

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 713 160**

51 Int. Cl.:

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 9/36 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 47/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2015 PCT/JP2015/060039**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2015 WO15152195**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2015 E 15772255 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 3127555**

54 Título: **Preparación sólida para agente de recubrimiento, y película y preparación sólida recubierta formadas a partir de la misma**

30 Prioridad:

31.03.2014 JP 2014072607

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

20.05.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TAKAKI, SUGURU;
OHTA, KOTOE y
HORIUCHI, YASUHIDE**

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 713 160 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

Preparación sólida para agente de recubrimiento, y película y preparación sólida recubierta formadas a partir de la misma

5

SECTOR TÉCNICO

La presente invención se refiere a un agente de recubrimiento para una preparación sólida, y a un recubrimiento y a una preparación sólida recubierta formados con el mismo.

10

TÉCNICA ANTERIOR

En los últimos años, se han desarrollado comprimidos de disgregación oral, que se disgregan rápidamente en la cavidad oral, como formulaciones farmacéuticas que se pueden tomar fácilmente por pacientes con deterioro de la función de tragar debido a enfermedades, envejecimiento, disminución en la producción de saliva, y similares.

15

Con respecto a recubrimientos para comprimidos de disgregación oral, se han descrito un procedimiento en el que se utiliza un agente de recubrimiento que contiene un polímero soluble en agua para un comprimido de disgregación oral que tiene no menos de un cierto grado de dureza, para aplicar un recubrimiento (documento de patente 1), un procedimiento en el que se utiliza un agente de recubrimiento compuesto de un derivado de alcohol polivinílico y una sustancia soluble en agua particular para aplicar un recubrimiento (documento de patente 2), y un recubrimiento que contiene un sacárido particular y un compuesto inorgánico insoluble en agua o ácido graso insoluble en agua (documento de patente 3).

20

Por otro lado, la mayoría de los productos farmacéuticos son inestables en presencia de oxígeno o vapor de agua, y es conocido que, cuando los productos farmacéuticos se dejan en reposo en un estado sin envasar, tienen lugar ciertos cambios en aproximadamente el 40% de los productos farmacéuticos, lo que causa graves problemas desde el punto de vista de sus cualidades. De este modo, la mayoría de los productos farmacéuticos disponibles en el mercado, en especial las preparaciones sólidas, se protegen contra el oxígeno y el vapor de agua utilizando un material de envasado, tal como una lámina PTP ("press through pack"). En los últimos años, se ha desarrollado, y utilizado en la práctica, una lámina de PTP que tiene un laminado de cloruro de polivinilideno, que es excelente en propiedades de barrera del vapor de agua (propiedades de barrera de la humedad) y propiedades de barrera del oxígeno.

25

30

Como procedimientos para aumentar la estabilidad de una preparación sólida en presencia de oxígeno o vapor de agua, se han utilizado en la práctica un procedimiento en el que la preparación sólida se somete a recubrimiento de azúcar y un procedimiento en el que la preparación sólida se somete al recubrimiento con película utilizando una sustancia macromolecular.

35

El recubrimiento de azúcar en el primer procedimiento es un recubrimiento que contiene sacarosa como componente principal y se conoce que tiene elevadas propiedades de barrera de gases y una buena apariencia externa. Entre los ejemplos de dicho recubrimiento de azúcar que se han descrito hasta ahora se incluyen ahora un agente de recubrimiento de azúcar que contiene una sustancia macromolecular inorgánica, tal como montmorillonita (documento de patente 4) y un comprimido recubierto con azúcar preparado mediante el recubrimiento de un comprimido masticable que contiene mentol con un recubrimiento de azúcar o un recubrimiento sin azúcar (documento de patente 5).

40

45

En el último procedimiento mediante recubrimiento con película, el alcohol polivinílico y la carboximetilcelulosa son conocidos como sustancias macromoleculares que ejercen propiedades de barrera del oxígeno, y el copolímero E de metacrilato de aminoalquilo (Eudragit EPO (marca registrada), fabricado por Degussa) es conocido como una sustancia macromolecular que ejerce propiedades de barrera del vapor de agua.

50

Recientemente, como recubrimientos que tienen un aumento de las propiedades de barrera de gases, también se han descrito un recubrimiento preparado mediante la dispersión uniforme de una resina con un alto contenido de enlaces de hidrógeno y una arcilla expansiva en una estructura particular (documento de patente 6) y un recubrimiento formado con un agente de recubrimiento compuesto por polietilenglicol y una arcilla expansiva (documento de patente 7).

55

DOCUMENTOS DE LA TÉCNICA ANTERIOR

60

[Documentos de patente]

[Documento de Patente 1] JP 2010-248106 A
 [Documento de Patente 2] WO 2010/113841 A1
 [Documento de Patente 3] WO 2012/147873 A1
 [Documento de Patente 4] JP 51-57814 A
 [Documento de Patente 5] JP 2003-125706 A

65

[Documento de Patente 6] WO 2010/074223 A1
 [Documento de Patente 7] WO 2012/029820 A1

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

5

PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCION

10 Sin embargo, en preparaciones sólidas, las propiedades de disgregación rápida y alta dureza del comprimido son propiedades opuestas. De este modo, los comprimidos de disgregación oral muestran una insuficiencia en la dureza del comprimido y una alta friabilidad. Dado que, en dichos comprimidos, tiene lugar la rotura o agrietamiento cuando se procesan en máquinas de envasado automático, se han señalado problemas en su manipulación en los sitios dispensarios. Además, dado que los comprimidos se almacenan en un estado sin envasar en las máquinas de envasado automático, se ven fácilmente afectados por las condiciones de almacenamiento, tales como la luz, la temperatura y la humedad. De este modo, estas máquinas no han sido aplicables a los fármacos que son sensibles al medio externo. A efectos de resolver esto, por ejemplo, los documentos de patente 1 y 2 describen proporcionar propiedades de disgregación rápida a recubrimientos y el documento de patente 3 describe la mejora de las propiedades de disgregación rápida, así como propiedades de bloqueo de la luz y propiedades de barrera de la humedad de los recubrimientos. En los documentos de patente 1 y 2, sin embargo, aunque hay descripciones sobre el agrietamiento de los recubrimientos, no hay descripción de las propiedades barrera de la humedad de los recubrimientos. Además, en el documento de patente 3, aunque hay una descripción de las propiedades de barrera de la humedad, no se da a conocer nada acerca de los valores de medición reales que indican el rendimiento de la barrera de la humedad y no hay una descripción sobre el agrietamiento de la película.

25 Por otra parte, se podría pensar en intentar la estabilización mediante el bloqueo de la humedad y similares mediante la formación de un recubrimiento que tiene propiedades de barrera de gases utilizando el agente de recubrimiento descrito en los documentos de patente 6 o 7. Sin embargo, en los casos en que se aplica un agente de recubrimiento para proporcionar propiedades de barrera de gases a un comprimido de disgregación oral, existe la preocupación de que tenga lugar un retraso de la disgregación debido al recubrimiento, de manera que la mejora ha sido difícil. Además, dado que a los comprimidos de disgregación oral se les proporcionan las propiedades de disgregación rápida mediante la adición de un vehículo higroscópico y un fuerte disgregador, la mayoría de comprimidos de disgregación oral aumentan su volumen en condiciones humidificadas. Por lo tanto, en los casos en que se ha de recubrir un comprimido de disgregación oral, se debe aportar al recubrimiento una fuerza que sea suficiente para resistir la expansión del comprimido.

