

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 745**

51 Int. Cl.:

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 9/34 (2006.01)

A61K 47/14 (2007.01)

A61K 47/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.12.2009 PCT/JP2009/071573**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.07.2010 WO10074223**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.12.2009 E 09835019 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 2402035**

54 Título: **Material de revestimiento para una formulación farmacéutica sólida y una formulación farmacéutica sólida que utiliza el mismo**

30 Prioridad:

25.12.2008 JP 2008329678

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

23.04.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HAYASHI, YUKI;
FUJISAKI, YUKI y
YOSHII, RYOJI**

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 664 745 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

Material de revestimiento para una formulación farmacéutica sólida y una formulación farmacéutica solida que utiliza el mismo

5

SECTOR TÉCNICO

La presente invención se refiere a un material de revestimiento (agente de revestimiento) para una formulación farmacéutica sólida y a una formulación farmacéutica sólida que utiliza el mismo.

10

TÉCNICA ANTERIOR

Es conocido que muchos productos farmacéuticos no son estables frente al oxígeno y el vapor de agua, y que se produce algún cambio en, aproximadamente, el 40% de los productos farmacéuticos cuando se dejan reposar sin envasar, provocando de ese modo un problema muy grave en la calidad farmacéutica. Por lo tanto, la mayoría de los productos farmacéuticos disponibles en el mercado, especialmente las formulaciones sólidas, se envasan con un material de envasado, tal como una lámina de blíster (envase blíster) y se protegen del oxígeno y el vapor de agua. En los últimos años, se han desarrollado y puesto en práctica láminas de blíster en las que se lamina cloruro de polivinilideno, que tiene una propiedad superior de barrera frente al vapor de agua (resistencia a la humedad) y propiedades de barrera frente al oxígeno.

15

20

Como un procedimiento para mejorar la estabilidad de una formulación sólida frente al oxígeno y el vapor de agua, se han puesto en práctica procedimientos de revestimiento con azúcar de la formulación sólida y procedimientos para revestir con película la formulación farmacéutica sólida con una sustancia macromolecular. En los procedimientos anteriores de revestimiento con película, se conocen los alcoholes polivinílicos y la carboximetilcelulosa sódica, como sustancias macromoleculares que muestran propiedades de barrera frente al oxígeno, y como una sustancia macromolecular que exhibe propiedad de barrera frente al vapor de agua, se conoce el copolímero de metacrilato de aminoalquilo E (Eudragit EPO (marca registrada); Degussa Co.).

25

30

Recientemente, como una sustancia macromolecular que tiene una propiedad mejorada de barrera frente al oxígeno, se ha desarrollado una composición de resina obtenida por copolimerización de un alcohol polivinílico y un monómero de vinilo polimerizable (documento de patente 1) y un material de revestimiento obtenido añadiendo talco y un surfactante a un alcohol polivinílico (documento de patente 2), para tratar de mejorar la estabilidad de las formulaciones sólidas. Además, en el sector de las películas de envasado, como un procedimiento para mejorar las propiedades de barrera frente a los gases (propiedad de barrera frente al oxígeno y barrera frente al vapor de agua) en condiciones de humedad elevada, se han propuesto procedimientos para dispersar un compuesto de intercalación en un alcohol polivinílico (documentos de patente 3 y 4). Además, se ha descrito un revestimiento de azúcares para comprimidos, en el que se aplican un alcohol polivinílico y una bentonita en una proporción másica de 1:5 (documento de patente 5)

35

40

Mientras tanto, en ambientes médicos y farmacias dispensadoras, con el fin de evitar que los pacientes olviden tomar sus medicamentos recetados o cometan errores en la dosificación de los mismos, se practica ampliamente la utilización de una formulación monodosis, que se prepara tomando una pluralidad de productos farmacéuticos a administrar desde los materiales de envasado respectivos, tal como de blísteres, y se proporciona en una sola bolsa.

45

DOCUMENTOS DE LA TÉCNICA ANTERIOR

DOCUMENTOS DE PATENTE

50

[Documento de patente 1] WO 05/019286

[Documento de patente 2] JP 2006-188490 A

55

[Documento de patente 3] JP 11-315222 A

[Documento de patente 4] JP 9-150484 A

[Documento de patente 5] JP S51 70808 A

60

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCIÓN

PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCIÓN

65

Sin embargo, en los productos farmacéuticos utilizados en formulaciones monodosis, aunque la estabilidad frente al oxígeno y el vapor de agua está garantizada por el material de envasado, tal como el blíster, en la etapa en la que se comercializan los productos farmacéuticos, dado que se almacenan sin envasar durante un período prolongado

en ámbitos médicos y similares, existe el riesgo de provocar un deterioro en la calidad de los productos farmacéuticos.

5 Para evitar este riesgo, existe un procedimiento para revestir con azúcar una formulación sólida; sin embargo, el revestimiento con azúcar de una formulación sólida no solo requiere un tiempo largo de procesamiento, sino que también hace que la formulación farmacéutica sólida resultante sea excesivamente grande, lo que dificulta la toma de los pacientes. En consecuencia, actualmente hay pocos casos en los que este procedimiento sea aplicable. Además, en la actualidad, los procedimientos existentes para revestir con película una formulación sólida no pueden permitir que la formulación farmacéutica sólida resultante muestre propiedades suficientes de barrera frente al oxígeno en condiciones de humedad elevada, e incluso cuando se utiliza la composición de resina según el documento de patente 1, la propiedad de barrera frente al oxígeno resultante no llega a la de un material de envasado, tal como una lámina de blíster. En el sector de las películas de envasado, existen materiales de revestimiento que tienen propiedades de barrera frente al oxígeno superiores; sin embargo, no se pueden aplicar a una formulación farmacéutica sólida ya que son películas laminadas con una película de sustrato.

15 En vista de lo anterior, un objetivo de la presente invención es dar a conocer un material de revestimiento para una formulación sólida, que sea capaz de retener de forma estable la calidad del ingrediente eficaz en la formulación sólida durante un período prolongado, incluso en estado no envasado, de tal manera que la formulación sólida se pueda utilizar en una formulación monodosis.

20 MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

Con el fin de lograr el objetivo anterior, los inventores de la presente invención estudiaron intensamente para descubrir que un material de revestimiento, en el que una arcilla expansiva forma estructuras laminadas específicas en una resina con elevado nivel de enlaces de hidrógeno, proporciona a una formulación sólida propiedades de barrera frente a los gases equivalentes o superiores a las de una lámina de blíster (coeficiente de permeabilidad al oxígeno: inferior a $1 \times 10^{-4} \text{ cm}^3 \cdot \text{mm} / \text{cm}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$, permeabilidad al vapor de agua: inferior a $1 \times 10^{-4} \text{ cm}^3 \cdot \text{mm} / \text{cm}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$).

30 Es decir, la presente invención da a conocer un material de revestimiento para una formulación farmacéutica sólida farmacéutica que comprende un alcohol polivinílico (una resina con elevado nivel de enlaces de hidrógeno) y una bentonita (una arcilla expansiva), en el que la proporción másica de dicho alcohol polivinílico y dicha bentonita es de 4:6 a 6:4, o en el que la proporción másica de dicho alcohol polivinílico y dicha bentonita es de 2:8 a 5:5, cuando el material de revestimiento comprende un éster de ácido graso de sorbitán y/o un éster de ácido graso de sacarosa. Cuando este material de revestimiento reviste una formulación sólida y se seca, se forma una película de revestimiento en la que las estructuras laminadas de la bentonita mencionada anteriormente se orientan de forma plana y se dispersan en forma de red, de manera que la película de revestimiento tiene un coeficiente de permeabilidad al oxígeno inferior a $1 \times 10^{-4} \text{ cm}^3 \cdot \text{mm} / \text{cm}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$ y una permeabilidad al vapor de agua inferior a $1 \times 10^{-4} \text{ cm}^3 \cdot \text{mm} / \text{cm}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$. Por lo tanto, las propiedades de barrera frente a los gases del material de revestimiento se pueden mejorar a un nivel equivalente o superior a los de un material de envasado de blíster. Además, dado que la película de revestimiento formada es más delgada que una capa de azúcar, la ingesta de la formulación por parte de los pacientes tampoco se ve afectada de forma negativa.

45 En el material de revestimiento mencionado anteriormente, es preferente que la proporción del área ocupada por las estructuras laminadas orientadas de forma plana, mencionadas anteriormente, sea no inferior al 30%, con respecto al área de la sección longitudinal de la película de revestimiento mencionada anteriormente, y es más preferente que la proporción másica del alcohol polivinílico y la bentonita sea de 4:6 a 6:4. En este caso, dado que es probable que las estructuras laminadas de la bentonita, como la arcilla expandida, se entrelacen entre sí, pueden mejorarse adicionalmente las propiedades de barrera frente a los gases de la película de revestimiento resultante.

50 Además, el material de revestimiento mencionado anteriormente puede comprender un surfactante del tipo derivado de alcohol de azúcar, es decir, un éster de ácido graso de sorbitán y/o un éster de ácido graso de sacarosa. En este caso, es preferente que la proporción másica del alcohol polivinílico mencionado anteriormente y la bentonita mencionada anteriormente sea de 2:8 a 5:5. Además, es preferente que el contenido del éster de ácido graso de sorbitán y/o éster de ácido graso de sacarosa, mencionados anteriormente, sea del 7 al 35%. Cuando el material de revestimiento mencionado anteriormente comprende un éster de ácido graso de sorbitán y/o un éster de ácido graso de sacarosa, dado que el coeficiente de permeabilidad al oxígeno y la permeabilidad al vapor de agua de la película de revestimiento formada pueden reducirse adicionalmente, se puede mejorar aún más la estabilidad del ingrediente eficaz en la formulación sólida frente al oxígeno y vapor de agua

60 El alcohol polivinílico mejora las propiedades de barrera frente al oxígeno en condiciones de humedad baja y la bentonita está orientada de manera planar en paralelo a la dirección de la superficie de la capa de alcohol polivinílico para producir un efecto de trayectoria, de modo que se pueden mejorar las propiedades de barrera frente a los gases en condiciones de humedad elevada.

