

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 926**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4412 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.05.2012** **PCT/JP2012/063260**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2012** **WO12161240**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2012** **E 12789023 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018** **EP 2716290**

54 Título: **Comprimido recubierto en seco que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico**

30 Prioridad:

25.05.2011 JP 2011116884

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

11.06.2018

73 Titular/es:

TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-27, Kandanishiki-cho
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8444, JP

72 Inventor/es:

OKAMOTO, TAKUMI;
YOSHIZAWA, TAKASHI y
OHNISHI, YOSHITO

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 671 926 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

Comprimido recubierto en seco que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un comprimido recubierto en seco para su administración oral, que comprende: un núcleo interior que contiene, como principios activos, (a) tegafur, (b) gimeracilo y (c) oteracilo potásico, y una cubierta exterior que contiene celulosa cristalina, en el que el comprimido recubierto en seco es un comprimido que se disgrega por vía oral.

Técnica anterior

Un fármaco de combinación que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico es un agente antitumoral que tiene una característica de baja toxicidad con respecto al aparato digestivo mientras que tiene un efecto antitumoral aumentado, y se obtiene combinando tegafur, que es un profármaco de fluorouracilo (5-FU), con gimeracilo, que es un inhibidor de la degradación para 5-FU, y oteracilo potásico, que es un inhibidor de la fosforilación. El agente se usa ampliamente en el campo clínico como agente de quimioterapia contra el cáncer que puede administrarse por vía oral (literatura de patente 1).

Actualmente, un fármaco de combinación que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico está disponible comercialmente en forma granular con el nombre de "gránulo de combinación TS-1"; y como cápsula, con el nombre de "cápsula de combinación TS-1", que contienen tegafur:gimeracilo:oteracilo potásico en una proporción molar de 1:0,4:1 (literatura de patente 2). Sin embargo, debido a que a veces las cápsulas y los gránulos son difíciles de tragar por los ancianos, que tienen la función de deglución reducida, ha habido una demanda en el campo clínico de un comprimido que se disgregue por vía oral que se disgregue inmediatamente en la boca y que pueda ingerirse fácilmente, incluso por una persona que tenga dificultades al tragar.

Generalmente, los principios activos que muestran un efecto antitumoral a menudo tienen una actividad farmacológica mayor, así que se clasifican como fármacos potentes. El tegafur es uno de ellos, y se requiere tener mucho cuidado en la manipulación del mismo. En el caso de que un principio activo de un antineoplásico esté sin recubrir, o que un principio activo se disperse debido a que la preparación se agrieta o se desconche, la posibilidad de exposición al fármaco puede extenderse no solo a los profesionales sanitarios, sino también a los pacientes que están tomando el medicamento y a las personas que prestan ayuda en la toma del medicamento. Generalmente, las técnicas usadas para disminuir la exposición al fármaco incluyen encapsular un agente médico en una cápsula que consiste en gelatina o similar; y recubrir un agente médico con azúcar, polímero, o similar, para formar un comprimido. Sin embargo, dado que estas técnicas producen un retraso en la disgregación de la preparación farmacéutica, no puede esperarse una disgregación inmediata en la boca.

Además, un intento de mejorar la capacidad de disgregación de un comprimido que se disgrega por vía oral a menudo conduce a una preparación farmacéutica que tiene baja resistencia. Tal preparación no puede resistir los procedimientos de fabricación y distribución, así como la dispensación usando una máquina automática de división y envasado en la que un agente médico se divide en porciones dejándolo caer desde una altura de habitualmente alrededor de 1 m. Esto da como resultado el agrietamiento o desconchado de la preparación, y preocupación en cuanto a un aumento del riesgo de exposición al agente médico por parte de profesionales de asistencia sanitaria, etc.

Como preparación farmacéutica que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico, por ejemplo, la literatura de patente 3 divulga un fármaco de combinación que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico que puede administrarse por vía oral y que es estable en condiciones de humedad. Sin embargo, se pretende que la preparación formulada tenga estabilidad mejorada como preparación, y no se tiene en cuenta la capacidad de ingestión, etc., para pacientes que tienen dificultades al tragar. Además, la adición de un disgregante y similar a un azúcar, que se considera estable, para mejorar funciones del comprimido tales como la disgregación, da como resultado la desestabilización del principio activo. Además, la literatura de patente 4 divulga un comprimido de combinación que se disgrega por vía oral que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico. Sin embargo, esta patente no toma ninguna medida frente a la exposición al fármaco por parte de profesionales de asistencia sanitaria, cuidadores, etc., aun cuando el presente fármaco sea un antineoplásico con alta actividad.

Lista de citas**Literatura de patente**

PTL 1: documento JP2614164B2

PTL 2: el documento WO2009084216A1 divulga un comprimido que comprende (a) tegafur, (b) gimeracilo y (c) oteracilo potásico, en el núcleo y comprende un "recubrimiento con un sacárido distinto de un derivado de celulosa"

(§008). El derivado de celulosa también denominado disgregante está en el núcleo: HPC.

El documento PTL 2 menciona un comprimido de disgregación por vía oral como opción.

5 PTL 3: documento JP2010235539A

PTL 4: documento CN1660105A

10 PTL 5: el documento EP1604991A1 divulga un potenciador del efecto antitumoral que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de tegafur, gimeracilo en una cantidad eficaz para potenciar el efecto antitumoral, y oteracilo potásico en una cantidad eficaz para inhibir un efecto secundario, caracterizado por contener al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en ácido fólico y sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo en una cantidad eficaz para potenciar el efecto antitumoral.

15 PTL 6: el documento EP1864683A1 divulga un potenciador de radioterapia que comprende (A) tegafur y (B) gimeracilo, que puede reducir la dosis de radiación y las reacciones farmacológicas adversas cuando se usa en combinación con radioterapia contra el cáncer.

20 Sumario de la invención

Problema técnico

25 Tal como se describió anteriormente, en respuesta a los fármacos de combinación conocidas hasta ahora que contienen tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico, se desea obtener un fármaco que reduzca suficientemente el riesgo de exposición al fármaco, que tenga suficiente resistencia del comprimido, y que no dé como resultado una reducción del cumplimiento en la toma de la medicación.

30 Un objeto de la presente invención es proporcionar un comprimido de combinación recubierto en seco que se disgregue por vía oral que contenga tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico. El comprimido logra la reducción del riesgo de exposición al fármaco y la disgregación inmediata, y tiene suficiente resistencia del comprimido. Específicamente, un objeto de la presente invención es proporcionar un comprimido recubierto en seco que tenga suficiente resistencia mecánica, logre una reducción del riesgo de exposición al fármaco, y se disgregue inmediatamente en la boca; esto se permite combinando una cubierta exterior que tiene buena compactabilidad y excelente capacidad de disgregación, y un núcleo interior que contiene un principio activo.

35 Solución al problema

40 Para resolver el problema descrito anteriormente, los presentes inventores realizaron intentos para fabricar diversos comprimidos de combinación que pueden administrarse por vía oral que contienen tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico.