35 De este modo, no existe ningún agente de recubrimiento conocido que tenga en cuenta las propiedades de disgregación rápida y propiedades de barrera de gases, y, teniendo en cuenta el proceso de penetración del agua, el logro de ambas propiedades al mismo tiempo se ha pensado que es difícil.

40 Además, en los casos de recubrimiento utilizando un recubrimiento de azúcar, tal como se ha descrito en los documentos de patente 4 y 5, el recubrimiento se lleva a cabo mediante la repetición de las etapas de vertido del líquido, difusión y secado utilizando una bandeja de recubrimiento de azúcar. Por lo tanto, el recubrimiento tarda mucho tiempo y existe preocupación acerca del aumento en los tamaños de los propios comprimidos y el retraso de la disgregación.

45 En vista de esto, la presente invención tiene como objetivo dar a conocer un agente de recubrimiento que proporciona propiedades de barrera de gases a una preparación sólida, manteniendo propiedades de disgregación rápida de la preparación sólida, y un recubrimiento formado a partir del mismo. La presente invención también tiene como objetivo dar a conocer una preparación sólida recubierta que mantiene las propiedades de disgregación rápida y propiedades de barrera de gases, y no genera grietas en el recubrimiento en condiciones humidificadas.

50

MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

55 A efectos de resolver los problemas descritos anteriormente, los presentes inventores estudiaron intensamente para descubrir un agente de recubrimiento para una preparación sólida, cuyo agente de recubrimiento permite la formación de un recubrimiento que tiene propiedades de barrera de gases y no genera grietas en condiciones humidificadas, manteniendo propiedades de disgregación rápida excelentes. Los presentes inventores también descubrieron que un comprimido recubierto de disgregación oral que tiene un recubrimiento con propiedades de disgregación rápida; muestra propiedades físicas del comprimido mejoradas en condiciones humidificadas; y tiene el efecto de estabilizar fármacos inestables en agua.

60

Es decir, la presente invención se refiere a las siguientes invenciones (1) a (11).

65 (1) Un agente de recubrimiento para una preparación sólida, comprendiendo el agente de recubrimiento lactosa y una arcilla expansiva, pero que no comprende un polímero soluble en agua, en el que el peso de la arcilla expansiva es del 20% al 50% con respecto al peso del contenido en sólidos.

(2) El agente de recubrimiento, según (1), en el que la arcilla expansiva es bentonita o silicato de aluminio y

magnesio.

(3) El agente de recubrimiento, según (1) o (2), que comprende un sacárido seleccionado del grupo que comprende sacarosa, trehalosa, sorbitol, xilitol, maltitol, maltosa, lactitol, fructosa y glucosa.

5 (4) El agente de recubrimiento, según uno cualquiera de (1) a (3), en el que el peso de la lactosa es del 10% al 70% con respecto al peso del contenido en sólidos.

(5) El agente de recubrimiento, según (3), en el que el peso total de la lactosa y el sacárido es del 30% al 80% con respecto al peso del contenido en sólidos.

(6) El agente de recubrimiento, según uno cualquiera de (3) a (5), en el que el peso de la arcilla expansiva: el peso de la lactosa = 1:0,5 a 1:4, y el peso de la arcilla expansiva: el peso del sacárido = 1:0,2 a 1:4.

10 (7) Un recubrimiento formado con el agente de recubrimiento, según uno cualquiera de (1) a (6).

(8) El recubrimiento, según (7), cuya disgregación tiene lugar en una cavidad oral en menos de 18 segundos.

(9) Una preparación sólida recubierta que comprende una preparación sólida, cuya superficie está recubierta con el recubrimiento, según (7) u (8).

15 (10) La preparación sólida recubierta, según (9), en la que el peso del recubrimiento es del 2% al 10% con respecto al peso de la preparación sólida.

(11) La preparación sólida recubierta, según (9) o (10), que es un comprimido recubierto de disgregación oral.

EFFECTO DE LA INVENCION

20 La presente invención puede dar a conocer un agente de recubrimiento con el que se puede suprimir la disminución en la dureza del comprimido, el aumento en el grado de friabilidad y un cambio fisicoquímico del fármaco, debido a factores ambientales externos, tales como el oxígeno y la humedad, por propiedades de barrera de gases del recubrimiento, a la vez que se aseguran las propiedades de disgregación rápida del comprimido; y un recubrimiento y una preparación sólida recubierta formada con el agente de recubrimiento. En los casos en que se recubre un comprimido de disgregación oral con el recubrimiento, se puede dar a conocer un comprimido de disgregación oral que tiene propiedades de disgregación rápida en la cavidad oral y tiene propiedades de barrera de gases, en el que el agrietamiento del recubrimiento no se produce no siquiera en condiciones humidificadas.

DESCRIPCION BREVE DE LOS DIBUJOS

30 La figura 1 es un diagrama que muestra los cambios en el índice de aumento de peso con el tiempo durante el período de almacenamiento en el ejemplo de referencia 2 y el ejemplo 14, en el que el peso a 0 horas del período de almacenamiento en el ejemplo de referencia 2 y el ejemplo 14 se considera como el 100%.

35 La figura 2 es un diagrama que muestra los cambios en el índice de disolución con el tiempo de comprimidos de valproato de sodio no recubiertos y los comprimidos de valproato de sodio recubiertos obtenidos en el ejemplo 15.

La figura 3 es un diagrama que muestra las fotografías para la comparación de la apariencia externa de una preparación de película de olopatadina no recubierta (A), preparación de película de loratadina (C), el ejemplo 16 (B) y el ejemplo 17 (D), cuyas fotografías se tomaron antes del almacenamiento y después del almacenamiento a 40°C a una humedad relativa del 75% durante 1 día.

MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

45 A continuación, se describen modos para llevar a cabo la presente invención. Sin embargo, la presente invención no se limita a los siguientes modos. A menos que se especifique lo contrario, "%" representa "% en masa (% p/p)".

El agente de recubrimiento para una preparación sólida de la presente invención se caracteriza por que contiene lactosa y una arcilla expansiva, pero no contiene un polímero soluble en agua, y por que el peso de la arcilla expansiva es del 20% al 50% con respecto al peso del contenido en sólidos.

50 La preparación sólida significa una preparación en un estado sólido y entre los ejemplos de la preparación sólida se incluyen suplementos, alimentos funcionales nutricionales, alimentos para uso sanitario específico y productos farmacéuticos. Entre los ejemplos más específicos de la preparación sólida se incluyen comprimidos (incluyendo comprimidos sublinguales y comprimidos de disgregación oral), cápsulas (incluyendo cápsulas blandas y microcápsulas), gránulos, gránulos finos, polvos, bolas, pastillas y preparaciones de película.

55 El recubrimiento formado con el agente de recubrimiento de la presente invención se puede formar sobre una preparación sólida que tiene otro recubrimiento compuesto por un polímero soluble en agua común, un polímero gastrosoluble o enterosoluble, o similares. De manera alternativa, se puede formar otro recubrimiento compuesto por un polímero soluble en agua común, un polímero gastrosoluble o enterosoluble, o similares, sobre la superficie de una preparación sólida que tiene el recubrimiento de la presente invención.