65 El surfactante de tipo derivado de alcohol de azúcar mencionado anteriormente es un éster de ácido graso de

sorbitán y/o un éster de ácido graso de sacarosa. Cuando el material de revestimiento mencionado anteriormente comprende un éster de ácido graso de sorbitán y/o un éster de ácido graso de sacarosa, dado que se mejora la dispersión de la bentonita, se pueden mejorar las propiedades de barrera frente a los gases.

5 Además, la presente invención da a conocer una formulación farmacéutica sólida revestida con el material de revestimiento mencionado anteriormente. Esta formulación farmacéutica sólida puede retener la estabilidad del ingrediente eficaz en la misma durante un período prolongado, incluso en estado no envasado, de tal manera que la formulación farmacéutica sólida puede utilizarse en una formulación monodosis.

10 EFECTOS DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención, una formulación farmacéutica sólida puede revestirse con una película de revestimiento fina, de tal manera que su ingesta no se vea afectada de forma negativa, y se pueden proporcionar propiedades de barrera frente a los gases equivalentes o superiores a las de un material de envasado, tal como lámina de blíster. Por lo tanto, la formulación farmacéutica sólida revestida con el material de revestimiento mencionado anteriormente puede retener la estabilidad del ingrediente eficaz en la formulación farmacéutica sólida durante un período prolongado, incluso en estado no envasado, de modo que la formulación farmacéutica sólida puede utilizarse en una formulación monodosis sin provocar un deterioro en la calidad del producto farmacéutico.

20 Además, dado que el material de revestimiento, según la presente invención, tiene una resistencia excelente a la humedad y al mismo tiempo unas propiedades excelentes de disgregación, se puede aplicar en el revestimiento no solo de formulaciones de liberación sostenida, sino también de formulaciones de liberación inmediata. Además, dado que el material de revestimiento, según la presente invención, puede producirse utilizando una máquina de revestimiento utilizada de forma habitual por los técnicos en la materia, tal como una máquina de revestimiento mediante aireación continua, una máquina de revestimiento por lecho fluidizado o un dispositivo de revestimiento en bandejas, el material de revestimiento, según la presente invención, se puede utilizar ampliamente y se puede llevar a cabo fácilmente la operación de revestimiento del mismo sobre una formulación sólida.

30 DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra una micrografía electrónica de transmisión de haz de iones focalizados de la película de revestimiento del ejemplo 1.

35 La figura 2 muestra una micrografía electrónica de transmisión de haz de iones focalizados de la película de revestimiento del ejemplo 2.

La figura 3 muestra una micrografía electrónica de transmisión de haz de iones focalizados de la película de revestimiento del ejemplo 3.

40 La figura 4 muestra una micrografía electrónica de transmisión de haz de iones focalizados de la película de revestimiento del ejemplo comparativo 4.

45 La figura 5 muestra una micrografía electrónica de transmisión de haz de iones focalizados de la película de revestimiento del ejemplo comparativo 5.

La figura 6 es un gráfico que muestra los cambios con el tiempo en la proporción de fármaco residual del comprimido de ácido ascórbico.

50 La figura 7 es un gráfico que muestra los cambios con el tiempo en la proporción de fármaco residual del comprimido de bromuro de propantelina.

MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

55 A continuación, se describirán las realizaciones preferentes para llevar a cabo la presente invención. Sin embargo, la presente invención no se limita a las siguientes realizaciones, y a menos que se especifique lo contrario, la unidad "%" representa "porcentaje en masa a masa (%p/p)".

60 El material de revestimiento, según la presente invención, se caracteriza por comprender un alcohol polivinílico (una resina con elevado nivel de enlaces de hidrógeno) y una bentonita (una arcilla expansiva). Cuando el material de revestimiento reviste a una formulación sólida y se seca, dado que se forma una película de revestimiento en la que las estructuras laminadas de la bentonita mencionada anteriormente se orientan de forma planar y se dispersan en forma de red, pueden mejorarse las propiedades de barrera frente a gases del material de revestimiento a un nivel equivalente o superior a las de un material de envasado de blíster.

65 La expresión "material de revestimiento" se refiere a una composición que forma una película de revestimiento fina cuando reviste una formulación farmacéutica sólida, para evitar de este modo que el ingrediente eficaz contenido en

la formulación farmacéutica sólida se degrade o similar por oxígeno, agua, luz o similares. El material de revestimiento mencionado anteriormente se puede preparar dispersándolo en un disolvente apropiado de acuerdo con la utilización pretendida y se puede utilizar para revestir una formulación farmacéutica sólida y producir una película de revestimiento o formulación de película. En este caso, se puede obtener una película de revestimiento secando el disolvente (agua y similares) del material de revestimiento o una solución que contiene el material de revestimiento, y se puede obtener una formulación de película añadiendo un ingrediente eficaz al material de revestimiento, y posteriormente, secándolo de la misma manera que en el caso de la producción de la película de revestimiento.

Entre los ejemplos del disolvente mencionado anteriormente se incluyen agua, cadenas que tienen de 1 a no más de 5 átomos de carbono (alcoholes inferiores) y disolventes mixtos de los mismos, es particularmente preferente el agua.

La expresión "resina con elevado nivel de enlaces de hidrógeno" se refiere a una resina que tiene un contenido elevado de grupos de unión a hidrógeno, y entre los ejemplos de la misma se incluyen resinas con elevado nivel de enlaces de hidrógeno que satisfacen una proporción del 5 al 60% en términos de la masa del grupo enlazable a hidrógeno por unidad de masa de resina. Entre los ejemplos del grupo enlazable a hidrógeno se incluyen grupo hidroxilo, grupo amino, grupo tiol, grupo carboxilo, grupo ácido sulfónico y grupo fosfato. En el material de revestimiento mencionado anteriormente, se utiliza un alcohol polivinílico como la resina con elevado nivel de enlaces de hidrógeno, es decir, una resina que tiene un alto contenido de grupos hidroxilo. El alcohol polivinílico puede contener un derivado del mismo. Se observa en este caso que el alcohol polivinílico mencionado anteriormente puede utilizarse en combinación siempre que la cantidad del mismo esté dentro del intervalo que no perjudique las propiedades de barrera frente a los gases.

El alcohol polivinílico mencionado anteriormente se refiere a uno que se obtiene, de forma general, por saponificación de acetato de polivinilo y abarca alcoholes polivinílicos parcialmente saponificados, en los que el grupo acetato permanece en una cantidad de varias decenas porcentuales, así como alcoholes polivinílicos completamente saponificados, en los que el grupo acetato permanece en una cantidad de solo unos pocos puntos porcentuales. Preferentemente, el grado de saponificación del alcohol polivinílico es del 70 al 97% molar. Preferentemente, el grado de polimerización promedio es de 200 a 3.000, más preferentemente, de 600 a 2.400. En la presente memoria descriptiva, como el alcohol polivinílico mencionado anteriormente, se pueden utilizar en combinación dos o más alcoholes polivinílicos que tienen diferentes grados de saponificación y grados de polimerización promedio. Para la mezcla de dos o más alcoholes polivinílicos, por ejemplo, existe un procedimiento en el que se añade un alcohol polivinílico que tiene un grado de polimerización bajo y a continuación se mezcla un alcohol polivinílico que tiene un grado de polimerización elevado. Entre los ejemplos de alcohol polivinílico se incluyen diversos tipos de Poval (Kuraray Co., Ltd.) y Gohsenol (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.).

El término "arcilla expansiva" se refiere a una arcilla que tiene una propiedad de hinchamiento. Más particularmente, el término se refiere, entre aquellas sustancias en polvo finas que exhiben viscosidad y plasticidad cuando contienen una cantidad apropiada de agua, a una sustancia que tiene una propiedad de hinchamiento.

Como arcilla expansiva, es preferente una que esté cargada negativamente, debido al equilibrio de composición de la especie de sal metálica, y los ejemplos de la misma incluyen esmectitas, tales como silicato de aluminio hidratado que tiene una estructura de tres capas.

El término "cargada negativamente" se refiere a una condición en la que la arcilla expansiva tiene una propiedad de intercambio catiónico, y la cantidad de la carga se expresa en la capacidad de intercambio catiónico (CEC). En la presente memoria descriptiva, la unidad de capacidad de intercambio catiónico es miliequivalentes/100 g (normalmente, expresado como "meq/100 g") y generalmente se expresa en el número de equivalentes correspondientes a la molaridad de iones monovalentes.

Entre los ejemplos de las esmectitas se incluyen beidelita, nontronita, saponita, hectorita, sauconita, bentonita y silicato de aluminio y magnesio, entre los que se utiliza bentonita en el material de revestimiento de la presente invención. Se observa en la presente memoria descriptiva que la bentonita mencionada anteriormente se puede utilizar en combinación siempre que la cantidad de la misma esté dentro del intervalo que no perjudique las propiedades de barrera frente a los gases.

El término "formulación farmacéutica sólida" se refiere a una formulación farmacéutica en forma sólida, y entre los ejemplos de la misma se incluyen comprimidos (incluidos comprimidos sublinguales y comprimidos que se disgregan oralmente), cápsulas (incluidas cápsulas blandas y microcápsulas), gránulos, gránulos sutiles, polvos, bolas, pastillas y películas.

Entre los ejemplos del procedimiento de revestimiento de la formulación sólida se incluyen, en los casos en los que la formulación sólida está en forma de un comprimido, los procedimientos de revestimiento que utilizan una bandeja de revestimiento o una máquina de revestimiento de comprimidos; y en los casos en los que la formulación farmacéutica sólida está en forma de gránulos o polvo, aquellos procedimientos que utilizan una máquina de

revestimiento de lecho fluidizado o una máquina de revestimiento fluidizado con volteo.

La expresión "estructura laminada" se refiere a una estructura en la que están laminadas una pluralidad de estructuras estratificadas, y la expresión "orientación de forma plana" significa disponer en paralelo al plano de referencia. Es decir, la expresión "una película de revestimiento en la que las estructuras laminadas de la bentonita están orientadas de forma plana y dispersadas en forma de red" se refiere a una película de revestimiento en la que las bandas de la bentonita se laminan de 10 a 100 capas para formar estructuras laminadas que están dispuestas casi en paralelo a la sección transversal de la película de revestimiento (sección transversal paralela a la superficie de la película de revestimiento) y las bandas están dispersadas en forma de red en la película de revestimiento. En este caso, no solo las bandas están orientadas completamente en paralelo, sino que también pueden estar orientadas con ondulaciones o de tal manera que las bandas se encuentren cerca o lejos de otras bandas que discurren en todas las direcciones.