45 Como resultado, desarrollaron una preparación que tiene suficiente resistencia mecánica, logra una reducción del riesgo de exposición al fármaco y se disgrega inmediatamente en la boca, al formar un comprimido recubierto en seco combinando un núcleo interior que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico; y una cubierta exterior que contiene celulosa cristalina, y que tiene buena compactabilidad y excelente capacidad de disgregación. Los presentes inventores perfeccionaron de este modo la presente invención.

Por tanto, la presente invención proporciona un comprimido recubierto en seco de la siguiente manera.

50 (1) Un comprimido recubierto en seco que comprende: un núcleo interior que contiene, como principios activos, (a) tegafur, (b) gimeracilo y (c) oteracilo potásico; y una cubierta exterior que contiene celulosa cristalina, en el que el comprimido recubierto en seco es un comprimido que se disgrega por vía oral.

55 (2) El comprimido recubierto en seco según (1), que contiene (a) tegafur, (b) gimeracilo y (c) oteracilo potásico en una proporción molar de 1:0,4:1.

(3) El comprimido recubierto en seco según (1) o (2), en el que los principios activos que consisten en (a) tegafur, (b) gimeracilo y (c) oteracilo potásico representan del 50 % en masa al 100 % en masa de los componentes del núcleo interior, preferiblemente del 70 % en masa al 99 % en masa.

60 (4) El comprimido recubierto en seco según uno cualquiera de (1) a (3), en el que el contenido total de los principios activos (a) a (c) representa del 10 al 60 % en masa del comprimido recubierto en seco.

65 (5) El comprimido recubierto en seco según uno cualquiera de (1) a (4), en el que la cubierta exterior contiene uno o dos compuestos entre lactosa e hidroxipropilcelulosa.

(6) El comprimido recubierto en seco según (5), en el que la cubierta exterior contiene lactosa.

(7) El comprimido recubierto en seco según (5) o (6) en el que la cubierta exterior contiene además un disgregante.

5 (8) El comprimido recubierto en seco según (7), en el que el disgregante se selecciona del grupo que consiste en crospovidona, carmelosa, almidón de maíz, hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución y almidón parcialmente pregelatinizado, preferiblemente crospovidona y/o almidón parcialmente pregelatinizado.

10 (9) El comprimido recubierto en seco según uno cualquiera de (1) a (8), en el que la cubierta exterior contiene del 30 al 65 % en masa de lactosa.

(10) El comprimido recubierto en seco según uno cualquiera de (1) a (9), en el que la cubierta exterior contiene del 30 al 50 % en masa de celulosa cristalina.

15 (11) El comprimido recubierto en seco según uno cualquiera de (1) a (10), en el que la cubierta exterior contiene crospovidona del 2,5 al 15 % en masa.

20 (12) El comprimido recubierto en seco según uno cualquiera de (1) a (11), en el que la cubierta exterior contiene del 2 al 7,5 % en masa de almidón parcialmente pregelatinizado.

Efectos ventajosos de la invención

25 Con la presente invención, dado que un fármaco está confinado en el núcleo interior para formar el comprimido recubierto en seco y los principios activos no existen en la superficie del comprimido, es posible reducir enormemente el riesgo de exposición al fármaco por parte de los profesionales de asistencia sanitaria, etc., y lograr una resistencia del comprimido adecuada y disgregación inmediata. Además, dado que es posible reducir el contacto entre los principios activos y un aditivo que favorece la degradación de los mismos separando el núcleo interior y la cubierta exterior, puede suprimirse la degradación de los principios activos.

30 Breve descripción de los dibujos

La fig. 1 es un diagrama esquemático de una sección transversal de un comprimido recubierto en seco, tal como se reivindica.

35 Descripción de las realizaciones

40 En la presente invención, aunque puede seleccionarse apropiadamente la proporción molar de tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico, se prefiere un fármaco de combinación que contiene estos componentes en una proporción molar de 1:0,4:1. Las cantidades individuales de tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico, que son principios activos en el comprimido recubierto en seco de la presente invención, cambian dependiendo de la forma farmacéutica, la pauta posológica, etc. Las cantidades no están limitadas particularmente, y pueden seleccionarse apropiadamente. Sin embargo, el contenido total de los tres principios activos en el comprimido recubierto en seco es preferiblemente de alrededor del 10 al 60 % en masa, más preferiblemente del 20 al 50 % en masa, y de manera particularmente preferible del 25 al 35 % en masa.

45 Un comprimido recubierto en seco preferible de la presente invención tiene una cubierta exterior que tiene una friabilidad (número acumulativo de rotaciones: 100 rotaciones) no mayor del 0,3 %; y un comprimido recubierto en seco más preferible tiene una cubierta exterior que tiene una friabilidad no mayor del 0,1 %. En el presente documento, "friabilidad" se refiere al mismo término usado habitualmente en el campo técnico de las preparaciones farmacéuticas. Es decir, "friabilidad" es un índice de resistencia del comprimido, y un parámetro para evaluar la cantidad de reducción del peso del comprimido con una máquina de prueba de friabilidad usando un tambor rotatorio para conocer si un comprimido moldeado puede resistir la vibración y el impacto durante las etapas posteriores de recubrimiento, impresión, envasado y distribución al mercado. Más específicamente, se obtiene la friabilidad según la "prueba de friabilidad de comprimidos" descrita en la información de referencia de la decimoquinta edición revisada de la Farmacopea Japonesa, ajustando el número de rotaciones de un tambor (diámetro interno de 287 ± 4 mm) con un motor eléctrico a, por ejemplo, de 24 a 26 rotaciones por 1 minuto; midiendo el peso del comprimido después de un número determinado de rotaciones; y calculando la cantidad de reducción en porcentaje con respecto al peso del comprimido inicial. En la presente memoria descriptiva, se usa la friabilidad obtenida cuando el número acumulativo de rotaciones se ajusta a 100 rotaciones, y se calcula a partir del peso de un comprimido obtenido después de 4 minutos a 25 rpm. La resistencia del comprimido se define como alta cuando la friabilidad obtenida después de 100 rotaciones en número acumulativo de rotaciones no es mayor del 0,3 %. Comparativamente, se define la resistencia del comprimido como baja cuando la friabilidad es mayor del 0,3 %. Dado que los principios activos contenidos en la presente invención actúan como antineoplásico, y dado que es necesario aumentar la resistencia del comprimido para suprimir el riesgo de exposición para que sea menor que el de un agente médico general, se prefiere ajustar la friabilidad para que sea menor que la de una preparación habitual.