60 El recubrimiento que tiene propiedades de barrera de gases de la presente invención significa un recubrimiento sobre la superficie de una preparación sólida, cuyo recubrimiento tiene un efecto de bloquear la penetración de factores ambientales externos, tales como el oxígeno y la humedad, en la preparación sólida durante el almacenamiento de la preparación sólida, o un efecto para bloquear los olores, sustancias sublimables y similares, generados en la preparación sólida para evitar su emisión al exterior.

5 La operación de formación del recubrimiento de la presente invención en la preparación sólida comprende la etapa de preparar el agente de recubrimiento y la etapa de recubrir la preparación sólida con el mismo. De manera más específica, después de preparar el agente de recubrimiento para la formación del recubrimiento de la presente invención, el agente de recubrimiento se puede pulverizar sobre la superficie de la preparación sólida o aplicarse sobre la misma, seguido de la eliminación del disolvente contenido en el agente de recubrimiento mediante secado. El peso del contenido en sólidos del agente de recubrimiento significa el peso después de la eliminación del disolvente contenido en el agente de recubrimiento.

10 En la etapa de preparación del agente de recubrimiento, el agente de recubrimiento se puede preparar mediante la adición de un disolvente, tal como agua, etanol o metanol, a una arcilla expansiva para permitir la expansión de la arcilla expansiva y, a continuación, la adición de polvos de lactosa o similares para la dispersión resultante, seguido de la disolución o dispersión del polvo en la dispersión, o mediante la mezcla de la dispersión con un líquido que se prepara por separado y de forma preliminar mediante disolución o dispersión de la lactosa o similares. Los disolventes se pueden utilizar de forma individual o como una mezcla de dos o más de éstos. Entre los ejemplos del procedimiento para la preparación de la dispersión en la que se expande la arcilla expansiva se incluyen un procedimiento en el que la arcilla expansiva se suspende en un medio de dispersión y la suspensión resultante se agita utilizando un homogeneizador o similares. La arcilla expansiva está, de manera preferente, en un estado en el que se dispersa en un grado que permite, cuando la dispersión se somete a filtración, pasar toda la arcilla expansiva a través de un papel de filtro. Entre los ejemplos del papel de filtro a utilizar para la operación de filtración descrita anteriormente se incluyen un papel de filtro de fibra de vidrio GF/D (capacidad de retención de partículas, 2,7 µm; Whatman).

25 Para la etapa de recubrimiento de la superficie de la preparación sólida utilizando el agente de recubrimiento, se utiliza un aparato utilizado habitualmente. En los casos en que la preparación sólida está en forma de gránulo o polvo, se utiliza un dispositivo de recubrimiento en lecho fluido, un dispositivo de recubrimiento de lecho fluidizado volteable o similares. En los casos en que la preparación sólida es un comprimido, se puede utilizar un dispositivo de recubrimiento mediante bandejas o similares. Las condiciones de funcionamiento no están limitadas, y, en los casos de un comprimido que tiene una alta friabilidad, la bandeja puede hacerse funcionar a una velocidad de rotación que es más baja de la habitual para permitir la formación de un recubrimiento uniforme, incluso en la parte del borde del comprimido. Aunque el grosor del recubrimiento formado varía dependiendo de la forma y del tamaño de la preparación, el grosor es, de manera preferente, de aproximadamente 20 µm a 200 µm desde el punto de vista de propiedades de barrera de gases y propiedades de disgregación rápida.

35 En los casos de una preparación sólida que contiene un fármaco que es muy inestable en presencia de agua y en los casos en que se producen cambios fisicoquímicos durante la etapa de recubrimiento debido a, por ejemplo, la absorción de humedad por un disgregador fuerte, se puede utilizar un agente de recubrimiento preparado mediante la disolución de una sustancia soluble en agua que tiene una velocidad de disolución elevada en etanol solo o una mezcla de etanol y agua para formar un recubrimiento delgado (primera capa) y, a continuación, se puede formar el recubrimiento de la presente invención para suprimir la degradación debido a la absorción de humedad durante la etapa de recubrimiento.

45 Aunque el peso del recubrimiento de la presente invención varía dependiendo de la forma y del tamaño de la preparación, el peso del recubrimiento es, de manera preferente, del 2% al 10%, de manera preferente, del 3% al 9%, de manera más preferente, del 4% al 6%, con respecto al peso de la preparación sólida a recubrir, desde el punto de vista de las propiedades de barrera de gases y las propiedades de disgregación rápida. En los casos en que el peso del recubrimiento es menor del 2%, la preparación tiene propiedades de barrera de gases insuficientes, mientras que en los casos en que el peso del recubrimiento es de más del 10%, la preparación tiene propiedades de disgregación insuficientes.

50 El recubrimiento formado con el agente de recubrimiento de la presente invención también se puede utilizar como alternativa a un recubrimiento de azúcar para el recubrimiento de un comprimido, ya que el recubrimiento formado con el agente de recubrimiento de la presente invención puede conseguir propiedades de disgregación rápida y propiedades de barrera de gases, y puede producirse de manera continua. El recubrimiento de la presente invención es especialmente útil para el recubrimiento de, entre otras, preparaciones sólidas, comprimidos de disgregación oral, que requieren fuertemente un logro de propiedades de disgregación rápida y propiedades de barrera de gases.

60 En los casos en que se utiliza un recubrimiento formado con el agente de recubrimiento de la presente invención para una preparación de película, puede incluirse un fármaco en el agente de recubrimiento para formar un recubrimiento que contiene el fármaco o se puede formar un recubrimiento sobre la superficie exterior de la preparación de película que contiene un fármaco. Dado que el recubrimiento de la presente invención puede conseguir propiedades de disgregación rápida y propiedades de barrera de gases, se puede evitar en la preparación de película cambios de forma o que se vuelva adhesiva debido a la absorción de humedad.

65 Un valor objetivo del tiempo de disgregación oral de un comprimido de disgregación oral se puede obtener mediante la medición de los periodos de tiempo requeridos para que el comprimido alcance la disgregación completa mediante la saliva en las cavidades orales de tres o más sujetos adultos masculinos y/o femeninos sanos que toman

el comprimido sin agua o mastican el comprimido, y el cálculo del promedio de los valores medidos. La disgregación completa del comprimido en el presente documento significa el punto de tiempo en el que desaparece la sensación de un cuerpo extraño en la cavidad oral. Tal como se ha descrito en Patricia Van Arnum, "Advancing ODT Technology", *Pharmaceutical Technology*, volumen 3, No. 10, págs. 66-76 (publicado el 2 de octubre de 2007), los comprimidos de disgregación oral, en general, se diseñan, de manera que se disgregan en la cavidad oral sin agua en 60 segundos. De este modo, el tiempo de disgregación oral del comprimido recubierto de disgregación oral preparado mediante el recubrimiento con el agente de recubrimiento de la presente invención puede ser de menos de 60 segundos, de manera preferente, menos de 50 segundos, de manera más preferente, menos de 40 segundos.