Dado que el material de revestimiento mencionado anteriormente para una formulación farmacéutica sólida puede formar una fina película de revestimiento que impide la permeación de oxígeno y vapor de agua en la superficie de la formulación farmacéutica sólida, el material de revestimiento puede proporcionar propiedades de barrera frente a los gases equivalentes o superiores a las de un material de envasado, tal como lámina de blíster (coeficiente de permeabilidad al oxígeno: inferior a $1 \times 10^{-4} \text{ cm}^3 \cdot \text{mm} / \text{cm}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$, permeabilidad al vapor de agua: inferior a $1 \times 10^{-4} \text{ g} / \text{mm} / \text{cm}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$) a la formulación farmacéutica sólida.

En el material de revestimiento mencionado anteriormente, la proporción del área ocupada por las estructuras laminadas orientadas de forma plana mencionadas anteriormente es, con respecto al área de la sección longitudinal (sección transversal perpendicular a la superficie de la película de revestimiento) de la película de revestimiento mencionada anteriormente, preferentemente, no inferior al 30%, más preferentemente, no inferior al 35%, aún más preferentemente, no inferior al 42%.

Además, en el material de revestimiento mencionado anteriormente, la proporción másica del alcohol polivinílico y la bentonita es de 4:6 a 6:4. Cuando la proporción másica de la resina con elevado nivel de enlaces de hidrógeno y la arcilla expansiva no es superior a 3:7, el material de revestimiento se vuelve altamente viscoso, de modo que la pulverización del mismo puede ser difícil. En este caso, la pulverización se puede hacer posible disminuyendo la concentración del material de revestimiento; sin embargo, puede surgir otro problema, como un tiempo de producción prolongado. Además, cuando la proporción másica de la resina con elevado nivel de enlaces de hidrógeno y la arcilla expansiva no es inferior a 7:3, pueden no obtenerse propiedades de barrera frente a los gases equivalentes o superiores a las de un material de envasado, tal como una lámina de blíster.

La expresión "surfactante de tipo derivado de alcohol de azúcar" se refiere a un surfactante que tiene un esqueleto de alcohol de azúcar en la molécula. Entre los ejemplos del tipo de alcohol de azúcar se incluyen manitol, xilitol, maltitol, trehalosa, inositol y sorbitol. Entre los ejemplos de surfactantes que tienen una estructura en la que un grupo hidrófobo se une al alcohol de azúcar a través de un enlace éster se incluyen ésteres de ácido graso de sorbitán, ésteres de ácido graso de polioxialquilsorbitán, ésteres de ácido graso de sacarosa, ésteres de ácido graso de sorbit, ésteres de ácido graso de polioxialquilen sorbit, poligliceroles, ésteres de ácidos grasos de poliglicerol, ésteres de ácidos grasos de glicerol y ésteres de ácidos grasos de polioxialquilenglicerol.

Como el surfactante de tipo derivado de alcohol de azúcar utilizado en el material de revestimiento mencionado anteriormente, se aplica un éster de ácido graso de sorbitán y/o un éster de ácido graso de sacarosa. Además, entre los ésteres de ácido graso de sorbitán, son preferentes los que tienen una proporción elevada de monoéster, y son preferentes los que tienen un HLB (equilibrio hidrófilo lipófilo) en el intervalo de 4 a 10. Además, el grupo acilo que constituye el grupo hidrófobo puede ser cualquiera de los grupos acilo saturados, insaturados, lineales o ramificados, y es preferente que el grupo acilo tenga de 12 a 18 átomos de carbono. Entre los ejemplos de estos ésteres de ácidos grasos de sorbitán se incluyen monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán y monooleato de sorbitán, y estos se pueden utilizar de manera adecuada en el material de revestimiento mencionado anteriormente. En la presente memoria descriptiva, se destaca que el éster de ácido graso de sorbitán y/o el éster de ácido graso de sacarosa mencionados anteriormente se pueden utilizar en combinación siempre que la cantidad de los mismos esté dentro del intervalo que no perjudique las propiedades de barrera frente a los gases.

Cuando el material de revestimiento mencionado anteriormente comprende el éster de ácido graso de sorbitán y/o el éster de ácido graso de sacarosa, la proporción másica del alcohol polivinílico y la bentonita es de 2:8 a 5:5, preferentemente de 2:8 a 4:6, más preferentemente, de 2:8 a 3:7. Cuando la proporción másica del alcohol polivinílico y la bentonita no es superior a 1:9, el material de revestimiento se vuelve altamente viscoso, haciendo que la operación de revestimiento sea difícil. En este caso, el revestimiento puede hacerse posible disminuyendo la concentración del material de revestimiento con la adición de un disolvente; sin embargo, puede surgir otro problema, como un tiempo de producción prolongado. Además, cuando la proporción másica del alcohol polivinílico y la bentonita se vuelve no menos que 6:4, pueden no obtenerse propiedades de barrera frente a los gases equivalentes o superiores a las de un material de envasado, tal como una lámina de blíster.

Aunque el contenido del éster de ácido graso de sorbitán y/o el éster de ácido graso de sacarosa mencionados

anteriormente varía dependiendo de la proporción del alcohol polivinílico mencionado anteriormente y la bentonita mencionada anteriormente, preferentemente, es preferentemente del 7 al 35%, más preferentemente, del 10 al 30%, aún más preferentemente, del 12 al 24%. En la presente memoria descriptiva, la expresión "el contenido del éster de ácido graso de sorbitán y/o el éster de ácido graso de sacarosa" se refiere a una proporción (%) del éster de ácido graso de sorbitán y/o el éster de ácido graso de sacarosa con respecto a la mezcla completa obtenida añadiendo éster de ácido graso de sorbitán y/o el éster de ácido graso de sacarosa al alcohol polivinílico y la bentonita. Mediante la adición de este éster de ácido graso de sorbitán y/o éster de ácido graso de sacarosa, se facilita el revestimiento de la formulación sólida y se mejoran las propiedades de barrera frente a los gases de la película de revestimiento resultante; sin embargo, dependiendo de la proporción másica del alcohol polivinílico y la bentonita, cuando el contenido del éster de ácido graso de sorbitán y/o el éster de ácido graso de sacarosa llega a ser no superior al 6% o no inferior al 36%, puede no conseguirse que las propiedades de barrera frente a los gases sean equivalentes o superiores a aquellas de un material de envasado, tal como la lámina de blíster.

En el material de revestimiento mencionado anteriormente se puede añadir un aditivo aceptable farmacológicamente, siempre que la cantidad del mismo esté dentro del intervalo que no perjudique las propiedades de barrera frente a los gases. Por ejemplo, añadiendo un azúcar o alcohol de azúcar, tal como maltosa, maltitol, sorbitol, xilitol, fructosa, glucosa, lactitol, isomaltosa, lactosa, eritritol, manitol, trehalosa o sacarosa, croscarmelosa sódica o hidroxipropilcelulosa poco sustituida como agente disgregante-propiedades expansivas, se puede mejorar la propiedad de disgregación de la película de revestimiento, y añadiendo citrato de trietilo, polietilenglicol o glicerina como plastificante, se puede mejorar la resistencia de la película de revestimiento.

Además, al material de revestimiento mencionado anteriormente, se puede añadir adicionalmente un aditivo que se utiliza convencionalmente en el revestimiento con película por los técnicos en la materia. Entre los ejemplos de este aditivo se incluyen agentes colorantes, tales como colorantes de extracto de plantas y agentes enmascarantes, tales como óxido de titanio, carbonato de calcio y dióxido de silicio.

La formulación farmacéutica sólida, según la presente invención, se caracteriza por estar revestida con el material de revestimiento mencionado anteriormente.

Entre los ejemplos de la formulación farmacéutica sólida mencionada anteriormente se incluyen comprimidos (que incluyen comprimidos sublinguales y comprimidos que se disgregan por vía oral), cápsulas (que incluyen cápsulas blandas y microcápsulas), gránulos, gránulos sutiles, polvos, bolas, pastillas y películas.

La formulación farmacéutica sólida mencionada anteriormente puede ser una que tiene una película de revestimiento del material de revestimiento mencionado anteriormente sobre la superficie del mismo, que tiene otra película de revestimiento elaborada de una sustancia macromolecular soluble en el entorno gástrico o soluble en el entorno entérico o similar, o una que tiene otra película de revestimiento elaborada de una sustancia macromolecular soluble en el entorno gástrico o soluble en el entorno entérico o similar sobre la superficie de la misma que tiene una película de revestimiento del material de revestimiento mencionado anteriormente.

EJEMPLOS

A continuación, la presente invención se describirá concretamente por medio de ejemplos de la misma; sin embargo, la presente invención no queda restringida a los mismos.

El estado de dispersión de la bentonita, el coeficiente de permeabilidad al oxígeno y la permeabilidad al vapor de agua se midieron utilizando una película de revestimiento (película) obtenida a partir del material de revestimiento.

(Procedimiento de evaluación del estado de dispersión de la bentonita)

De acuerdo con un procedimiento de haz de iones focalizados, se adelgazó la película de revestimiento mediante un haz de iones de gadolinio (FB-2000A, Hitachi High-Tech Manufacturing & Service Corporation). La película de revestimiento delgada obtenida de este modo se observó bajo un microscopio electrónico de transmisión (H-9000UHR; Hitachi High-Tech Manufacturing & Service Corporation) para medir visualmente el número de capas laminadas de la bentonita.