El comprimido recubierto en seco de la presente invención es preferiblemente un comprimido recubierto en seco que tiene una cubierta exterior que sustancialmente no se agrieta ni se desconcha después de una prueba de caída desde una altura de 1 m, y más preferiblemente es un comprimido recubierto en seco que tiene una cubierta exterior que sustancialmente no se agrieta ni se desconcha después de una prueba de caída desde una altura de 2 m. En el presente documento, "prueba de caída" es una prueba usada habitualmente en el campo técnico de las preparaciones farmacéuticas para conocer si una preparación puede resistir la vibración y el impacto durante la fabricación, distribución, etc.; o tras la dispensación por una máquina automática de división y envasado. Más específicamente, se hace caer por gravedad un comprimido sobre una chapa de acero inoxidable desde una altura de 1 m a 2 m para examinar si el comprimido se agrieta o se desconcha, y se mide la tasa de reducción de masa del comprimido antes y después de la prueba. Además, en la presente invención, "sustancialmente no se agrieta ni se desconcha" se refiere a que, después de realizarse una prueba de caída en cinco comprimidos, ninguno de los cinco comprimidos se agrieta ni se desconcha y tienen una tasa de reducción de masa de menos del 0,1 %.

El comprimido recubierto en seco de la presente invención tiene preferiblemente un tiempo de disgregación de no más de 120 segundos para todo el comprimido recubierto en seco. Más específicamente, es un comprimido recubierto en seco que tiene un tiempo de disgregación de no más de 120 segundos, que se obtiene llevando a cabo una prueba de disgregación según la Prueba de disgregación descrita en la sección de Pruebas generales, procedimientos y aparato en la decimoquinta edición revisada de la Farmacopea Japonesa. El tiempo de disgregación es preferiblemente de no más de 95 segundos, y más preferiblemente de no más de 80 segundos. Cuando se fabrica un comprimido recubierto en seco con características de disgregación oral rápida, el tiempo de disolución/disgregación real en la boca es igual a o a veces más rápido que el tiempo de disgregación obtenido mediante la prueba de disgregación debido a la fricción en la boca y al movimiento adicional de la lengua. A continuación, se resume brevemente la prueba de disgregación. Se une una máquina de prueba a un árbol de recepción, colocado en un vaso de precipitados, y se ajusta para que pueda realizar sin problemas un movimiento hacia arriba y hacia abajo de 29 a 32 recorridos de ida y vuelta en un minuto con una amplitud de 53 a 57 mm. La máquina de prueba se ajusta de tal manera que, en la posición más baja para la máquina de prueba, se ubica una superficie de malla en el fondo a 25 mm del fondo del vaso de precipitados; y la cantidad de agua añadida al vaso de precipitados se ajusta de manera que, en la posición más baja para la máquina de prueba, la superficie superior de la máquina de prueba coincide con la superficie superior del líquido. La temperatura del líquido se mantiene a 37 ± 2 °C. Se coloca un único comprimido de muestra en un tubo de vidrio de la máquina de prueba, se añade al mismo un disco auxiliar, y, usando agua como líquido de prueba, se realiza un movimiento hacia arriba y hacia abajo. El tiempo requerido hasta que no se observan residuos de la muestra en el tubo de vidrio se mide como el tiempo de disgregación.

La disgregación de un comprimido en la boca depende enormemente de una cantidad de agua tan pequeña como la que existe en la saliva, y de la ligera potencia de trituración entre la lengua y el maxilar superior. Por tanto, la prueba de disgregación (la Prueba de disgregación descrita en la sección de Pruebas generales, procedimientos y aparato en la decimocuarta edición revisada de la Farmacopea Japonesa) tal como las usadas comúnmente en comprimidos, no refleja la disgregación real en la boca. Por tanto, se desarrollaron y se vendieron ODT-101 (fabricada por Toyama Sangyo Co., Ltd.) y Tricorptester (fabricada por Okada Seiko Co., Ltd.) como máquinas de prueba de comprimidos que se disgregan por vía oral; usando las mismas, es posible realizar fácilmente mediciones con alta reproducibilidad sin diferencias individuales, considerando la correlación con los datos de una prueba de evaluación organoléptica realizada en seres humanos (véase Narazaki R., Harada T., *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 52, 704-707 (2004)). El tiempo de disgregación del comprimido recubierto en seco de la presente invención medido por la máquina de prueba de comprimidos que se disgregan por vía oral ODT-101 es preferiblemente de no más de 20 segundos, más preferiblemente de no más de 16 segundos, y de manera particularmente preferible de no más de 14 segundos.

El comprimido recubierto en seco de la presente invención tiene preferiblemente una velocidad de disolución (CDHP, valor de 15 minutos) medida mediante el método 2 (50 min^{-1} , líquido de prueba: 900 ml de agua) de la Prueba de disolución descrita en la sección de Pruebas generales, procedimientos y aparato de la Farmacopea Japonesa no menor del 90 %, más preferiblemente no menor del 95 %, y de manera particularmente preferible no menor del 97 %.

Un comprimido recubierto en seco particularmente preferible de la presente invención es: un comprimido recubierto en seco que tiene una cubierta exterior que hace que el comprimido recubierto en seco tenga una friabilidad (número acumulativo de rotaciones: 100 rotaciones) no mayor del 0,3 %, en el que el tiempo de disgregación del comprimido recubierto en seco determinado mediante la Prueba de disgregación descrita en la sección de Pruebas generales, procedimientos y aparato de la Farmacopea Japonesa es de no más de 120 segundos, y es más preferiblemente un comprimido recubierto en seco que tiene una cubierta exterior que hace que el comprimido recubierto en seco tenga una friabilidad (número acumulativo de rotaciones: 100 rotaciones) no mayor del 0,2 %, en el que el tiempo de disgregación del comprimido recubierto en seco determinado mediante la Prueba de disgregación descrita en la sección de Pruebas generales, procedimientos y aparato de la Farmacopea Japonesa es de no más de 95 segundos;

más preferiblemente, un comprimido recubierto en seco que tiene una cubierta exterior que hace que el comprimido

recubierto en seco tenga una friabilidad (número acumulativo de rotaciones: 100 rotaciones) no mayor del 0,2 % y que sustancialmente no se agriete ni se desconche después de una prueba de caída desde una altura de 1 m, en el que el tiempo de disgregación del comprimido recubierto en seco determinado mediante la Prueba de disgregación descrita en la sección de Pruebas generales, procedimientos y aparato de la Farmacopea Japonesa es de no más de 95 segundos, y es más preferiblemente un comprimido recubierto en seco que tiene una cubierta exterior que hace que el comprimido recubierto en seco tenga una friabilidad (número acumulativo de rotaciones: 100 rotaciones) no mayor del 0,2 % y que sustancialmente no se agriete ni se desconche después de una prueba de caída desde una altura de 2 m, en el que el tiempo de disgregación del comprimido recubierto en seco determinado mediante la Prueba de disgregación descrita en la sección de Pruebas generales, procedimientos y aparato de la Farmacopea Japonesa es de no más de 95 segundos; y