El tiempo de disgregación oral de recubrimiento se puede determinar midiendo, en primer lugar, el tiempo de disgregación oral del comprimido recubierto de disgregación oral y, a continuación, midiendo el tiempo de disgregación oral de la parte de núcleo interno del comprimido recubierto de disgregación oral preparado mediante la eliminación del recubrimiento por corte, seguido de la resta del tiempo de disgregación de la parte de núcleo interno del tiempo de disgregación del comprimido recubierto de disgregación oral. Tal como se ha descrito en Okimoto, Jiho Inc., *The Pharmaceuticals Monthly*, volumen 50, No. 11, págs. 47-55 (publicado el 1 de octubre de 2008), los tiempos de disgregación oral de comprimidos de disgregación oral disponibles en el mercado son de aproximadamente 10 segundos a aproximadamente 42 segundos. Por lo tanto, a efectos de producir un comprimido recubierto de disgregación oral que tenga un tiempo de disgregación oral de menos de 60 segundos, el tiempo de disgregación oral del recubrimiento puede ser de menos de 18 segundos, de manera preferente, menos de 15 segundos, de manera más preferente, menos de 12 segundos. Los comprimidos recubiertos de disgregación oral preparados con el recubrimiento de la presente invención no necesariamente deben tomarse sin agua y pueden tomarse también con agua.

En los casos en que se recubre un comprimido de disgregación oral utilizando el agente de recubrimiento de la presente invención, el procedimiento de producción y la composición del comprimido de disgregación oral como núcleo interno no están limitados, siempre y cuando el tiempo de disgregación en la cavidad oral sea de aproximadamente 1 a 42 segundos. Los comprimidos de disgregación oral para utilizar como núcleo interno pueden producirse mediante un procedimiento convencional en el campo de las preparaciones farmacéuticas, tal como compresión directa, compresión indirecta o moldeo. Entre los ejemplos de dichos procedimientos de producción se incluyen un procedimiento de producción en el que las partículas húmedas se someten a compresión para obtener un comprimido poroso, un procedimiento de producción que utiliza propiedades fisicoquímicas, tales como cristalización de sacáridos, un procedimiento de producción que utiliza la técnica de liofilización, un procedimiento de producción que utiliza un disgregador, tal como crospovidona, y un procedimiento de producción que utiliza un lubricante externo. En particular, los comprimidos de disgregación oral preparados utilizando un disgregador, tal como crospovidona, son útiles, ya que es probable que aumenten sus volúmenes y disminuyan su dureza de comprimido en condiciones humidificadas.

El recubrimiento formado con el agente de recubrimiento de la presente invención es poco probable que genere grietas, ni siquiera cuando la preparación sólida se expande mediante la absorción de humedad en condiciones humidificadas. Esto se debe a que las propiedades de barrera de gases del recubrimiento suprimen la expansión de la preparación sólida debido a la absorción de humedad, y el recubrimiento mantiene una resistencia apropiada. La presencia o ausencia de grietas en el recubrimiento se puede evaluar dejando la preparación sólida recubierta en reposo en una atmósfera a 40°C a 75% de HR (humedad relativa) durante un día y, a continuación, observar el aspecto exterior del recubrimiento.

El recubrimiento formado con el agente de recubrimiento de la presente invención tiene propiedades de barrera de humedad que son equivalentes, o mejores, que las de recubrimientos disponibles en el mercado. La permeabilidad al vapor de agua de dicho recubrimiento no es más de $5 \times 10^{-4} \text{ g} \cdot \text{mm}/\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$, de manera más preferente, no más de $3 \times 10^{-4} \text{ g} \cdot \text{mm}/\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$.

La lactosa utilizada en la presente invención puede ser un anhídrido o un hidrato. La lactosa es, de manera preferente, un hidrato. Mediante la utilización de la lactosa, se puede aumentar la productividad en la etapa de recubrimiento, y el recubrimiento puede tener propiedades de disgregación rápida y puede ejercer propiedades de barrera de gases. El peso de la lactosa es, de manera preferente, del 10% al 70%, de manera preferente, del 30% al 70%, de manera más preferente, del 40% al 70%, con respecto al peso del contenido en sólidos del agente de recubrimiento.

El agente de recubrimiento de la presente invención puede contener, además, un sacárido seleccionado del grupo que consiste en sacarosa, trehalosa, sorbitol, xilitol, maltitol, maltosa, lactitol, fructosa y glucosa. El peso total de la lactosa y el hidrato de carbono es, de manera preferente, del 10% al 80%, de manera más preferente, del 30% al 80%, de manera aún más preferente, del 50% al 80%, con respecto al peso del contenido en sólidos. El agente de recubrimiento de la presente invención contiene, de manera especialmente preferente, trehalosa, desde el punto de vista de aumentar la resistencia del recubrimiento.

La arcilla expansiva utilizada en la presente invención significa una arcilla que tiene propiedades de expansión. Entre los ejemplos específicos de arcilla expansiva se incluyen esmectitas, tales como beidellita, nontronita, saponita, hectorita, sauconita, bentonita y silicato de magnesio y aluminio. Entre éstos, son preferentes bentonita y silicato de magnesio y aluminio. Éstos pueden ser productos disponibles en el mercado y entre los ejemplos específicos de los

productos de bentonita y silicato de aluminio y magnesio se incluyen Kunipia (marca registrada) F (Kunimine Industries Co., Ltd.), VEEGUM (marca registrada), series (gránulos, F, gránulos HV, gránulos HS y gránulos K; Vanderbilt Minerals, LLC), Polargel (NF, T y HV; Volclay Japan Co., Ltd.), Hectabrite y Hectarite. Se pueden utilizar uno de estos ejemplos o una combinación de dos o más de estos ejemplos específicos.

La arcilla expansiva, de manera preferente, se dispersa de forma uniforme en el recubrimiento. "Dispersado de forma uniforme" significa, de la manera más preferente, un estado en el que la arcilla expansiva se dispersa como una estructura en forma de banda de una sola capa. Normalmente, sin embargo, en los aparatos de fabricación utilizados para la producción de productos farmacéuticos, la separación en una sola capa es difícil. En la práctica, la arcilla expansiva está, de manera preferente, en un estado en el que se dispersa como estructuras en forma de banda que se apilan entre sí para formar de 10 a 100 capas. El número de capas de las estructuras en forma de banda que se apilan entre sí es, de manera preferente, pequeño. Es decir, en casos en que la arcilla expansiva se dispersa de forma uniforme en el recubrimiento, se pueden obtener propiedades de barrera de gases más elevadas mediante un efecto laberinto del gas.

El peso de la arcilla expansiva puede ser del 20% al 50%, de manera preferente, del 20% al 45%, de manera más preferente, del 20% al 40%, con respecto al peso del contenido en sólidos del agente de recubrimiento. En casos en que el peso de la arcilla expansiva es de menos del 20%, con respecto al peso del contenido en sólidos del agente de recubrimiento, se pierden las propiedades de formación de película ejercidas por la arcilla expansiva, y se generan grietas en el recubrimiento bajo condiciones humidificadas, lo que conduce a una disminución en las propiedades de barrera de gases. En casos en que el peso de la arcilla expansiva es de más del 50%, con respecto al peso del contenido en sólidos del agente de recubrimiento, se produciría un retraso del tiempo de disgregación.