Cuando la bentonita está orientada de forma plana respecto a la sección transversal de la película de revestimiento (sección transversal paralela a la superficie de la película de revestimiento), se obtiene una micrografía enfocada y clara, de modo que se puede observar una sola capa de bentonita (espesor de, aproximadamente 1 nm) y una estructura laminada de la misma. Por otro lado, cuando la bentonita no está orientada de forma plana, se obtiene una micrografía desenfocada y difusa. Por lo tanto, la proporción de la estructura laminada de la bentonita orientada de forma plana respecto a la sección transversal de la película de revestimiento se calculó dividiendo el área de la micrografía enfocada de la estructura laminada por el área de la región de observación (2,5 μm \times 2,5 μm cuadrado). El área se expresó en un valor numérico realizando análisis de imágenes con NIHImage.

(Procedimiento de medición del coeficiente de permeabilidad al oxígeno)

De acuerdo con una especificación estándar en la técnica, la norma JIS K7126-1 (2006) (Procedimiento de evaluación de permeabilidad a gases mediante cromatografía de gases), el coeficiente de permeabilidad al oxígeno se midió a una temperatura de $23 \pm 2^\circ\text{C}$ en humedades relativas del 0% (HR 0%) y 90% (HR 90%) utilizando un aparato de medición del coeficiente de permeabilidad al oxígeno (GTR-30XAD2 y G2700T-F; GTR Tec Corporation). A continuación, en la presente memoria descriptiva, la humedad relativa se abrevia como "HR".

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

Se modificó parcialmente una especificación estándar en la técnica, la norma JIS K8123 (1994), para medir la permeabilidad al vapor de agua. En primer lugar, una película de revestimiento preparada mediante el procedimiento descrito a continuación se sostuvo a la luz y se cortó una pieza circular que tenía un diámetro de 3,5 cm a partir de una porción de la película de revestimiento que no tenía ningún agujero y un espesor uniforme. El espesor de la película de revestimiento se midió en 5 puntos arbitrarios. A continuación, se colocaron 3 g de cloruro de calcio (tamaño de partícula de 850 a 2.000 μm) en una taza de aluminio (diámetro de 30 mm), y se colocaron la película de revestimiento circular cortada de este modo y un anillo de fijación de película en el orden mencionado sobre la taza de aluminio. El anillo se fijó colocando un peso sobre el mismo. En este estado, se vertió cera de parafina fundida en el margen de la copa de aluminio. Después de solidificar la parafina, se eliminó el peso y se midió la masa de la copa de aluminio completa como la masa inicial. A continuación, la taza de aluminio se colocó en un baño termostático a 40°C y HR del 75%. La taza de aluminio se retiró cada 24 horas para medir la masa de la misma, y se calculó la permeabilidad al vapor de agua utilizando la siguiente ecuación. Cabe señalar en la presente memoria descriptiva que, en todas las pruebas descritas a continuación para medir la permeabilidad al vapor de agua, se aplica lo siguiente: $r = 1,5 \text{ cm}$, $t = 24 \text{ horas}$ y $C = 1 \text{ atm}$.

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

W: Masa aumentada en 24 horas (g)

A: Grosor promedio de la película de revestimiento en 5 puntos (mm)

B: Área de permeación $\pi r^2\cdot(\text{cm}^2)$

t: Tiempo transcurrido (h)

C: Presión atmosférica (atm)

(Ejemplo de referencia 1) Preparación de una película de revestimiento basada en alcohol polivinílico

A 42,5 partes en masa de agua, se añadieron 7,5 partes en masa de OPADRY II HP (marca comercial registrada) (Colorcon Japan), y la mezcla resultante se agitó para obtener una dispersión. A continuación, la dispersión obtenida de este modo se vertió en una bandeja de polipropileno que tenía un fondo plano y se secó durante toda la noche en un horno a 50°C en condiciones niveladas para obtener una película de revestimiento. Esta película de revestimiento era una película de revestimiento basada en alcohol polivinílico (PVA). De ahora en adelante, en la presente memoria descriptiva, el alcohol polivinílico se abrevia como "PVA".

(Ejemplo de referencia 2) Preparación de una película de revestimiento basada en PVA modificada

A 45,0 partes en masa de agua, se añadieron 3,5 partes en masa de POVACOAT (marca comercial registrada) (Nisshin Kasei Co., Ltd.), 1,0 partes en masa de óxido de titanio y 0,5 partes en masa de talco, y la mezcla resultante se agitó para obtener una dispersión. A continuación, se obtuvo una película de revestimiento de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1. Esta película de revestimiento era una película de revestimiento basada en PVA modificada.

(Ejemplo de referencia 3) Preparación de una película de revestimiento basada en carboximetilcelulosa de sodio

A 46,5 partes en masa de agua, se añadieron 3,5 partes en masa de OPAGLOS2 (marca comercial registrada) (Colorcon Japan), y la mezcla resultante se agitó para obtener una dispersión. Se obtuvo una película de revestimiento de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1. Esta película de revestimiento era una película de revestimiento basada en carboximetilcelulosa de sodio (CMC). De ahora en adelante, en la presente memoria descriptiva, la carboximetilcelulosa de sodio se abrevia como "CMC".

La tabla 1 muestra los resultados de las mediciones del coeficiente de permeabilidad al oxígeno y la permeabilidad al vapor de agua de las películas de revestimiento de los ejemplos de referencia 1 a 3 utilizados para revestir formulaciones sólidas.

[Tabla 1]

		Material de envase de blíster (blíster resistente a la humedad)	Ejemplo de referencia 1 (película de revestimiento basada en PVA)	Ejemplo de referencia 2 (película de revestimiento basada en PVA modificada)	Ejemplo de referencia 3 (película de revestimiento basada en CMC)
Coeficiente de permeabilidad al oxígeno (cm ³ ·mm/cm ² ·24 h·atm)	23°C, 0% HR	Sin datos	1,5 × 10 ⁻²	Sin datos	3,0 × 10 ⁻⁶
	23°C, 90% HR	4,0 × 10 ⁻⁵	4,4 × 10	3,6 × 10 ⁻⁴	2,6 × 10 ⁻⁴
Permeabilidad al vapor de agua (g·mm/cm ² ·24 h·atm)	40°C, 75% HR	3,3 × 10 ⁻⁵	3,1 × 10 ⁻⁵	6,1 × 10 ⁻⁴	5,3 × 10 ⁻³

A partir de la tabla 1, resultó evidente que solo el material de envasado de blíster tenía tanto el coeficiente de permeabilidad al oxígeno como la permeabilidad al vapor de agua inferiores a 1x10⁻⁴ y que las propiedades de barrera frente a los gases de las películas de revestimiento de los ejemplos de referencia 1 a 3 utilizadas para revestir formulaciones sólidas fueron significativamente inferiores en comparación con las del material de envasado de blíster.

(Ejemplo 1)

Se añadieron 1,2 partes en masa de PVA (EG-05; Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) y 56,25 partes en masa de solución de bentonita al 3,2% a 42,55 partes en masa de agua, y la mezcla resultante se agitó utilizando un homogeneizador (Polytron Modelo KR) para obtener una dispersión. La solución de bentonita al 3,2% se preparó añadiendo 32 partes en masa de bentonita (Kunipia-F; Kunimine Industries Co., Ltd.) (capacidad de intercambio catiónico: 115 meq/100 g) a 968 partes en masa de agua agitada; dispersando uniformemente la mezcla resultante utilizando un homogeneizador y a continuación, filtrando por succión a través de un papel de filtro. A continuación, en la presente memoria descriptiva, la bentonita se abrevia como "BT".

La dispersión obtenida de este modo se pulverizó sobre el lado posterior de la bandeja de equilibrio de polipropileno y se secó inmediatamente con aire caliente utilizando un secador. Después de repetir varias rondas de pulverización y secado, la bandeja de equilibrio se colocó en un horno a 50°C y se secó durante toda la noche. Posteriormente, se separó una película de revestimiento de la bandeja de equilibrio para obtener la película de revestimiento del ejemplo 1.

(Ejemplo 2)

Se añadieron 2,64 partes en masa de PVA (EG-05; Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.), 192,5 partes en masa de solución de BT al 3,2% y 1,2 partes en masa de monolaurato de sorbitán (Span20; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a 137,0 partes en masa de agua, y la mezcla resultante se agitó utilizando el homogeneizador (Polytron Modelo KR) para obtener una dispersión. A partir de esta dispersión, se obtuvo la película de revestimiento del ejemplo 2, de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1.

(Ejemplo comparativo 1)

Se añadieron 1,2 partes en masa de hidroxipropilmetil celulosa (TC-5W; Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y 56,25 partes en masa de solución de BT al 3,2% a 42,55 partes en masa de agua, y la mezcla resultante se agitó utilizando el homogeneizador (Polytron Modelo KR) para obtener una dispersión. A partir de esta dispersión, se obtuvo la película de revestimiento del ejemplo comparativo 1, de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1. A continuación, en la presente memoria descriptiva, la hidroxipropilmetilcelulosa se abrevia como "HPMC".

(Ejemplo comparativo 2)

Se añadieron 10,0 partes en masa de PVA a 96,4 partes en masa de agua, y la mezcla resultante se agitó utilizando un agitador para obtener una dispersión. A partir de esta dispersión, se obtuvo la película de revestimiento del ejemplo comparativo 2, de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1.

(Ejemplo comparativo 3)

Se añadieron 2,64 partes en masa de PVA, 6,16 partes en masa de talco y 1,2 partes en masa de monolaurato de sorbitán a 56,7 partes en masa de agua, y la mezcla resultante se agitó utilizando el homogeneizador para obtener una dispersión. A partir de esta dispersión, se obtuvo la película de revestimiento del ejemplo comparativo 3, de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1.

La tabla 2 muestra los resultados de las mediciones del coeficiente de permeabilidad al oxígeno y la permeabilidad al vapor de agua de las películas de revestimiento obtenidas en los ejemplos 1 y 2 y los ejemplos comparativos 1 a 3.