más preferiblemente, un comprimido recubierto en seco que tiene una cubierta exterior que hace que el comprimido recubierto en seco tenga una friabilidad (número acumulativo de rotaciones: 100 rotaciones) no mayor del 0,2 % y que sustancialmente no se agriete ni se desconche después de una prueba de caída desde una altura de 2 m, en el que el tiempo de disgregación del comprimido recubierto en seco determinado mediante la Prueba de disgregación descrita en la sección de Pruebas generales, procedimientos y aparato de la Farmacopea Japonesa es de no más de 95 segundos, en el que el tiempo de disgregación del comprimido recubierto en seco medido usando la máquina de prueba de comprimidos que se disgregan por vía oral ODT-101 es de no más de 20 segundos, y en el que la velocidad de disolución (CDHP, valor de 15 minutos) medida mediante el método 2 (50 min⁻¹, líquido de prueba: 900 ml de agua) de la Prueba de disolución descrita en la sección de Pruebas generales, procedimientos y aparato de la Farmacopea Japonesa es no menor del 90 %, y es de manera particularmente preferible un comprimido recubierto en seco que tiene una cubierta exterior que hace que el comprimido recubierto en seco tenga una friabilidad (número acumulativo de rotaciones: 100 rotaciones) no mayor del 0,2 % y que sustancialmente no se agriete ni se desconche después de una prueba de caída desde una altura de 2 m, en el que el tiempo de disgregación del comprimido recubierto en seco determinado mediante la Prueba de disgregación descrita en la sección de Pruebas generales, procedimientos y aparato de la Farmacopea Japonesa es de no más de 95 segundos, en el que el tiempo de disgregación del comprimido recubierto en seco medido usando la máquina de prueba de comprimidos que se disgregan por vía oral ODT-101 es de no más de 16 segundos, y en el que una velocidad de disolución (CDHP, valor de 15 minutos) medida mediante el método 2 (50 min⁻¹, líquido de prueba: 900 ml de agua) de la Prueba de disolución descrita en la sección de Pruebas generales, procedimientos y aparato de la Farmacopea Japonesa es no menor del 95 %.

Además, la "dureza" es un índice para evaluar la resistencia del comprimido, y puede medirse según el método de Fuerza de rotura de comprimido descrito en la USP. Es decir, se mide la carga aplicada cuando se rompe un comprimido mediante la aplicación de presión al mismo a una velocidad constante (no mayor de 20 N/segundo o no mayor de 3,5 mm/segundo) entre dos placas de presión paralelas, en la dirección del diámetro cuando el comprimido es un comprimido redondo. La dureza del comprimido recubierto en seco de la presente invención es, en vista del equilibrio con la disgregación, preferiblemente de 30 N a 60 N, y más preferiblemente de 35 N a 55 N.

El aditivo incluido en la cubierta exterior del comprimido recubierto en seco de la presente invención para mejorar la resistencia del comprimido es celulosa cristalina. Los ejemplos de aditivos adicionales incluidos en la cubierta exterior para mejorar la resistencia del comprimido incluyen lactosa, hidroxipropilcelulosa, y similares. Sin embargo, el aditivo es preferiblemente una mezcla de celulosa cristalina y lactosa. Además, se incluye preferiblemente un disgregante para potenciar la capacidad de disgregación y las características de disolución, y los ejemplos del mismo incluyen crospovidona, almidón parcialmente pregelatinizado, carmelosa, almidón de maíz, hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución, y similares. Más preferiblemente, se incluyen crospovidona y/o almidón parcialmente pregelatinizado como disgregante.

En la presente invención, la cantidad de lactosa usada en los componentes de la cubierta exterior es preferiblemente del 30 al 65 % en masa, más preferiblemente del 40 al 60 % en masa, y de manera particularmente preferible del 45 al 55 % en masa. Si la cantidad de lactosa es inferior al 30 % en masa, la capacidad de disgregación se deteriora; y si es superior al 65 % en masa, la friabilidad tiende a volverse alta. La cantidad de celulosa cristalina usada es preferiblemente del 30 al 50 % en masa, y más preferiblemente del 35 al 45 % en masa. Si la cantidad de celulosa cristalina es inferior al 30 % en masa, la friabilidad se vuelve alta; y si es superior al 50 % en masa, se deteriora la capacidad de disgregación y la sensación en boca tiende a empeorar. Además, con respecto a la proporción cuantitativa de lactosa y celulosa cristalina, cuando se tiene en cuenta un equilibrio entre dureza, capacidad de disgregación y sensación de ingestión del comprimido, la proporción de masa de la cantidad de lactosa y la cantidad de celulosa cristalina se ajusta más preferiblemente a de 1:0,5 a 1,5, y se ajusta de manera particularmente preferible a de 1:0,8 a 1,3. La cantidad de crospovidona usada es preferiblemente del 2,5 al 15 % en masa, y más preferiblemente del 2,5 al 7,5 % en masa. La cantidad de almidón parcialmente pregelatinizado usado es preferiblemente del 2 al 7,5 % en masa, y más preferiblemente del 2,5 al 5 % en masa.

El núcleo interior del comprimido recubierto en seco de la presente invención puede estar formado solo de principios activos que consisten en tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico. La cantidad combinada de los principios activos puede representar del 50 % en masa al 100 % en masa de los componentes del núcleo interior, preferiblemente del 70 % en masa al 99 % en masa. Además, para proporcionar una resistencia y una capacidad de disgregación del

comprimido adecuadas, pueden añadirse aglutinantes y/o disgregantes farmacéuticamente aceptables en una cantidad adecuada. Los aglutinantes no están limitados particularmente siempre que sean aglutinantes usados para preparaciones médicas, y los ejemplos de los mismos incluyen líquido con engrudo de almidón, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC-SSL, HPC-SL, HPC-L, etc.), hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica (carmelosa sódica), goma arábiga, gelatina, agar, goma tragacanto, alginato sódico, pululano, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), polietilenglicol, y similares. Estos aglutinantes pueden usarse individualmente o en una combinación de dos o más. Entre ellos, es preferible la hidroxipropilcelulosa. La cantidad contenida del aglutinante con respecto a la cantidad total de tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico puede ser del 0,1 al 2,0 % en masa, y más preferiblemente del 0,4 al 1,0 % en masa. Además, los ejemplos del disgregante incluyen carmelosa, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución, crospovidona, y similares. Estos disgregantes pueden usarse individualmente o en una combinación de dos o más. Entre estos, es preferible la crospovidona. La cantidad contenida del disgregante con respecto a la cantidad total de tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico es preferiblemente del 3 al 15 % en masa.

Además, puede añadirse una pequeña cantidad de un adyuvante de disgregación al núcleo interior, y los ejemplos del adyuvante de disgregación incluyen carmelosa, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución, carboximetilalmidón sódico, almidón de maíz, almidón de patata, almidón pregelatinizado, almidón parcialmente pregelatinizado, hidroxipropilalmidón, crospovidona, laurilsulfato sódico, polisorbato, polioxietilén-polioxipropilenglicol, monooleato de sorbitano, monoestearato de propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, y similares. Estos adyuvantes de disgregación pueden usarse individualmente o en una combinación de dos o más.