De manera preferente, en el agente de recubrimiento de la presente invención, el peso de la arcilla expansiva: el peso de la lactosa = 1:0,5 a 1:4. De manera más preferente, el peso de la arcilla expansiva: el peso de la lactosa = 1:0,5 a 1:4 y el peso de la arcilla expansiva: el peso del sacárido = 1:0,2 a 1:4, desde el punto de vista de las propiedades de barrera de gases y las propiedades de disgregación rápida. De manera aún más preferente, el peso de la arcilla expansiva: el peso de la lactosa = 1:1 a 1:3 y el peso de la arcilla expansiva: el peso del sacárido = 1:0,2 a 1:3. De manera aún más preferente, el peso de la arcilla expansiva: el peso de la lactosa = 1:1,5 a 1:2,5 y el peso de la arcilla expansiva: el peso del sacárido = 1:0,2 a 1:1.

El agente de recubrimiento de la presente invención y el recubrimiento formado con el mismo se caracterizan por que no contienen un polímero soluble en agua. Sin contener un polímero soluble en agua, que, en general, está contenido en agentes de recubrimiento convencionales y recubrimientos formados con los mismos, se puede formar un recubrimiento que tiene propiedades de barrera de gases, manteniendo las propiedades de disgregación rápida, de manera que se puede obtener el recubrimiento de interés que no genera grietas en condiciones humidificadas. En la presente invención, la expresión "no contienen" significa que un polímero soluble en agua no está contenido en absoluto, o significa que, incluso si está contenido, su cantidad es pequeña y, por lo tanto, el polímero soluble en agua no juega un papel como recubrimiento, de manera que no se puede decir que el polímero soluble en agua esté contenido de manera sustancial. Entre los ejemplos de polímeros solubles en agua que no están contenidos en el recubrimiento de la presente invención se incluyen polímeros naturales, tales como gelatina y goma arábiga; derivados de celulosa, tales como hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica; y polímeros sintéticos, tales como polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico y polietilenglicol (peso molecular promedio, 950 a 25.000).

Al agente de recubrimiento de la presente invención y al recubrimiento formado con el mismo, se pueden añadir, si es necesario, uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables, además de los componentes descritos anteriormente, siempre que no se deteriore el efecto de la presente invención. Entre los ejemplos de los aditivos se incluyen correctores, agentes aromatizantes, agentes colorantes, lubricantes y agentes de bloqueo de la luz. Entre los ejemplos de correctores se incluyen aspartamo, sucralosa, sacarina sódica, glicirricinato dipotásico, estevia, taumatina y ácido cítrico. Entre los ejemplos de agentes aromatizantes se incluyen mentol, menta, limón, lima limón, naranja, aceite de menta y aromas. Entre los ejemplos de agentes colorantes se incluyen pigmentos de alquitrán, extractos de cúrcuma, caramelo, soluciones de caroteno, β -caroteno, clorofila de cobre y riboflavina. Entre los ejemplos de lubricantes se incluyen glicerol, parafina líquida, silicona, surfactantes y ceras. Entre los ejemplos de agentes de bloqueo de la luz se incluyen óxido de titanio, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, óxido de hierro negro y talco. Estos aditivos son meramente ejemplos y la presente invención no está limitada por estos ejemplos. También es posible añadir uno o más de estos aditivos a la superficie exterior del recubrimiento de la presente invención.

En los casos en que la preparación sólida es un comprimido o una cápsula, se puede imprimir una marca o marcas que pueden identificarse fácilmente sobre la superficie externa del recubrimiento utilizando una tinta mediante impresión en huecograbado, impresión por chorro de tinta, impresión láser UV o similares.

En los casos en que la preparación sólida en la presente invención contiene un fármaco, el fármaco no debe limitarse, y no hay ninguna restricción, siempre que sea un fármaco que tenga una actividad farmacológica. El agente de recubrimiento de la presente invención y los recubrimientos formados con el mismo son especialmente útiles para fármacos que son fisicoquímicamente inestables en presencia de humedad o de oxígeno.

EJEMPLOS

5 Para revelar el excelente efecto de la presente invención, la presente invención se describe a continuación por medio de ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está limitada por estos ejemplos.

(Medición del tiempo de disgregación oral)

10 El tiempo de disgregación oral se mide mediante tres sujetos adultos femeninos y/o masculinos sanos. El tiempo de disgregación oral del recubrimiento se calculó restando el tiempo de disgregación oral del comprimido núcleo del tiempo de disgregación oral del comprimido recubierto de disgregación oral.

(Grietas del recubrimiento en condiciones humidificadas)

15 Después de almacenar un comprimido a 40°C al 75% de HR durante un día, se evaluó la presencia o ausencia de grietas en el recubrimiento mediante observación visual del comprimido.

(Medición de la permeabilidad al vapor de agua utilizando una película en monocapa)

20 Se formó una película en monocapa mediante la repetición de la pulverización y el secado de un agente de recubrimiento sobre una película de liberación. La permeabilidad al vapor de agua se midió según un procedimiento parcialmente modificado de la norma JIS K8123 (1994). De manera más específica, se seleccionó una parte que tenía un grosor uniforme sin agujero y la parte seleccionada se cortó en una forma circular con un diámetro de 3,5 cm, seguido de la medición de los grosores de la película en monocapa en cinco posiciones
25 arbitrarias. Posteriormente, se colocaron 3 g de cloruro de calcio (tamaño de partícula, 850 µm a 2.000 µm) en una copa de aluminio (30 mm de diámetro) y la película en monocapa se cortó en forma circular y se colocó un anillo de fijación de la película en monocapa sobre la copa de aluminio en ese orden, seguido de la colocación de un peso en el anillo para fijar el anillo. A continuación, se vertió cera de parafina fundida en el borde de la copa de aluminio en este estado. Después de la solidificación de la cera de parafina, se extrajo el peso y se midió la masa de toda la
30 copa de aluminio para determinar la masa inicial. Posteriormente, la copa de aluminio se colocó en una incubadora a 40°C al 75% de HR y la copa se extrajo cada 24 horas para la medición de su masa. Según la siguiente ecuación 1, se calculó el coeficiente de permeabilidad al vapor de agua. En el ensayo para la medición de la permeabilidad al vapor de agua descrito a continuación, r = 1,5 cm, t = 24 horas y C = 1 atm.

35
$$\text{Permeabilidad al vapor de agua } P \text{ (g} \cdot \text{mm/cm}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm)} = (W \times A) / (B \times t \times C) \dots$$

Ecuación 1

- 40 W: aumento de la masa en 24 horas (g)
- A: promedio de los grosores de la película en cinco posiciones (mm)
- B: área de permeación πr^2 (cm²)
- t: tiempo (horas)
- C: presión atmosférica (atm)

45 Se midieron las permeabilidades al vapor de agua de AMB OPADRY (marca registrada) y EPO EUDRAGIT (marca registrada), que son recubrimientos disponibles en el mercado que tienen propiedades de barrera de la humedad. Como resultado, sus permeabilidades al vapor de agua fueron $5,2 \times 10^{-4}$ y $2,6 \times 10^{-4}$ g·mm/cm²·24 h·atm, respectivamente. En vista de esto, se clasificaron las propiedades de barrera de la humedad del recubrimiento según la siguiente escala de 2 puntos.

50 O: Un recubrimiento con una permeabilidad al vapor de agua de no más de 3×10^{-4} g·mm/cm²·24 h·atm, es decir, un recubrimiento que tiene propiedades de barrera de la humedad que son equivalentes, o mayores, que las de recubrimientos disponibles en el mercado que tienen propiedades de barrera de la humedad.