5

[Tabla 2]

		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3
PVA o HPMC/BT o talco/monolaurato de sorbitán (proporción másica)		4/6/0	26,4/61,6/12	4/6/0	10/0/0	26,4/61,6/12
Coeficiente de permeabilidad al oxígeno (cm ³ ·mm/cm ² ·24 h·atm)	23°C, 90% HR	7,0 × 10 ⁻⁶	3,2 × 10 ⁻⁶	Sin datos	5,7 × 10 ⁻⁵	Sin datos
Coeficiente de permeabilidad al vapor de agua (g·mm/cm ² ·24 h·atm)	40°C, 75% HR	3,4 × 10 ⁻⁵	1,9 × 10 ⁻⁵	3,9 × 10 ⁻⁴	9,1 × 10 ⁻⁴	1,1 × 10 ⁻³

Como resultado, se reveló que, en comparación con HPMC, el PVA, es decir, una resina de alto contenido de enlaces de hidrógeno, mostraba un efecto más destacado para disminuir el coeficiente de permeabilidad al oxígeno y la permeabilidad al vapor de agua de la película de revestimiento (comparación entre el ejemplo 1 y ejemplo comparativo 1). Además, cuando BT, es decir, una arcilla expansiva, estaba contenida en la película de revestimiento, el coeficiente de permeabilidad al oxígeno y la permeabilidad al vapor de agua de la película de revestimiento disminuyeron significativamente (comparación entre el ejemplo 1 y el ejemplo comparativo 2), y este efecto fue más prominente comparado con el caso en el que se utilizó talco en lugar de BT (comparación entre el ejemplo 2 y el ejemplo comparativo 3). A partir de estos resultados, se descubrió que la película de revestimiento del ejemplo 1 que comprende PVA y BT en una proporción particular y la película de revestimiento del ejemplo 2 que comprende PVA, BT y monolaurato de sorbitán en una proporción particular tenían el coeficiente de permeabilidad al oxígeno y el vapor de agua permeabilidad inferiores a 1 × 10⁻⁴ y que, por lo tanto, estas películas de revestimiento tenían propiedades de barrera frente a los gases equivalentes o superiores a las del material de envasado de blíster.

20

(Medición de las películas de revestimiento bajo un microscopio electrónico de transmisión)

Utilizando un procedimiento de haz de iones focalizados, se observó la sección longitudinal de las películas de revestimiento de los ejemplos 1 y 2 en un microscopio electrónico de transmisión. Las figuras 1 y 2 muestran micrografías de los ejemplos 1 y 2, respectivamente.

25

(Ejemplo 3)

Se añadieron 1,5 partes en masa de PVA y 46,9 partes en masa de solución de BT al 3,2% a 51,6 partes en masa de agua, y se obtuvo la película de revestimiento del ejemplo 3, de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1. Utilizando un procedimiento de haz de iones focalizados, se observó la sección longitudinal de la película de revestimiento del ejemplo 3 en un microscopio electrónico de transmisión. La micrografía de la misma se muestra en la figura 3.

30

(Ejemplo comparativo 4)

Se añadieron 0,9 partes en masa de PVA y 65,6 partes en masa de solución de BT al 3,2% a 33,5 partes en masa de agua, y se obtuvo la película de revestimiento del ejemplo comparativo 4, de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1. Se observó la sección transversal de la película de revestimiento de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 3. La micrografía de la misma se muestra en la figura 4.

40

(Ejemplo comparativo 5)

Se añadieron 2,25 partes en masa de PVA y 7,8 partes en masa de solución de BT al 3,2% a 89,9 partes en masa de agua, y se obtuvo la película de revestimiento del ejemplo comparativo 5, de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1. Se observó la sección transversal de la película de revestimiento de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 3. La micrografía de la misma se muestra en la figura 5.

45

La Tabla 3 muestra el estado de dispersión de BT, así como el coeficiente de permeabilidad al oxígeno y la permeabilidad al vapor de agua de las películas de revestimiento obtenidas en los ejemplos 1 a 3 y los ejemplos comparativos 4 y 5.

50

[Tabla 3]

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo comparativo 4	Ejemplo comparativo 5
PVA/BT/monolaurato de sorbitán	4/6/0	26,4/61,6/12	5/5/0	3/7/0	9/1/0
Proporción de estructuras laminadas BT orientadas de forma plana (%)	51	42	53	20	4
Estructuras de red de BT presentes	presente	presente	presente	presente	no presente
Coefficiente de permeabilidad al oxígeno (cm ³ ·mm/cm ² ·24 h·atm)	7,0 × 10 ⁻⁶	3,2 × 10 ⁻⁶	2,6 × 10 ⁻⁵	8,3 × 10 ⁻³	sin datos
Coefficiente de permeabilidad al vapor de agua (g·mm/cm ² ·24 h·atm)	3,4 × 10 ⁻⁵	1,9 × 10 ⁻⁵	2,5 × 10 ⁻⁵	5,2 × 10 ⁻⁵	2,3 × 10 ⁻⁴

5 Como resultado, se descubrió que pueden conseguirse propiedades de barrera frente a los gases equivalentes o superiores a las del material de envasado de blíster cuando la proporción de las estructuras laminadas BT orientadas de forma plana a la sección transversal de la película de revestimiento no es inferior al 30%.

(Ejemplo 4)

10 Siguiendo la constitución mostrada en la tabla 4, se mezclaron agua, PVA y solución de BT, y se obtuvo una película de revestimiento de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1. Se midieron el coeficiente de permeabilidad al oxígeno (23°C, 90% HR) y la permeabilidad al vapor de agua (40°C, 75% HR).

(Ejemplo comparativo 6)

15 Siguiendo la constitución mostrada en la tabla 4, se mezclaron agua, solución de PVA y de BT, y se obtuvo una dispersión de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1. A continuación, se obtuvo una película de revestimiento de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, y se midieron el coeficiente de permeabilidad al oxígeno (23°C, 90% HR) y la permeabilidad al vapor de agua (40°C, 75% HR).

20 La tabla 4 muestra los efectos de la proporción másica de PVA y BT (PVA/BT) sobre el coeficiente de permeabilidad al oxígeno y la permeabilidad al vapor de agua.

[Tabla 4]

	PVA/BT	Coefficiente de permeabilidad al oxígeno (cm ³ ·mm/cm ² ·24 h·atm)	Coefficiente de permeabilidad al vapor de agua (g·mm/cm ² ·24 h·atm)
Ejemplo 1	4/6	7,0 × 10 ⁻⁶	3,4 × 10 ⁻⁵
Ejemplo 3	5/5	2,6 × 10 ⁻⁵	2,5 × 10 ⁻⁵
Ejemplo 4	6/4	1,6 × 10 ⁻⁵	3,2 × 10 ⁻⁵
Ejemplo comparativo 4	3/7	8,3 × 10 ⁻³	5,2 × 10 ⁻⁵
Ejemplo comparativo 6	7/3	Sin datos	1,6 × 10 ⁻⁴

25 Como resultado, se descubrió que, cuando la proporción másica de PVA y BT (PVA/BT) es 4:6 a 6:4 (4/6 a 6/4), tanto el coeficiente de permeabilidad al oxígeno como la permeabilidad al vapor de agua se vuelve inferior a 1 × 10⁻⁴ y que, por lo tanto, pueden conseguirse propiedades de barrera frente a los gases equivalentes o superiores a las del material de envasado de blíster.

30 (Ejemplos 5 a 7 y ejemplos comparativos 7 a 9)

35 Se mezclaron agua, PVA, solución de BT y el surfactante respectivo y se obtuvo una dispersión de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2. A continuación, se obtuvo una película de revestimiento de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, y se midieron el coeficiente de permeabilidad al oxígeno (23°C, HR 90%) y la permeabilidad al vapor de agua (40°C, HR 75%).

40 La tabla 5 muestra los efectos del tipo de surfactante sobre el coeficiente de permeabilidad al oxígeno y la permeabilidad al vapor de agua. Las evaluaciones se llevaron a cabo fijando la proporción másica de PVA, BT y el surfactante respectivo a 26,4:61,6:12 (26,4/61,6/12).

[Tabla 5]

	Surfactante	Coefficiente de permeabilidad al oxígeno (cm ³ ·mm/cm ² ·24 h·atm)	Coefficiente de permeabilidad al vapor de agua (g·mm/cm ² ·24 h·atm)
Ejemplo 2	Monolaurato de sorbitán	3,2 × 10 ⁻⁶	1,9 × 10 ⁻⁵
Ejemplo 5	Monopalmitato de sorbitán	1,6 × 10 ⁻⁵	6,0 × 10 ⁻⁵
Ejemplo 6	Monoleato de sorbitán	2,2 × 10 ⁻⁵	2,9 × 10 ⁻⁵
Ejemplo 7	Estearato de sacarosa	1,4 × 10 ⁻⁵	1,9 × 10 ⁻⁵
Ejemplo comparativo 7	Sin surfactante	8,3 × 10 ⁻³	5,2 × 10 ⁻⁵
Ejemplo comparativo 8	Pluronic	7,3 × 10 ⁻⁴	1,9 × 10 ⁻⁵
Ejemplo comparativo 9	Aceite de ricino hidrogenado polioxietileno	4,4 × 10 ⁻²	4,7 × 10 ⁻⁵

Como resultado, se descubrió que, además de la adición de monolaurato de sorbitán, la adición de monopalmitato de sorbitán, monooleato de sorbitán o estearato de sacarosa hace que tanto el coeficiente de permeabilidad al oxígeno como la permeabilidad al vapor de agua sean inferiores a 1 × 10⁻⁴ y que, por lo tanto, se pueden obtener propiedades de barrera frente a los gases equivalentes o superiores a las del material de envasado blíster. Esto sugiere que los surfactantes de tipo derivado de alcohol de azúcar contribuyen a una mejora de las propiedades de barrera frente a los gases.

5

10 (Ejemplos 8 a 10)

Siguiendo la constitución mostrada en la tabla 6, se mezclaron agua, PVA, solución de BT y monolaurato de sorbitán, y se obtuvo una dispersión de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1. A continuación, se obtuvo una película de revestimiento de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, y se midieron el coeficiente de permeabilidad al oxígeno (23°C, HR 90%) y la permeabilidad al vapor de agua (40°C, HR 75%).

15

(Ejemplos comparativos 10 y 11)

Siguiendo la constitución mostrada en la tabla 6, se mezclaron agua, PVA, solución de BT y monolaurato de sorbitán, y se obtuvo una dispersión de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2. A continuación, se obtuvo una película de revestimiento de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, y se midieron el coeficiente de permeabilidad al oxígeno (23°C, HR 90%) y la permeabilidad al vapor de agua (40°C, HR 75%).