Además de los aditivos descritos anteriormente, el comprimido recubierto en seco de la presente invención puede incluir diversos aditivos que se usan generalmente para preparaciones farmacéuticas, siempre que los efectos beneficiosos de la presente invención no se vean adversamente afectados. Los aditivos para preparaciones farmacéuticas no están limitados particularmente siempre que sean aditivos usados generalmente, y los ejemplos de los mismos incluyen lubricantes, agentes colorantes, saborizantes, correctivos, y similares. Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, estearilfumarato sódico, talco, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, y similares. Los ejemplos de agentes colorantes incluyen colorante alimentario amarillo n.º 5, colorante alimentario rojo n.º 2, colorante alimentario azul n.º 2, colorante de laca alimentario, óxido férrico amarillo, óxido de titanio, y similares. Los ejemplos de los saborizantes incluyen diversas fragancias de naranja, limón, etc. Los ejemplos de los correctivos incluyen L-mentol, alcanfor, menta piperita, y similares.

El comprimido recubierto en seco de la presente invención puede fabricarse usando, por ejemplo, máquinas de preparación de comprimidos recubiertos en seco tales como una máquina de preparación de comprimidos LIBRA2 DC (fabricada por Kikusui Seisakusho, Ltd.) y una máquina de preparación de comprimidos recubiertos en seco de tipo AP-MS-C (fabricada por Hata Iron Works Co., Ltd.); y además usando una Autograph AG-E50k (fabricada por Shimadzu Corp.), etc. Más específicamente, un método de fabricación general consiste en gran medida en cuatro etapas: (i) suministrar una porción de los componentes de la cubierta exterior en un troquel; (ii) suministrar un núcleo interior preformado como un comprimido en el troquel; (iii) suministrar los componentes restantes de la cubierta exterior al troquel; y (iv) compactar estos en el troquel entre los punzones superior e inferior para fabricar un comprimido recubierto en seco. Además, puede llevarse a cabo la fabricación usando métodos divulgados en el documento WO200328706, J. Jpn. Soc. Pharm. Mach. & Eng. 14(4), 12-21 (2005), etc., y una máquina de moldeo por compresión rotatoria (fabricada por Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.). El método de fabricación es preferible dado que un comprimido que tiene una doble estructura del núcleo interior y la cubierta exterior puede construirse fácilmente con alta productividad. Más específicamente, el comprimido recubierto en seco de la presente invención puede fabricarse fácilmente con medios de compresión que incluyen punzones tanto por encima como por debajo de un troquel, en el que al menos un punzón superior tiene una doble estructura de un punzón central y un punzón exterior; y el punzón central y el punzón exterior son ambos deslizables, y pueden realizar una operación de compresión. De este modo, dado que el comprimido recubierto en seco de la presente invención puede fabricarse de una sola vez con una única máquina de preparación de comprimidos, no hay necesidad de implementar técnicas o etapas complicadas como en la técnica conocida hasta ahora, y puede fabricarse eficazmente el comprimido recubierto en seco. Por tanto, no se produce la desviación de posiciones del núcleo tal como se observa en los comprimidos recubiertos en seco conocidos hasta ahora, y resulta posible formar una cubierta exterior extremadamente delgada. En particular, puede hacerse que el grosor de la cubierta exterior no sea mayor de 1 mm. Adelgazar la cubierta exterior también contribuye a mejorar la capacidad de disgregación del comprimido recubierto en seco.

La forma del comprimido recubierto en seco de la presente invención no está limitada particularmente siempre que la forma sea fácil de mantener, y no produzca ninguna incomodidad cuando se ingiera. Se prefiere una preparación farmacéutica que tenga una forma redonda u ovalada, de manera similar a los productos farmacéuticos generales. Además, la preparación farmacéutica puede tener un tamaño que pueda colocarse dentro de la boca y que no vaya acompañado de dificultad al masticar. Por ejemplo, en el caso de un comprimido redondo, es suficiente un tamaño de no más de 25 mm de diámetro, y el comprimido redondo puede diseñarse para que tenga de 4 a 25 mm de diámetro, preferiblemente de 6 a 16 mm de diámetro, más preferiblemente de 7 a 12 mm de diámetro. Una altura de

no más de 10 mm es suficiente para la preparación, y puede diseñarse la altura para que sea de 1 a 10 mm, preferiblemente de 1,5 a 7 mm, y más preferiblemente de 2 a 5 mm.

La forma del núcleo interior depende de la forma de la punta de punzón del punzón que se use, y se adapta a la forma del comprimido recubierto en seco. El tamaño del núcleo interior a menudo depende del tamaño de todo el comprimido recubierto en seco, y un tamaño demasiado pequeño no es preferible para realizar sin problemas una etapa para moldear el núcleo interior. Además, para mejorar la capacidad de disgregación del comprimido recubierto en seco, el núcleo interior se forma preferiblemente para que sea grande con respecto a la cubierta exterior, siempre que el moldeo de la cubierta exterior no se vea obstaculizado. Por tanto, en el caso de un comprimido redondo, un diámetro de no más de 24 mm es suficiente para el núcleo interior, y puede diseñarse el núcleo interior para que tenga de 3 a 24 mm de diámetro, preferiblemente de 5 a 15 mm de diámetro, y más preferiblemente de 6 a 11 mm de diámetro. Si es necesario, el núcleo interior puede dividirse en múltiples partes.

El grosor de la cubierta exterior puede ajustarse a un grosor que se adapte al tamaño del núcleo interior, que dé como resultado una baja friabilidad, y que permita que la cubierta exterior mantenga la forma del comprimido recubierto en seco; y un grosor en el intervalo de 0,2 a 2 mm es adecuado. Para favorecer la rápida disgregación en la boca, es mejor no aumentar la resistencia del comprimido de los componentes de la cubierta exterior más de lo necesario. Por tanto, siempre que no se produzcan problemas relacionados con la friabilidad, es decir, que pueda mantenerse la forma del comprimido recubierto en seco, el grosor de la cubierta exterior se ajusta preferiblemente para que sea lo más delgado posible. Ajustar el grosor a de 0,5 a 1,5 mm es realista y preferible.

Como comprimido recubierto en seco de la presente invención, es preferible un comprimido recubierto en seco cuyo núcleo interior tenga de 3 a 24 mm de diámetro, cuya cubierta exterior tenga un grosor de 0,2 a 2 mm, y cuya preparación tenga una altura de 1 a 10 mm; es más preferible un comprimido recubierto en seco cuyo núcleo interior tenga de 5 a 15 mm de diámetro, cuya cubierta exterior tenga un grosor de 0,5 a 1,5 mm, y cuya preparación tenga una altura de 1,5 a 7 mm; y es particularmente preferible un comprimido recubierto en seco cuyo núcleo interior tenga de 6 a 11 mm de diámetro, cuya cubierta exterior tenga un grosor de 0,5 a 1,5 mm, y cuya preparación tenga una altura de 2 a 5 mm.

