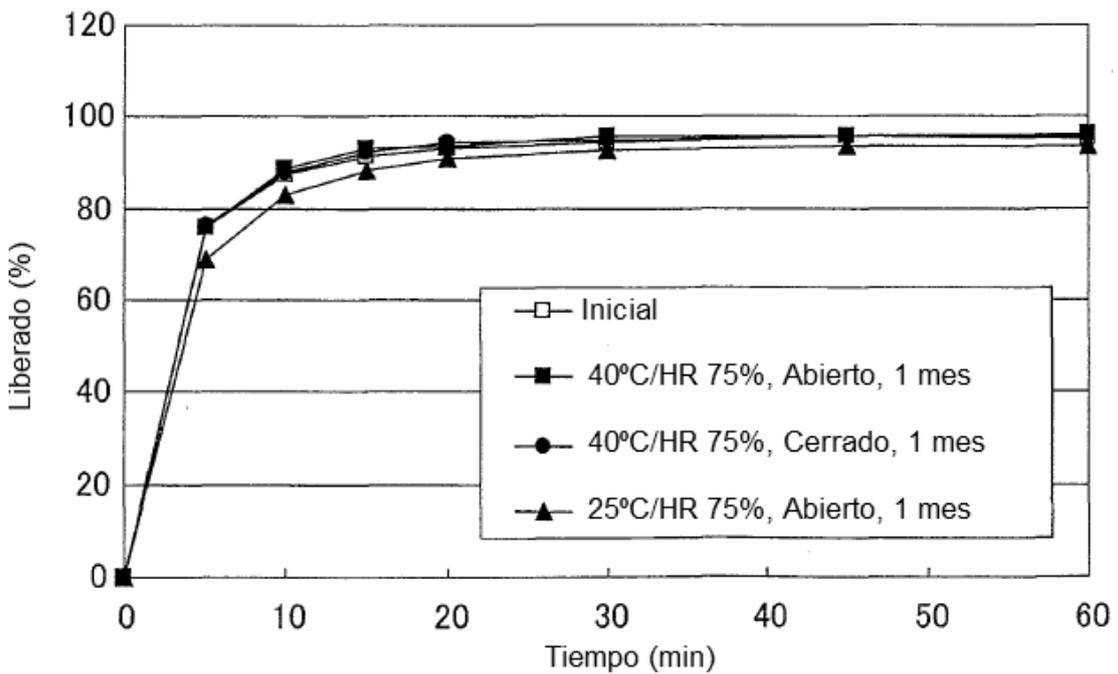


Fig.3

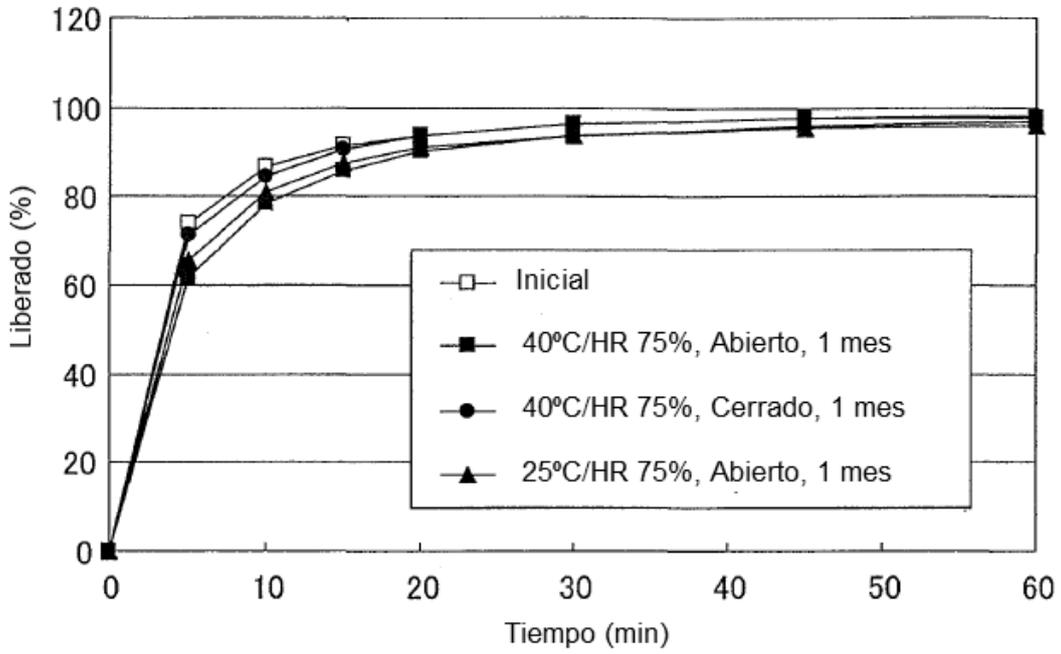


Fig.4