55 X: Un recubrimiento con una permeabilidad al vapor de agua de más de 3×10^{-4} g·mm/cm²·24 h·atm, es decir, un recubrimiento que tiene propiedades de barrera de la humedad que son más bajas que las de los recubrimientos disponibles en el mercado que tienen propiedades de barrera de la humedad.

(Procedimiento para medir el coeficiente de permeabilidad al oxígeno)

60 El coeficiente de permeabilidad al oxígeno del recubrimiento formado con el agente de recubrimiento para una preparación sólida de la presente invención se midió en base al procedimiento de ensayo de permeación de gases mediante la cromatografía de gases de la norma JIS K7126-1 (2006) utilizando un dispositivo de medición del coeficiente de permeabilidad al oxígeno (GTR-30XAD2G y 2700T.F; GTR Tec Corporation) a una temperatura de $23 \pm 2^\circ\text{C}$ a una humedad relativa del 90% (90% de HR).

65

(Ejemplo de referencia 1) Producción de comprimido de disgregación oral (comprimido núcleo)

5 En un granulador de lecho fluido (FLO-5; Freund Corporation) se cargaron 122,6225 partes en peso (en lo sucesivo referido como "partes"; lo mismo se aplica en lo sucesivo, a menos que se especifique lo contrario) de manitol (Pearlitol (marca registrada); Roquette Japón), 0,0025 partes de clorhidrato de nalfurafina, 0,225 partes de hidrato de tiosulfato de sodio y 6,5 partes de crosповidona (Kollidon (marca registrada) CL; BASF) para producir gránulos granulados. Posteriormente, se obtuvieron gránulos clasificados por tamaño mediante tratamiento utilizando Comil (197S, Powrex Corporation). A 129,35 partes de los gránulos clasificados por tamaño, se añadieron 0,65 partes de estearato de magnesio (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) para obtener gránulos para la formación de comprimidos. Los gránulos para la formación de comprimidos se transformaron en comprimidos SR de 130 mg con un diámetro de 7 mm utilizando una máquina de formación de comprimidos (Correct 19). El tiempo de disgregación oral de este comprimido fue de 9 segundos.

15 (Ejemplo de referencia 2) Producción de comprimido de disgregación oral higroscópico

(Comprimido núcleo)

20 En un granulador de lecho fluido se cargaron 26,3 partes de manitol (Pearlitol (marca registrada); Roquette Japón), 1,5 partes de hidroxipropilcelulosa (HPC-L; Nippon Soda Co., Ltd.) y 0,2 partes de *N*-[(5*R*,6*R*,14*S*)-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-3,14-dihidroximorfinan-6-il]ftalimida para producir gránulos granulados. Posteriormente, se obtuvieron gránulos clasificados por tamaño mediante tratamiento utilizando Comil. A 28 partes de gránulos clasificados por tamaño, se añadieron 94,2 partes de sorbitol en polvo (NEOSORB (marca registrada); Roquette Japón) y 6,5 partes de crosповidona y, a continuación, se añadieron 1,3 partes de estearato de magnesio a la mezcla resultante para obtener gránulos para la formación de comprimidos. Los gránulos para la formación de comprimidos se transformaron en comprimidos WR de 130 mg con un diámetro de 7 mm utilizando una máquina de formación de comprimidos. El tiempo de disgregación oral de este comprimido fue de 41 segundos.

(Ejemplo 1)

30 A agua destilada, se añadieron 30 partes de bentonita (Kunipia (marca registrada) F; Kunimine Industries Co., Ltd.) y la mezcla resultante se agitó utilizando un homogeneizador (Polytron Modelo KR), seguido de filtración por succión utilizando un filtro de fibra de vidrio GF/D (Whatman) para obtener una dispersión de bentonita al 3%. A la dispersión de bentonita al 3% (30 partes con respecto a la bentonita), se añadieron 60 partes de lactosa (hidrato de lactosa Pharmtose 200M, DMV) y 10 partes de trehalosa (Trehalose 100; Hayashibara Co., Ltd.) y se añadió adicionalmente agua, seguido de agitación de la mezcla resultante para preparar un agente de recubrimiento con un contenido en sólidos del 6% en peso. En un dispositivo de recubrimiento de películas (DRC-200; Powrex Corporation), se cargaron 200 g de comprimidos de disgregación oral del ejemplo de referencia 1 y se pulverizó el agente de recubrimiento sobre los mismos para preparar comprimidos recubiertos de disgregación oral de 133,9 mg (cobertura, 3% en peso), 137,8 mg (cobertura, 6% en peso) y 141,7 mg (cobertura, 9% en peso), cada uno de los cuales está compuesto por un comprimido de 130 mg y un recubrimiento de 3,9 mg, 7,8 mg o 11,7 mg, respectivamente.

(Ejemplo 2)

45 Se llevó a cabo un recubrimiento (cobertura, 6% en peso) mediante la misma operación que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una dispersión acuosa con un contenido en sólidos del 6% en peso con una composición de 20 partes de bentonita, 10 partes de lactosa y 70 partes de trehalosa en lugar del agente de recubrimiento del ejemplo 1.

(Ejemplo 3)

50 Se llevó a cabo un recubrimiento (cobertura, 6% en peso) mediante la misma operación que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una dispersión acuosa con un contenido en sólidos del 6% en peso con una composición de 40 partes de bentonita, 50 partes de lactosa y 10 partes de trehalosa en lugar del agente de recubrimiento del ejemplo 1.

(Ejemplo 4)

60 Se llevó a cabo un recubrimiento (cobertura, 6% en peso) mediante la misma operación que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una dispersión acuosa con un contenido en sólidos del 6% en peso con una composición de 50 partes de bentonita, 40 partes de lactosa y 10 partes de trehalosa en lugar del agente de recubrimiento del ejemplo 1.

(Ejemplo comparativo 1)

65 Se llevó a cabo un recubrimiento (cobertura, 6% en peso) mediante la misma operación que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una dispersión acuosa con un contenido en sólidos del 6% en peso con una composición de

ES 2 713 160 T3

10 partes de bentonita, 80 partes de lactosa y 10 partes de trehalosa en lugar del agente de recubrimiento del ejemplo 1.

(Ejemplo comparativo 2)

Se llevó a cabo un recubrimiento (cobertura, 6% en peso) mediante la misma operación que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una dispersión acuosa con un contenido en sólidos del 6% en peso con una composición de 60 partes de bentonita, 30 partes de lactosa y 10 partes de trehalosa en lugar del agente de recubrimiento del ejemplo 1.

La tabla 1 muestra los comportamientos y las composiciones de recubrimiento de los comprimidos recubiertos de disgregación oral obtenidos en los ejemplos comparativos 1 y 2 y los ejemplos 1 a 4.