Ejemplos

La presente invención se describe en más detalle con referencia a los ejemplos de referencia, ejemplos y ejemplos experimentales; sin embargo, la presente invención no se limita a los mismos. Debe observarse que el tegafur y el gimeracilo usados en los ejemplos están fabricados por Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.; y que el oteracilo potásico usado en los ejemplos está fabricado por Sumitomo Chemical Co., Ltd. Además, la hidroxipropilcelulosa (HPC) está fabricada por Nippon Soda Co., Ltd., el almidón parcialmente pregelatinizado y la celulosa cristalina están fabricados por Asahi Kasei Chemicals Corp., el estearato de magnesio está fabricado por Taihei Chemical Industrial Co., Ltd., y la crospovidona está fabricada por BASF.

Ejemplo de referencia 1 (Preparación de los componentes del núcleo interior 1)

Usando un granulador de lecho fluidizado Multiplex MP-01 (fabricado por Powrex Corp.), se pulverizaron 200,0 g de agua sobre una mezcla de 66,1 g de tegafur, 19,15 g de gimeracilo, 64,75 g de oteracilo potásico y 150 g de lactosa (fabricada por Borculo Domo Ingredients Ltd.) para granulación para preparar los componentes del núcleo interior.

Ejemplo de referencia 2 (Preparación de los componentes del núcleo interior 2)

Del mismo modo que en el ejemplo de referencia 1, se pulverizó una disolución obtenida disolviendo 1,0 g de HPC en 199,0 g de agua sobre una mezcla de 66,1 g de tegafur, 19,15 g de gimeracilo, 64,75 g de oteracilo potásico y 150 g de lactosa (fabricada por Borculo Domo Ingredients Ltd.) para granulación para preparar los componentes del núcleo interior.

Ejemplo de referencia 3 (Preparación de los componentes del núcleo interior 3)

Del mismo modo que en el ejemplo de referencia 1, se pulverizaron 200 g de agua sobre una mezcla de 132,2 g de tegafur, 38,3 g de gimeracilo y 129,5 g de oteracilo potásico para granulación para preparar los componentes del núcleo interior.

Ejemplo de referencia 4 (Preparación de los componentes del núcleo interior 4)

Del mismo modo que en el ejemplo de referencia 1, se pulverizó una disolución obtenida disolviendo 0,3 g de HPC en 199,7 g de agua sobre una mezcla de 132,2 g de tegafur, 38,3 g de gimeracilo y 129,5 g de oteracilo potásico para granulación para preparar los componentes del núcleo interior.

Ejemplo de referencia 5 (Preparación de los componentes del núcleo interior 5)

Del mismo modo que en el ejemplo de referencia 1, se pulverizó una disolución obtenida disolviendo 1,5 g de HPC en 198,5 g de agua sobre una mezcla de 132,2 g de tegafur, 38,3 g de gimeracilo y 129,5 g de oteracilo potásico para granulación para preparar los componentes del núcleo interior.

5 Ejemplo de referencia 6 (Preparación de los componentes del núcleo interior 6)

Del mismo modo que en el ejemplo de referencia 1, se pulverizó una disolución obtenida disolviendo 3,0 g de HPC en 197,0 g de agua sobre una mezcla de 132,2 g de tegafur, 38,3 g de gimeracilo y 129,5 g de oteracilo potásico para granulación para preparar los componentes del núcleo interior.

10

Ejemplo de referencia 7 (Preparación de los componentes del núcleo interior 7)

Del mismo modo que en el ejemplo de referencia 1, se pulverizó una disolución obtenida disolviendo 4,5 g de HPC en 195,5 g de agua sobre una mezcla de 132,2 g de tegafur, 38,3 g de gimeracilo y 129,5 g de oteracilo potásico para granulación para preparar los componentes del núcleo interior.

15

Ejemplo de referencia 8 (Preparación de los componentes del núcleo interior 8)

Del mismo modo que en el ejemplo de referencia 1, se pulverizó una disolución obtenida disolviendo 6,0 g de HPC en 194,0 g de agua sobre una mezcla de 132,2 g de tegafur, 38,3 g de gimeracilo y 129,5 g de oteracilo potásico para granulación para preparar los componentes del núcleo interior.

20

Ejemplo de referencia 9 (Preparación de los componentes del núcleo interior 9)

Del mismo modo que en el ejemplo de referencia 1, se pulverizó una disolución obtenida disolviendo 4 g de HPC en 396 g de agua sobre una mezcla de 200 g de tegafur, 58 g de gimeracilo, 196 g de oteracilo potásico y 14 g de almidón parcialmente pregelatinizado (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corp.) para granulación para preparar los componentes del núcleo interior.

25

30 Ejemplo de referencia 10 (Preparación de los componentes del núcleo interior 10)

Del mismo modo que en el ejemplo de referencia 1, se pulverizó una disolución obtenida disolviendo 4 g de HPC en 396 g de agua sobre una mezcla de 200 g de tegafur, 58 g de gimeracilo y 196 g de oteracilo potásico para granulación para preparar los componentes del núcleo interior.

35

Ejemplo 1

Usando una Autograph AG-E50k (fabricada por Shimadzu Corp.), una cubierta exterior que era una mezcla de 59,88 mg de lactosa (fabricada por Meggle Excipients & Technology), 60 mg de celulosa cristalina y 0,12 mg de estearato de magnesio, y un núcleo interior que era una mezcla de 57 mg de la sustancia granulada del ejemplo de referencia 5 (tegafur: 25 mg), 2,84 mg de almidón parcialmente pregelatinizado y 0,28 mg de estearato de magnesio, se preparó un comprimido recubierto en seco que tenía un diámetro externo de comprimido de 8 mm empaquetando secuencialmente 30 mg de una primera capa de la cubierta exterior, 60,12 mg del núcleo interior y 60 mg de una segunda capa de la cubierta exterior; y aplicando una presión de preparación de comprimidos de 5 kN. La fig. 1 muestra un diagrama esquemático de una sección transversal del comprimido recubierto en seco obtenido. El diámetro del núcleo interior del comprimido recubierto en seco obtenido fue de 6 mm, y el grosor (a) de la cubierta exterior fue de 1 mm.

40

45

Ejemplo 2

Del mismo modo que en el ejemplo 1, usando una Autograph AGE50k (fabricada por Shimadzu Corp.), una cubierta exterior que era una mezcla en una proporción de 53,76 mg de lactosa (fabricada por MEGGLE Excipients & Technology), 60 mg de celulosa cristalina, 6 mg de crospovidona y 0,24 mg de estearato de magnesio, y un núcleo interior que era una mezcla de 57 mg de la sustancia granulada del ejemplo de referencia 5 (tegafur: 25 mg), 2,84 mg de almidón parcialmente pregelatinizado y 0,28 mg de estearato de magnesio; se preparó un comprimido recubierto en seco que contenía 25 mg de tegafur; 120 mg de la cubierta exterior y 60,12 mg del núcleo interior aplicando una presión de preparación de comprimidos de 5 kN. El diámetro exterior del comprimido recubierto en seco obtenido fue de 8 mm, el diámetro del núcleo interior fue de 6 mm y el grosor de la cubierta exterior fue de 1 mm.