20

La tabla 6 muestra los efectos de la proporción másica de PVA y BT (PVA/BT) sobre el coeficiente de permeabilidad al oxígeno y la permeabilidad al vapor de agua. En estos casos, el contenido de monolaurato de sorbitán se estableció en todos los casos en el 12%.

25

[Tabla 6]

	PVA/BT/monolaurato de sorbitán	PVA/BT	Coefficiente de permeabilidad al oxígeno (cm ³ ·mm/cm ² ·24 h·atm)	Coefficiente de permeabilidad al vapor de agua (g·mm/cm ² ·24 h·atm)
Ejemplo 8	17,6/70,4/12	2/8	3,8 × 10 ⁻⁵	5,0 × 10 ⁻⁵
Ejemplo 9	35,2/52,8/12	4/6	3,9 × 10 ⁻⁵	5,7 × 10 ⁻⁵
Ejemplo 10	44/44/12	5/5	5,4 × 10 ⁻⁵	2,5 × 10 ⁻⁵
Ejemplo comparativo 10	52,8/35,2/12	6/4	1,1 × 10 ⁻²	4,2 × 10 ⁻⁵
Ejemplo comparativo 11	52,8/35,2/12	1/9	1,9 × 10 ⁻⁵	1,9 × 10 ⁻⁴

Como resultado, se descubrió que, cuando la proporción másica de PVA y BT (PVA/BT) es de 2:8 a 5:5 (2/8 a 5/5), la adición de monolaurato de sorbitán hace que tanto el coeficiente de permeabilidad al oxígeno como la permeabilidad al vapor de agua lleguen a ser inferiores a 1 × 10⁻⁴ y que, por lo tanto, se pueden obtener propiedades de barrera frente a los gases equivalentes o superiores a las del material de envasado de blíster.

30

35 (Ejemplos 11 y 12 y ejemplo comparativo 12)

Siguiendo la constitución mostrada en la tabla 7, se mezclaron agua, PVA, solución de BT y monolaurato de sorbitán, y se obtuvo una dispersión de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2. A continuación, se obtuvo una película de revestimiento de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, y se midieron el coeficiente de permeabilidad al oxígeno (23°C, HR 90%) y la permeabilidad al vapor de agua (40°C, HR 75%).

40

La tabla 7 muestra los efectos del contenido de monolaurato de sorbitán sobre el coeficiente de permeabilidad al oxígeno y la permeabilidad al vapor de agua. En estos casos, las evaluaciones se llevaron a cabo fijando la

proporción másica de PVA y BT (PVA/BT) a 5:5 (5/5).

[Tabla 7]

	PVA/BT/monolaurato de sorbitán	PVA/BT	Coefficiente de permeabilidad al oxígeno (cm ³ ·mm/cm ² ·24 h·atm)	Coefficiente de permeabilidad al vapor de agua (g·mm/cm ² ·24 h·atm)
Ejemplo 3	50/50/0	5/5	2,6 × 10 ⁻⁵	2,5 × 10 ⁻⁵
Ejemplo 10	44/44/12	5/5	5,4 × 10 ⁻⁵	3,4 × 10 ⁻⁵
Ejemplo 11	47/47/6	5/5	1,4 × 10 ⁻⁵	3,1 × 10 ⁻⁵
Ejemplo 12	38/38/24	5/5	5,3 × 10 ⁻⁵	5,6 × 10 ⁻⁵
Ejemplo comparativo 12	32/32/36	5/5	8,7 × 10 ⁻⁵	1,2 × 10 ⁻⁴

5 Como resultado, se descubrió que, cuando PVA/BT = 5/5, el contenido de monolaurato de sorbitán en el intervalo de 0 a 24% hace que tanto el coeficiente de permeabilidad al oxígeno como la permeabilidad al vapor de agua sean menores que 1 × 10⁻⁴ y que, por lo tanto, se pueden obtener propiedades de barrera frente a los gases equivalentes o superiores a las del material de envasado de blíster.

10 (Ejemplos 13 y 14 y ejemplos comparativos 13 y 14)

15 Siguiendo la constitución mostrada en la tabla 8, se mezclaron agua, PVA, solución de BT y monolaurato de sorbitán, y se obtuvo una dispersión de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2. A continuación, se obtuvo una película de revestimiento de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, y se midieron el coeficiente de permeabilidad al oxígeno (23°C, HR de 90%) y la permeabilidad al vapor de agua (40°C, HR de 75%).

20 La tabla 8 muestra los efectos del contenido de monolaurato de sorbitán sobre el coeficiente de permeabilidad al oxígeno y la permeabilidad al vapor de agua. En estos casos, las evaluaciones se llevaron a cabo fijando la proporción másica de PVA y BT (PVA/BT) a 2:8 (2/8).

[Tabla 8]

	PVA/BT/monolaurato de sorbitán	PVA/BT	Coefficiente de permeabilidad al oxígeno (cm ³ ·mm/cm ² ·24 h·atm)	Coefficiente de permeabilidad al vapor de agua (g·mm/cm ² ·24 h·atm)
Ejemplo 8	7,6/70,4/12	2/8	3,8 × 10 ⁻⁵	5,0 × 10 ⁻⁵
Ejemplo 13	15,2/60,8/24	2/8	No Data	6,9 × 10 ⁻⁵
Ejemplo 14	12,8/51,2/36	2/8	8,1 × 10 ⁻⁵	7,9 × 10 ⁻⁵
Ejemplo comparativo 13	18,8/75,2/6	2/8	2,7 × 10 ⁻³	5,0 × 10 ⁻⁵
Ejemplo comparativo 14	10,4/41,6/48	2/8	No Data	1,0 × 10 ⁻⁴

25 Como resultado, se descubrió que, cuando PVA/BT = 2/8, el contenido de monolaurato de sorbitán en el intervalo del 12 al 36% hace que tanto el coeficiente de permeabilidad al oxígeno como la permeabilidad al vapor de agua sean menores que 1 × 10⁻⁴ y que, por lo tanto, se pueden obtener propiedades de barrera frente a los gases equivalentes o superiores a las del material de envasado de blíster.

(Ejemplo comparativo 15)

30 (Producción de un comprimido que contiene ácido ascórbico)

Con el fin de evaluar las propiedades de barrera contra el oxígeno y el vapor de agua, se produjo un comprimido que contenía ácido ascórbico, que es inestable contra el oxígeno y el vapor de agua.

35 En primer lugar, se cargaron lactosa, celulosa cristalina e hidroxipropilcelulosa-SL en un granulador vertical y se granularon con agua en la que se había disuelto el sulfato cúprico pentahidratado. Los gránulos obtenidos de este modo se secaron durante toda la noche a 50°C y se pulverizaron utilizando un comil para obtener gránulos A. A continuación, se cargaron los gránulos A y ácido ascórbico en un granulador vertical y después de la granulación con etanol, lo resultante se secó a 50°C durante 2 horas y se pulverizó utilizando un comil para obtener gránulos B.

40 Posteriormente, se mezclaron los gránulos B, una hidroxipropilcelulosa poco sustituida, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio, y lo resultante se conformó en comprimidos utilizando una máquina de conformación comprimidos rotatoria (Kikusui Chemical Industries Co., Ltd.) para obtener un comprimido que contiene ácido ascórbico (diámetro de 8 mm, 12R). El comprimido que contiene ácido ascórbico obtenido de este modo no revestido con un material de revestimiento se utilizó como el ejemplo comparativo 15.

45

(Ejemplo 15)

(Producción de un comprimido revestido que contiene ácido ascórbico revestido con la dispersión del ejemplo 2)

5 Se cargaron 400 g del comprimido de ácido ascórbico del ejemplo comparativo 15 en una bandeja de revestimiento (Hi-Coater mini; Freund Corporation) y la dispersión preparada en el ejemplo 2 se utilizó como material de revestimiento para revestir el comprimido que contenía ácido ascórbico. El revestimiento con el material de revestimiento se realizó hasta un espesor de revestimiento de 60 µm para obtener un comprimido revestido que contenía ácido ascórbico. El comprimido revestido que contenía ácido ascórbico obtenido de este modo, revestido con la dispersión del ejemplo 2, se utilizó como el ejemplo 15.

(Ejemplo comparativo 16)

15 (Producción de un comprimido revestido que contiene ácido ascórbico revestido con la dispersión del ejemplo de referencia 3)

20 Se cargaron 400 g del comprimido de ácido ascórbico del ejemplo comparativo 15 en el recipiente de revestimiento (Hi-Coater mini; Freund Corporation) y se utilizó la dispersión preparada en el ejemplo de referencia 3 como el material de revestimiento para revestir el comprimido. El revestimiento con el material de revestimiento se realizó hasta un espesor de revestimiento de 60 µm. El comprimido revestido que contenía ácido ascórbico obtenido de este modo, revestido con la dispersión del ejemplo de referencia 3, se utilizó como el ejemplo comparativo 16.

(Propiedades de disgregación del comprimido revestido que contiene ácido ascórbico)

25 Se evaluaron las propiedades de disgregación del comprimido revestido que contenía ácido ascórbico del ejemplo 15 utilizando un dispositivo de evaluación de la disolución. Es decir, se colocó un comprimido revestido que contenía ácido ascórbico en 900 ml de agua que se había calentado a 37°C, y se midió el tiempo requerido para que la película de revestimiento comenzara a desprenderse de la superficie del comprimido. Como resultado, el tiempo requerido para que la película de revestimiento comenzara a desprenderse de la superficie del comprimido fue de aproximadamente 2 minutos. En consecuencia, se descubrió que el comprimido revestido que contenía ácido ascórbico del ejemplo 15 tenía unas propiedades de disgregación excelentes, y se sugirió que la dispersión del ejemplo 2 se puede aplicar para revestir no solo formulaciones de liberación sostenida, sino también formulaciones de liberación inmediata.