[Tabla 1]

		Ejemplo comparativo		Ejemplo						
		1	2	1			2	3	4	
Comportamiento	Propiedades de la barrera de la humedad		x	O	O	O	O	O	O	O
	Tiempo de disgregación (segundos)	Recubrimiento	7	21	5	8	13	9	12	17
		Comprimido completo	17	33	14	18	24	19	21	27
	Grietas del recubrimiento en condiciones humidificadas		Sí	No	No	No	No	No	No	No
Composición	Arcilla expansiva	Bentonita	10	60	30	30	30	20	40	50
		Lactosa	80	30	60	60	60	10	50	40
		Sacárido	10	10	10	10	10	70	10	10
	Peso del recubrimiento (cobertura. X%)		6	6	3	6	9	6	6	6
	Arcilla expansiva: Lactosa = 1 : X		8,0	0,5	2,0	2,0	2,0	0,5	1,3	0,8
	Arcilla expansiva: Sacárido = 1 : X		1,0	0,2	0,3	0,3	0,3	3,5	0,3	0,2

(Ejemplo comparativo 3)

Se llevó a cabo un recubrimiento (cobertura, 6% en peso) mediante la misma operación que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una dispersión acuosa con un contenido en sólidos del 4% en peso con una composición de 40 partes de bentonita, 50 partes de lactosa y 10 partes de alcohol polivinílico (4-88; Merck) en lugar del agente de recubrimiento del ejemplo 1.

(Ejemplo comparativo 4)

Se llevó a cabo un recubrimiento (cobertura, 4% en peso) mediante la misma operación que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una dispersión acuosa con un contenido en sólidos del 4% en peso con una composición de 30 partes de bentonita, 50 partes de lactosa y 10 partes de alcohol polivinílico en lugar del agente de recubrimiento del ejemplo 1.

(Ejemplo comparativo 5)

Se llevó a cabo un recubrimiento (cobertura, 6% en peso) mediante la misma operación que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una dispersión acuosa con un contenido en sólidos del 4% en peso con una composición de 30 partes de bentonita, 60 partes de lactosa y 10 partes de alcohol polivinílico en lugar del agente de recubrimiento del ejemplo 1.

(Ejemplo comparativo 6)

El comprimido de disgregación oral del ejemplo de referencia 1 se recubrió utilizando el agente de recubrimiento dado a conocer en el documento de patente 7. Después de añadir 64 partes de bentonita a agua destilada, la mezcla resultante se agitó utilizando un homogeneizador, seguido de la realización de una filtración por succión utilizando un papel de filtro de fibra de vidrio GF/D (Whatman) para obtener una dispersión de bentonita al 3%. A la dispersión de bentonita al 3% (64 partes con respecto a bentonita), se añadieron 27 partes de polietilenglicol

(Macrogol 6000; NOF Corporation) y 9 partes de Span 20 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la mezcla resultante se agitó utilizando un homogeneizador, seguido de la realización de una filtración por succión utilizando un papel de filtro de fibra de vidrio GF/D (Whatman). Se añadió adicionalmente a la misma una cantidad apropiada de agua destilada y la mezcla resultante se agitó, a continuación, para preparar un agente de recubrimiento con un peso de contenido en sólidos del 4%. El recubrimiento (cobertura, 7% en peso) se llevó a cabo mediante la misma operación que en el ejemplo 1 para obtener un comprimido recubierto de disgregación oral de 139,1 mg compuesto por un comprimido de 130 mg y un recubrimiento de 9,1 mg.

(Ejemplo comparativo 7)

Se llevó a cabo un recubrimiento (cobertura, 6% en peso) mediante la misma operación que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una dispersión acuosa con un contenido en sólidos del 4% en peso con una composición de 40 partes de bentonita, 50 partes de lactosa y 10 partes de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC-RW; Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) en lugar del agente de recubrimiento del ejemplo 1.

(Ejemplo comparativo 8)

Se llevó a cabo un recubrimiento (cobertura, 6% en peso) mediante la misma operación que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una dispersión acuosa con un contenido en sólidos del 3% en peso con una composición de 40 partes de bentonita, 50 partes de lactosa y 10 partes de copolividona (Kollidon (marca registrada) VA64; BASF) en lugar del agente de recubrimiento del ejemplo 1.

(Ejemplo comparativo 9)

Se llevó a cabo un recubrimiento (cobertura, 6% en peso) mediante la misma operación que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una dispersión acuosa con un contenido en sólidos del 4% en peso con una composición de 40 partes de bentonita, 50 partes de lactosa y 10 partes de hidroxipropil celulosa (HPC-L; Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) en lugar del agente de recubrimiento del ejemplo 1.

(Ejemplo comparativo 10)

Se llevó a cabo un recubrimiento (cobertura, 6% en peso) mediante la misma operación que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una dispersión acuosa con un contenido en sólidos del 3% en peso con una composición de 40 partes de bentonita, 50 partes de lactosa y 10 partes de carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na; Gotoku Chemical Company Ltd.) en lugar del agente de recubrimiento del ejemplo 1.

La tabla 2 muestra los comportamientos y las composiciones de recubrimiento de los comprimidos recubiertos de disgregación oral obtenidos en los ejemplos comparativos 3 a 10.

[Tabla 2]

			Ejemplo Comparativo								
			3	4	5	6	7	8	9	10	
Comportamiento	Propiedades de barrera de la humedad		O	O	O	O	O	O	O	O	
	Tiempo de disgregación (segundos)	Recubrimiento	24	25	21	-	8	6	14	46	
		Comprimido completo	35	31	29	-	19	17	25	57	
	Grietas del recubrimiento en condiciones humidificadas		No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	
Composición	Arcilla expansiva	Bentonita	40	30	30	64	40	40	40	40	
		Lactosa	50	50	60		50	50	50	50	
		Sacárido		10							
	Polímero soluble en agua		PVA	10	10	10					
			PEG6000				27				
			HPMC					10			
			PVP VA64						10		
			HPC-L							10	
		CMC-Na								10	
	Agente fluidificante	Span20				9					
	Peso del recubrimiento (cobertura, X%)		6	4	6	7	6	6	6	6	
Arcilla expansiva: Lactosa = 1 : X		1,3	1,7	2,0	0,0	1,3	1,3	1,3	1,3		
Arcilla expansiva: Sacárido = 1 : X		0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0		

ES 2 713 160 T3

(Ejemplo comparativo 11)

5 Se llevó a cabo un recubrimiento (cobertura, 3% en peso) mediante la misma operación que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una dispersión acuosa con un contenido en sólidos del 6% en peso con una composición de 30 partes de bentonita y 70 partes de maltitol (MALTISORB P (marca registrada) 200; Roquette Japón) en lugar del agente de recubrimiento del ejemplo 1.

(Ejemplo comparativo 12)

10 Se llevó a cabo un recubrimiento (cobertura, 5% en peso) mediante la misma operación que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una dispersión acuosa con un contenido en sólidos del 6% en peso con una composición de 30 partes de bentonita y 70 partes de manitol (Pearlitol (marca registrada) 50C; Roquette Japón) en lugar del agente de recubrimiento del ejemplo 1.

15 (Ejemplo comparativo 13)

20 Se llevó a cabo un recubrimiento (cobertura, 6% en peso) mediante la misma operación que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una dispersión acuosa con un contenido en sólidos del 6% en peso con una composición de 30 partes de bentonita y 70 partes de eritritol (Nikken Chemicals Co., Ltd.) en lugar del agente de recubrimiento del ejemplo 1.

(Ejemplo comparativo 14)

25 Se llevó a cabo un recubrimiento (cobertura, 5% en peso) mediante la misma operación que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una dispersión acuosa con un contenido en sólidos del 6% en peso con una composición de 30 partes de bentonita y 70 partes de sacarosa (Frost Sugar FS-2; Nissin Sugar Co., Ltd.) en lugar del agente de recubrimiento del ejemplo 1.