50

55

60

Ejemplo 3

Usando una Autograph AG-E50k (fabricada por Shimadzu Corp.), se prepararon los comprimidos recubiertos en seco objetivo del mismo modo que en el ejemplo 1, excepto en que se usaron los componentes del núcleo interior de los ejemplos de referencia 1 a 4 y 6 a 10.

65

Ejemplo 4

Usando una máquina de moldeo por compresión rotatoria (fabricada por Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.) tal como se describe en el documento WO200328706, una cubierta exterior que era una mezcla en una proporción mostrada en la tabla 1, y componentes del núcleo interior que eran una mezcla de 57,25 mg de la sustancia granulada del ejemplo de referencia 10 (cantidad de tegafur: 25 mg), 1,5 mg de crospovidona, 1,5 mg de almidón parcialmente pregelatinizado, 1,5 mg de correctivo y 0,25 mg de estearato de magnesio, se prepararon los comprimidos recubiertos en seco 1 a 4 que tenían un diámetro exterior de comprimido de 8 mm empaquetando secuencialmente la primera capa de la cubierta exterior, 62 mg del núcleo interior y la segunda capa de la cubierta exterior (cantidad de la primera capa de la cubierta exterior: cantidad de la segunda capa de la cubierta exterior = 35:85), y aplicando una presión de preparación de comprimidos de 4 kN.

Ejemplo experimental 1

Se llevaron a cabo pruebas de dureza, friabilidad y disolución y disgregación oral para los comprimidos recubiertos en seco 1 a 4 obtenidos en el ejemplo 4. Los resultados se muestran en la tabla 1. Los resultados confirmaron que puede obtenerse un comprimido recubierto en seco que tenga dureza, friabilidad, características de disgregación oral y características de disolución excelentes cuando los componentes de la cubierta exterior incluyen del 34 al 64 % en masa de lactosa para preparación de comprimidos directa, del 30 al 50 % en masa de celulosa cristalina y del 5 al 15 % en masa de crospovidona.

<Condiciones de prueba>

Dureza: Máquina de prueba de dureza de comprimidos Tablet Tester 8M, fabricada por Schleuniger.

Friabilidad: Máquina de prueba de friabilidad de comprimidos; 100 rotaciones (25 rpm, 4 minutos).

Prueba de disgregación: Prueba de disgregación descrita en la sección de Pruebas generales, procedimientos y aparato de la Farmacopea Japonesa; el líquido de prueba fue agua.

Prueba de disgregación oral: Máquina de prueba de disgregación oral ODT-101, fabricada por Toyama Chemical Co., Ltd.; 20 g de peso con un diámetro de 20 mm; el número de rotaciones fue de 75 rpm; el líquido de prueba fue agua.

Prueba de disolución: método 2 (50 min⁻¹) de la Prueba de disolución descrita en la sección de Pruebas generales, procedimientos y aparato de la Farmacopea Japonesa; el líquido de prueba fue 900 ml de agua.

[Tabla 1]

Componentes de la cubierta exterior	Comprimido recubierto en seco 1	Comprimido recubierto en seco 2	Comprimido recubierto en seco 3	Comprimido recubierto en seco 4
Lactosa (fabricada por DMV Fonterra Excipients) (mg)	76,75	52,75	58,75	40,75
Celulosa cristalina (mg)	36	60	48	60
Crospovidona (mg)	6	6	12	18
Estearato de magnesio (mg)	0,25	0,25	0,25	0,25
Correctivo, saborizante, color	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Total (mg)	120	120	120	120
Dureza (N) n=3	41, 41, 41	52, 56, 57	51, 52, 54	53, 57, 58
Friabilidad (%); 100 rotaciones	0,04	0,01	0,00	0,00
Prueba de disgregación (s)	77,8	68,5	78,1	71,6
Máquina de prueba de disgregación oral (s)	13,3	13,1	15,1	14,5
Disolución (%); CDHP, valor de 15 minutos	97,0	95,8	96,9	94,5

Ejemplo 5

Usando la misma máquina de moldeo por compresión rotatoria (fabricada por Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.)

que la usada en el ejemplo 4, una cubierta exterior que era una mezcla en una proporción mostrada en la tabla 2, y componentes de núcleo interior preparados de la misma manera que en el ejemplo 4, se prepararon los comprimidos recubiertos en seco 5 a 8 que tenían un diámetro exterior de comprimido de 8 mm empaquetando secuencialmente la primera capa de la cubierta exterior, 60 mg del núcleo interior y la segunda capa de la cubierta exterior (cantidad de la primera capa de la cubierta exterior: cantidad de la segunda capa de la cubierta exterior = 35:85), y aplicando una presión de preparación de comprimidos de 4 kN.

Ejemplo experimental 2

Se llevaron a cabo pruebas de dureza, friabilidad y disolución y disgregación oral para los comprimidos recubiertos en seco 5 a 8 obtenidos en el ejemplo 5. Los resultados se muestran en la tabla 2. Los resultados confirmaron que puede obtenerse un comprimido recubierto en seco que tenga dureza, friabilidad, características de disgregación oral y características de disolución excelentes cuando se incluye del 39 al 59 % en masa de lactosa para preparación de comprimidos directa, del 30 al 50 % en masa de celulosa cristalina, del 2,5 al 7,5 % en masa de crospovidona y del 2,5 al 7,5 % en masa de almidón parcialmente pregelatinizado.

<Condiciones de prueba>

Dureza: Máquina de prueba de dureza de comprimidos Tablet Tester 8M, fabricada por Schleuniger.

Friabilidad: Máquina de prueba de friabilidad de comprimidos PTF30ERA fabricada por Pharma Test Apparatebau; 100 rotaciones (25 rpm, 4 minutos).

Prueba de disgregación: Prueba de disgregación descrita en la sección de Pruebas generales, procedimientos y aparato de la Farmacopea Japonesa; el líquido de prueba fue agua.

Prueba de disgregación oral: Máquina de prueba de disgregación oral ODT-101 fabricada por Toyama Chemical Co., Ltd.; 20 g de peso, diámetro de 20 mm; el número de rotaciones fue de 75 rpm; el líquido de prueba fue agua.

Prueba de disolución: método 2 (50 min⁻¹) de la Prueba de disolución descrita en la sección de Pruebas generales, procedimientos y aparato de la Farmacopea Japonesa; el líquido de prueba fue 900 ml de agua.