35 (Estabilidad de almacenamiento de los comprimidos revestidos que contienen ácido ascórbico)

40 Se almacenaron el comprimido que contenía ácido ascórbico del ejemplo comparativo 15 y los comprimidos revestidos que contenían ácido ascórbico del ejemplo 15 y el ejemplo comparativo 16 durante 4 semanas en condiciones abiertas o herméticas en un desecador a 25°C y 95% de HR, para evaluar la proporción residual de ácido ascórbico (proporción residual del fármaco) con el tiempo. La expresión "en condiciones abiertas" significa colocar cada comprimido como está en el desecador, y la expresión "en condiciones herméticas" significa poner cada comprimido en una botella de vidrio que tiene una tapa interna y una tapa externa de plástico, sellar a continuación la botella, y colocar la botella de vidrio en el desecador mientras se mantiene en condiciones selladas.

45 La figura 6 es un gráfico que muestra los cambios con el tiempo en la proporción residual del fármaco. En la figura 6, el triángulo abierto (Δ), el triángulo relleno (▲), el cuadrado abierto (□), el cuadrado relleno (■), el círculo abierto (○) y el círculo relleno (●) representan los resultados de: el comprimido revestido que contenía el ácido ascórbico del ejemplo 15 colocado en condiciones herméticas; el comprimido revestido que contenía ácido ascórbico del ejemplo 15 en condiciones abiertas; el comprimido revestido que contenía ácido ascórbico del ejemplo comparativo 16 colocado en condiciones herméticas; el comprimido revestido que contenía ácido ascórbico del ejemplo comparativo 16 colocado en condiciones abiertas; y el comprimido que contenía ácido ascórbico del ejemplo comparativo 15 colocado en condiciones abiertas, respectivamente. Además, las ordenadas y las abscisas indican la proporción residual del fármaco (%) y el período de almacenamiento (S), respectivamente, y S significa semanas.

55 En el comprimido que contenía ácido ascórbico del ejemplo comparativo 15 y el comprimido revestido que contenía ácido ascórbico del ejemplo comparativo 16 en condiciones abiertas, la proporción de fármaco residual disminuyó con el tiempo; sin embargo, en el comprimido revestido que contenía ácido ascórbico del ejemplo 15 en condiciones abiertas, no se observó degradación del fármaco incluso después del almacenamiento de 4 semanas y la estabilidad se mantuvo en un nivel equivalente al caso en el que se colocó el comprimido en condiciones herméticas. Por consiguiente, se descubrió que el comprimido revestido que contenía ácido ascórbico del ejemplo 15 tenía propiedades elevadas de barrera frente al oxígeno y al vapor de agua.

60

(Ejemplo comparativo 17)

(Producción de un comprimido que contiene bromuro de propantelina)

5 Con el fin de evaluar las propiedades de barrera frente a los gases, se produjo un comprimido que contenía bromuro de propantelina, que se sabe que es extremadamente inestable en condiciones sin envasar. Se pulverizó un comprimido que contenía bromuro de propantelina (Metafilina (marca registrada), Eisai Co., Ltd.) utilizando un mortero en una caja seca para evitar la absorción de humedad, y los gránulos obtenidos de este modo a partir del comprimido pulverizado se convirtieron de nuevo en comprimidos utilizando una máquina de elaboración de comprimidos rotatoria (Kikusui Chemical Industries Co., Ltd.) para obtener un comprimido que contenía bromuro de propantelina (diámetro de 8 mm, 12R). El comprimido que contenía bromuro de propantelina obtenido de este modo, no revestido con un material de revestimiento, se utilizó como el ejemplo comparativo 17.

(Ejemplo 16)

15 (Producción de un comprimido revestido que contiene bromuro de propantelina revestido con la dispersión del ejemplo 2)

20 Se cargaron 400 g del comprimido que contenía bromuro de propantelina del ejemplo comparativo 17 en el recipiente de revestimiento (Hi-Coater mini; Freund Corporation) y se utilizó la dispersión preparada en el ejemplo 2 como el material de revestimiento, para revestir el comprimido que contenía bromuro de propantelina. El revestimiento con el material de revestimiento se realizó hasta un espesor de revestimiento de 60 µm para obtener un comprimido revestido que contenía bromuro de propantelina. El comprimido revestido que contenía bromuro de propantelina obtenido de este modo se utilizó como el ejemplo 16.

25 (Ejemplo comparativo 18)

(Producción de un comprimido revestido que contiene bromuro de propantelina revestido con una solución de formulación de revestimiento de utilización general disponible en el mercado)

30 Se añadió una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, óxido de titanio y Macrogol 400 (Opadry OY-7300 (marca registrada); Colorcon Japan) a agua destilada, y se disolvió para obtener una solución de formulación de revestimiento de utilización general disponible en el mercado. Se cargaron 400 g del comprimido que contenía bromuro de propantelina del ejemplo comparativo 17 en el recipiente de revestimiento (Hi-Coater mini; Freund Corporation) y se utilizó la solución de formulación de revestimiento de utilización general disponible en el mercado como el material de revestimiento para revestir el comprimido. El revestimiento con el material de revestimiento se realizó hasta un espesor de revestimiento de 60 µm. El comprimido revestido que contenía bromuro de propantelina obtenido de este modo se utilizó como el ejemplo comparativo 18.

40 (Ejemplo comparativo 19)

(Producción de un comprimido revestido que contiene bromuro de propantelina revestido con una solución de formulación resistente a la humedad disponible en el mercado)

45 Se añadió lauril sulfato sódico (15 g) a agua destilada (875 g) y lo resultante se agitó hasta que el lauril sulfato sódico se disolvió por completo. A continuación, se añadió copolímero de aminoalquil metacrilato E (Eudragit EPO (marca registrada); Degussa Co.) (100 g) y se agitó, y cuando se dispersó uniformemente, se añadió ácido esteárico (10 g). Lo resultante se agitó adicionalmente para obtener una solución de formulación resistente a la humedad disponible en el mercado. Se cargaron 400 g del comprimido que contenía bromuro de propantelina del ejemplo comparativo 17 en el recipiente de revestimiento (Hi-Coater mini; Freund Corporation) y se utilizó la solución de formulación de revestimiento resistente a la humedad disponible en el mercado como material de revestimiento para revestir el comprimido. El revestimiento con el material de revestimiento se realizó hasta un espesor de revestimiento de 60 µm. El comprimido revestido que contenía bromuro de propantelina obtenido de este modo se utilizó como el ejemplo comparativo 19.

55 (Ejemplo comparativo 20)

(Comprimido de bromuro de propantelina revestido con azúcar)

60 Se utilizó un comprimido de bromuro de propantelina (Pro-Banthine (marca registrada); Pfizer Inc.) tal como estaba, como el comprimido de bromuro propantelina revestido con azúcar del ejemplo comparativo 20.

(La estabilidad de almacenamiento de los comprimidos que contenían bromuro de propantelina revestidos y el comprimido de bromuro de propantelina revestido con azúcar)

65 Se almacenaron el comprimido que contenía bromuro de propantelina del ejemplo comparativo 17, los comprimidos

que contenían bromuro de propantelina revestidos del ejemplo 16 y los ejemplos comparativos 18 y 19 y el comprimido de bromuro de propantelina revestido con azúcar del ejemplo comparativo 20 cada uno durante 2 meses en condiciones abiertas en un desecador a 30°C y 75% de HR para evaluar la proporción residual de bromuro de propantelina (proporción residual del fármaco) con el tiempo. En este caso, la expresión "en condiciones abiertas" significa poner cada comprimido en una botella de vidrio y colocar la botella de vidrio tal como está, sin ninguna cobertura en el desecador.

La figura 7 es un gráfico que muestra los cambios con el tiempo en la proporción residual de bromuro de propantelina (proporción residual del fármaco). En la figura 7, el círculo abierto (○), el círculo relleno (●), el cuadrado relleno (■), el triángulo relleno (▲) y el triángulo abierto (△) representan los resultados de: el comprimido que contenía bromuro de propantelina revestido del ejemplo 16 ; el comprimido que contenía bromuro de propantelina del ejemplo comparativo 17; el comprimido que contenía bromuro de propantelina revestido del ejemplo comparativo 18; el comprimido que contenía bromuro de propantelina revestido del ejemplo comparativo 19; y el comprimido de bromuro de propantelina revestido con azúcar del ejemplo comparativo 20, respectivamente. Además, las ordenadas y las abscisas indican la proporción residual del fármaco (%) y el período de almacenamiento (S), respectivamente, y S significa semanas.

Como resultado, en el comprimido que contenía bromuro de propantelina del ejemplo comparativo 17, así como en los comprimidos revestidos que contenían bromuro de propantelina del ejemplo comparativo 18 y el ejemplo comparativo 19, la proporción residual del fármaco disminuyó significativamente durante el almacenamiento de 4 semanas en condiciones abiertas; sin embargo, en el comprimido revestido que contenía bromuro de propantelina del ejemplo 16 y el comprimido de bromuro de propantelina revestido con azúcar del ejemplo comparativo 20, no se observó la degradación del fármaco incluso después del almacenamiento de 4 semanas en condiciones abiertas.

Además, en el comprimido que contenía bromuro de propantelina revestido del ejemplo 16 y el comprimido de bromuro de propantelina revestido de azúcar del ejemplo comparativo 20, cuando se almacenaron en un estado abierto durante 8 semanas, se observó una disminución menor en su proporción de fármaco residual; sin embargo, no hubo una diferencia significativa en sus índices de fármaco residual. Por lo tanto, se descubrió que el comprimido que contenía bromuro de propantelina revestido del ejemplo 16 tenía propiedades de barrera elevadas a un nivel equivalente al comprimido de bromuro de propantelina revestido con azúcar.

Además, en el comprimido de bromuro de propantelina revestido con azúcar del ejemplo comparativo 20, cuando se almacenó en condiciones abiertas durante 8 semanas, se confirmó una adhesión a la pared del frasco de vidrio y entre los comprimidos del bromuro de propantelina revestidos con azúcar, provocada por la fusión del revestimiento de azúcar y un deterioro en la calidad; sin embargo, en los comprimidos revestidos que contenían bromuro de propantelina del ejemplo 16, no se observó en absoluto esta adherencia a la pared del frasco de vidrio y entre los comprimidos revestidos que contenían bromuro de propantelina. Por lo tanto, se descubrió que el comprimido que contenía bromuro de propantelina revestido del ejemplo 16, en condiciones abiertas a 30°C y 75% de HR, tenía una estabilidad aparente superior en comparación con el comprimido de bromuro de propantelina revestido con azúcar del ejemplo comparativo 20.