[Tabla 2]

Componentes de la cubierta exterior	Comprimido recubierto en seco 5	Comprimido recubierto en seco 6	Comprimido recubierto en seco 7	Comprimido recubierto en seco 8
Lactosa (fabricada por DMV Fonterra Excipients) (mg)	58,75	70,75	46,75	46,75
Celulosa cristalina (mg)	48	36	60	60
Crospovidona (mg)	6	9	9	3
Almidón parcialmente pregelatinizado (mg)	6	3	3	9
Estearato de magnesio (mg)	0,25	0,25	0,25	0,25
Correctivo, saborizante, color	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Total (mg)	120	120	120	120
Dureza (N) n=3	40, 40, 43	41, 42, 44	41, 43, 44	35, 35, 37
Friabilidad (%); 100 rotaciones	0,0	0,12	0,06	0,13
Prueba de disgregación (s)	70,6	91,8	73,6	66,9
Máquina de prueba de disgregación oral (s)	13,3	15,4	11,3	14,8
Disolución (%); CDHP, valor de 15 minutos	97,0	97,3	92,3	99,9

Ejemplo 6

Usando la misma máquina de moldeo por compresión rotatoria (fabricada por Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.) que la usada en el ejemplo 4, una cubierta exterior que era una mezcla en una proporción mostrada en la tabla 3, y componentes del núcleo interior que eran una mezcla de 45,8 mg de la sustancia granulada del ejemplo de referencia 10 (cantidad de tegafur: 20 mg), 2 mg de crospovidona, 0,4 mg de almidón parcialmente pregelatinizado,

1,2 mg de correctivo y 0,2 mg de estearato de magnesio, se prepararon los comprimidos recubiertos en seco 9 a 12 que tenían un diámetro exterior de 8 mm empaquetando secuencialmente la primera capa de la cubierta exterior, 49,6 mg del núcleo interior y la segunda capa de la cubierta exterior (cantidad de la primera capa de la cubierta exterior: cantidad de la segunda capa de la cubierta exterior = 30:66), y aplicando una presión de preparación de comprimidos de 4 kN.

Ejemplo experimental 3

Se llevaron a cabo pruebas de dureza, friabilidad y disolución y disgregación oral para los comprimidos recubiertos en seco 9 a 12 obtenidos en el ejemplo 6. Los resultados se muestran en la tabla 3. Los resultados confirmaron que puede obtenerse un comprimido recubierto en seco que tenga dureza, friabilidad, características de disgregación oral y características de disolución excelentes cuando se incluye del 39 al 59 % en masa de lactosa para preparación de comprimidos directa, del 30 al 50 % en masa de celulosa cristalina, del 2,5 al 7,5 % en masa de crospovidona y del 2,5 al 7,5 % en masa de almidón parcialmente pregelatinizado.

[Tabla 3]

Componentes de la cubierta exterior	Comprimido recubierto en seco 9	Comprimido recubierto en seco 10	Comprimido recubierto en seco 11	Comprimido recubierto en seco 12
Lactosa (fabricada por DMV Fonterra Excipients) (mg)	47	56,6	37,4	37,4
Celulosa cristalina (mg)	38,4	28,8	48	48
Crospovidona (mg)	4,8	7,2	7,2	2,4
Almidón parcialmente pregelatinizado (mg)	4,8	2,4	2,4	7,2
Estearato de magnesio (mg)	0,2	0,2	0,2	0,2
Correctivo, saborizante, color	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Total (mg)	96	96	96	96

Ejemplo experimental 4

Se llevó a cabo una prueba de caída de comprimidos en la que se hizo caer por gravedad un comprimido desde una altura de 1 m sobre una chapa de acero inoxidable en los comprimidos recubiertos en seco 6 a 8 obtenidos en el ejemplo 5, y en comprimidos que se disgregan por vía oral disponibles comercialmente (empresa A, empresa B, empresa C, empresa D y empresa E). Los resultados se muestran en la tabla 4 y la tabla 5. Los resultados confirmaron que los comprimidos recubiertos en seco 5 a 8 eran comprimidos recubiertos en seco excelentes en lo que se refiere a grietas y desconchados; así como en la tasa de reducción de masa, cuando se comparan con los comprimidos que se disgregan por vía oral disponibles comercialmente.

<Condiciones de la prueba>

Prueba de caída de comprimidos: chapa de acero inoxidable; una altura de 1 m (cinco piezas).

[Tabla 4]

		Comprimido recubierto en seco 6	Comprimido recubierto en seco 7	Comprimido recubierto en seco 8
Distancia de caída: 1 m	Número de comprimidos desconchados en 5 comprimidos	0	0	0
	Tasa de reducción de masa (%)	0,054	0,055	0,065
Distancia de caída: 2 m	Número de comprimidos desconchados en 5 comprimidos	0	0	0
	Tasa de reducción de masa (%)	0,054	0,077	0,076

[Tabla 5]

Ejemplo comparativo

ES 2 671 926 T3

		A	B	C	D	E
Distancia de caída: 1 m	Número de comprimidos desconchados en 5 comprimidos	0	0	1	0	3
	Tasa de reducción de masa (%)	0,12	0,1	10,13	0,1	0,13
Distancia de caída: 2 m	Número de comprimidos desconchados en 5 comprimidos	0	1	4	0	4
	Tasa de reducción de masa (%)	0,12	0,13	33,77	0,12	0,48

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido recubierto en seco, que comprende:
5 un núcleo interior que contiene, como principios activos, (a) tegafur, (b) gimeracilo y (c) oteracilo potásico, y una cubierta exterior que contiene celulosa cristalina,
10 en el que el comprimido recubierto en seco es un comprimido que se disgrega por vía oral.
2. El comprimido recubierto en seco según la reivindicación 1, que contiene (a) tegafur, (b) gimeracilo y (c) oteracilo potásico en una proporción molar de 1:0,4:1.
3. El comprimido recubierto en seco según la reivindicación 1 o 2, en el que los principios activos que
15 consisten en (a) tegafur, (b) gimeracilo y (c) oteracilo potásico representan del 50 % en masa al 100 % en masa de los componentes del núcleo interior, preferiblemente del 70 % en masa al 99 % en masa.
4. El comprimido recubierto en seco según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el contenido
20 total de los principios activos (a) a (c) representa del 10 al 60 % en masa del comprimido recubierto en seco.
5. El comprimido recubierto en seco según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la cubierta exterior contiene además uno o dos compuestos entre lactosa e hidroxipropilcelulosa.
- 25 6. El comprimido recubierto en seco según la reivindicación 5, en el que la cubierta exterior contiene además lactosa.
7. El comprimido recubierto en seco según la reivindicación 5 o 6, en el que la cubierta exterior contiene además un disgregante.
- 30 8. El comprimido recubierto en seco según la reivindicación 7, en el que el disgregante se selecciona del grupo que consiste en crospovidona, carmelosa, almidón de maíz, hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución y almidón parcialmente pregelatinizado, preferiblemente crospovidona y/o almidón parcialmente pregelatinizado.
- 35 9. El comprimido recubierto en seco según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la cubierta exterior contiene del 30 al 65 % en masa de lactosa.
- 40 10. El comprimido recubierto en seco según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la cubierta exterior contiene del 30 al 50 % en masa de celulosa cristalina.
11. El comprimido recubierto en seco según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la cubierta exterior contiene del 2,5 al 15 % en masa de crospovidona.
- 45 12. El comprimido recubierto en seco según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la cubierta exterior contiene del 2 al 7,5 % en masa de almidón parcialmente pregelatinizado.

[Fig. 1]