A partir de los ejemplos anteriores, se demostró que el material de revestimiento de barrera frente a los gases, según la presente invención, es útil como un material de revestimiento versátil para formulaciones sólidas, especialmente como una película de revestimiento de formulaciones sólidas que contienen un fármaco inestable frente al oxígeno y/o el vapor de agua.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

El material de revestimiento, según la presente invención, es útil como un material de revestimiento para formulaciones sólidas, especialmente como una película de revestimiento de formulaciones sólidas que contienen un fármaco inestable frente al oxígeno y/o el vapor de agua.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Material de revestimiento para una formulación farmacéutica sólida, que comprende un alcohol polivinílico y una bentonita,
- 10 material de revestimiento que forma, cuando reviste una formulación farmacéutica sólida y se seca, una película de revestimiento en la que las estructuras laminadas de la bentonita mencionada anteriormente se orientan de forma plana y se dispersan en forma de red, teniendo dicha película de revestimiento un coeficiente de permeabilidad al oxígeno inferior a $1 \times 10^{-4} \text{ cm}^3 \cdot \text{mm} / \text{cm}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$ y una permeabilidad al vapor de agua inferior a $1 \times 10^{-4} \text{ cm}^3 \cdot \text{mm} / \text{cm}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$, determinados tal como se describe en la memoria descriptiva,
- 15 en el que la proporción másica de dicho alcohol polivinílico y dicha bentonita es de 4:6 a 6:4, o en el que la proporción másica de dicho alcohol polivinílico y dicha bentonita es de 2:8 a 5:5, cuando el material de revestimiento comprende un éster de ácido graso de sorbitán y/o un éster de ácido graso de sacarosa.
- 20 2. Material de revestimiento, según la reivindicación 1, en el que la proporción del área ocupada por dichas estructuras laminadas orientadas de forma plana no es inferior al 30% con respecto al área de la sección longitudinal de dicha película de revestimiento.
- 25 3. Material de revestimiento, según la reivindicación 1 ó 2, en el que el contenido de dicho éster de ácido graso de sorbitán y/o éster de ácido graso de sacarosa es del 7 al 35%.
4. Formulación farmacéutica sólida revestida con el material de revestimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

Fig.1



S1.03.008k.tif
Print Mag: 68000x @ 7.0 in
500 nm
HV=300kV
Direct Mag: 8000x

Fig.2



500 nm

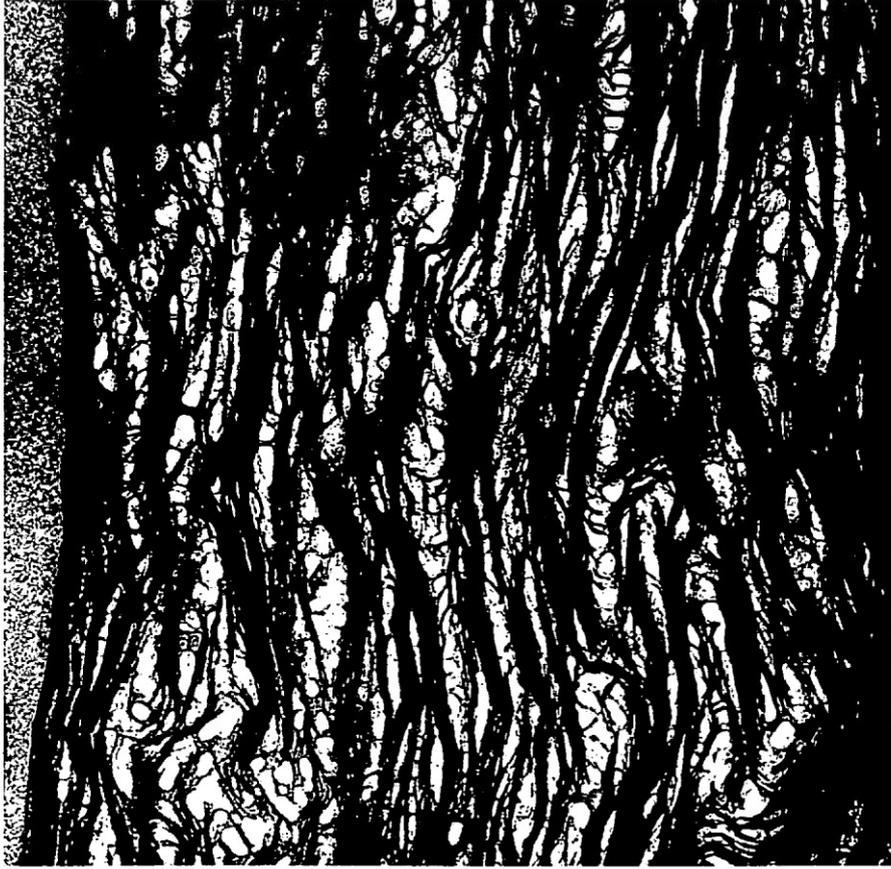
HV=300kV

Direct Mag: 8000x

S1.02.008k.1.tif

Print Mag: 68000x @ 7.0 in

Fig.3



500 nm
HV=300kV
Direct Mag: 8000x

S4.03.008k.tif
Print Mag: 68000x @ 7.0 in

Fig.4



500 nm

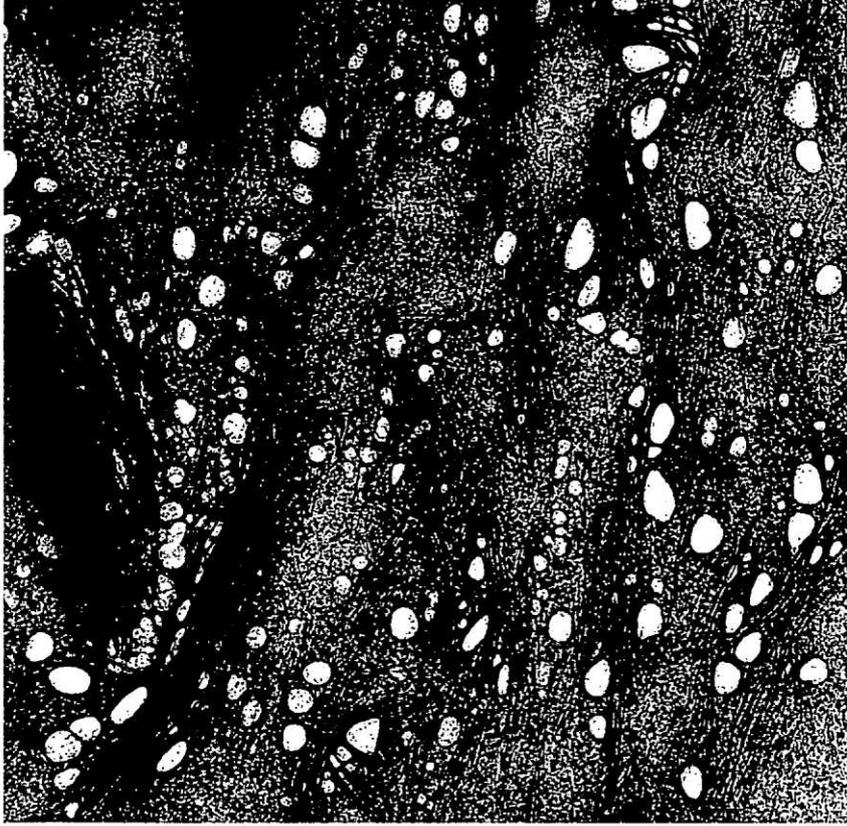
HV=300kV

Direct Mag: 8000x

S3.01.008k.tif

Print Mag: 68000x @ 7.0 in

Fig.5



500 nm

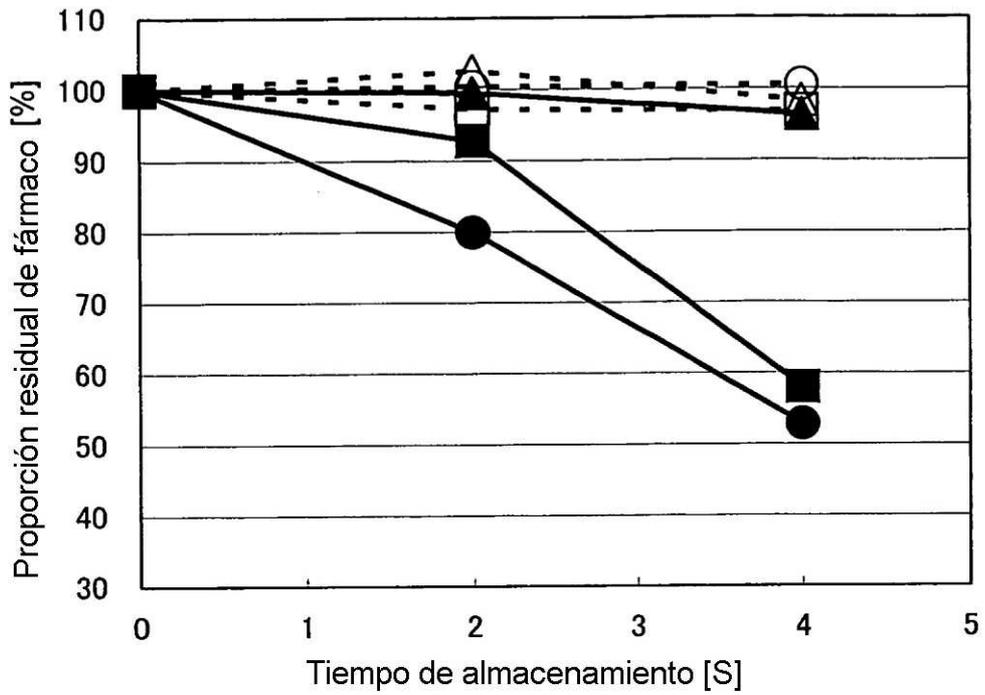
HV=300kV

Direct Mag: 8000x

S2.02.008k.1.tif

Print Mag: 68000x @ 7.0 in

[Fig. 6]



[Fig. 7]