(Ejemplo 5)

30 Se llevó a cabo un recubrimiento (cobertura, 6% en peso) mediante la misma operación que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una dispersión acuosa con un contenido en sólidos del 6% en peso con una composición de 30 partes de bentonita y 70 partes de lactosa en lugar del agente de recubrimiento del ejemplo 1, para preparar comprimidos recubiertos de disgregación oral de 133,9 mg (cobertura, 3% en peso) y 137,8 mg (cobertura, 6% en peso), cada uno de los cuales compuesto por un comprimido de 130 mg y un recubrimiento de 3,9 mg o 7,8 mg, respectivamente.

35 (Ejemplo 6)

40 Se llevó a cabo un recubrimiento (cobertura, 6% en peso) mediante la misma operación que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una dispersión acuosa con un contenido en sólidos del 6% en peso con una composición de 30 partes de F VEEGUM (marca registrada) (Vanderbilt Mineral, LLC) y 70 partes de lactosa en lugar del agente de recubrimiento del ejemplo 1.

45 La tabla 3 muestra los comportamientos y las composiciones de recubrimiento de los comprimidos recubiertos de disgregación oral obtenidos en los ejemplos comparativos 11 a 14 y los ejemplos 5 y 6.

[Tabla 3]

		Ejemplo comparativo				Ejemplo			
		11	12	13	14	5	6		
Comportamiento	Propiedades de barrera de la humedad		O	x	x	O	O	O	
	Tiempo de disgregación (segundos)	Recubrimiento	9	9	10	10	6	12	14
		Comprimido completo	20	19	19	20	18	22	22
	Grietas del recubrimiento en condiciones humidificadas		Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No
Composición	Arcilla expansiva	Bentonita	30	30	30	30	30		
		VEEGUM							30
	Lactosa	Lactosa					70	70	70
	Sacárido	Maltitol	70						
		Manitol		70					
		Eritritol			70				
		Sacarosa				70			
	Peso del recubrimiento (cobertura, X%)		3	5	6	5	3	6	6
Arcilla expansiva: Lactosa = 1 : X		0,0	0,0	0,0	0,0	2,3	2,3	2,3	
Arcilla expansiva: Sacárido = 1 : X		2,3	2,3	2,3	2,3	0,0	0,0	0,0	

ES 2 713 160 T3

(Ejemplo 7)

5 Se llevó a cabo un recubrimiento (cobertura, 6% en peso) mediante la misma operación que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una dispersión acuosa con un contenido en sólidos del 6% en peso con una composición de 30 partes de bentonita, 60 partes de lactosa y 10 partes de maltitol en lugar del agente de recubrimiento del ejemplo 1.

(Ejemplo 8)

10 Se llevó a cabo un recubrimiento (cobertura, 6% en peso) mediante la misma operación que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una dispersión acuosa con un contenido en sólidos del 6% en peso con una composición de 30 partes de bentonita, 60 partes de lactosa y 10 partes de lactitol (Lactitol MC; Danisco Japón) en lugar del agente de recubrimiento del ejemplo 1.

15 (Ejemplo 9)

20 Se llevó a cabo un recubrimiento (cobertura, 6% en peso) mediante la misma operación que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una dispersión acuosa con un contenido en sólidos del 6% en peso con una composición de 30 partes de bentonita, 60 partes de lactosa y 10 partes de maltosa (maltosa purificada; Hayashibara Co., Ltd.) en lugar del agente de recubrimiento del ejemplo 1.

(Ejemplo 10)

25 Se llevó a cabo un recubrimiento (cobertura, 6% en peso) mediante la misma operación que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una dispersión acuosa con un contenido en sólidos del 6% en peso con una composición de 30 partes de bentonita, 60 partes de lactosa y 10 partes de fructosa (KRYSTAR (marca registrada) 300; Danisco Japón) en lugar del agente de recubrimiento del ejemplo 1.

(Ejemplo 11)

30 Se llevó a cabo un recubrimiento (cobertura, 6% en peso) mediante la misma operación que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una dispersión acuosa con un contenido en sólidos del 6% en peso con una composición de 30 partes de bentonita, 60 partes de lactosa y 10 partes de glucosa (glucosa de farmacopea japonesa NG-TDA; San-ei Sucrochemical Co., Ltd.) en lugar del agente de recubrimiento del ejemplo 1.

35

(Ejemplo 12)

40 Se llevó a cabo un recubrimiento (cobertura, 6% en peso) mediante la misma operación que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una dispersión acuosa con un contenido en sólidos del 6% en peso con una composición de 30 partes de bentonita, 60 partes de lactosa y 10 partes de sacarosa en lugar del agente de recubrimiento del ejemplo 1.

(Ejemplo 13)

45 Se llevó a cabo un recubrimiento (cobertura, 6% en peso) mediante la misma operación que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una dispersión acuosa con un contenido en sólidos del 6% en peso con una composición de 30 partes de bentonita, 55 partes de lactosa, 10 partes de trehalosa y 5 partes de silicona (SH200C FLUID 100CS; Dow Corning Toray Co., Ltd.) en lugar del agente de recubrimiento del ejemplo 1.

50 La tabla 4 muestra los comportamientos y las composiciones de recubrimiento de los comprimidos recubiertos de disgregación oral obtenidos en los ejemplos 7 a 13.

[Tabla 4]

		Ejemplo							
		7	8	9	10	11	12	13	
Comportamiento	Propiedades de barrera de la humedad	O	O	O	O	O	O	O	
	Tiempo de disgregación (segundos)	Recubrimiento	9	11	10	10	9	9	9
		Comprimido completo	22	22	21	20	19	20	19
	Grietas del recubrimiento en condiciones humidificadas	No	No	No	No	No	No	No	

ES 2 713 160 T3

			Ejemplo							
			7	8	9	10	11	12	13	
Composición	Arcilla expansiva	Bentonita	30	30	30	30	30	30	30	
	Lactosa	Lactosa	60	60	60	60	60	60	55	
	Sacárido	Trehalosa							10	
		Maltitol	10							
		Lactitol		10						
		Maltosa			10					
		Fructosa				10				
		Glucosa					10			
	Sacarosa						10			
	Agente fluidificante	Silicona							5	
	Peso del recubrimiento (cobertura, X%)			6	6	6	6	6	6	6
	Arcilla expansiva: Lactosa = 1 : X			2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	1,8
Arcilla expansiva: Sacárido = 1 : X			0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	

(Ejemplo 14)

- 5 Se añadió una pequeña cantidad de agua destilada a 90 partes de polietilenglicol (Macrogol 6000; NOF Corporation) y 10 partes de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC E; Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) para disolver estos materiales. Se añadió etanol a la solución resultante, de manera que no tuviera lugar la precipitación, para obtener un agente de recubrimiento A. A agua destilada, se añadieron 30 partes de bentonita, y la mezcla resultante se agitó utilizando un homogeneizador, seguido de filtración por succión utilizando un filtro de fibra de vidrio GF/D (Whatman) para obtener una dispersión de bentonita al 3%. A la dispersión de bentonita al 3% (30 partes con respecto a la bentonita), se añadieron 60 partes de lactosa y 10 partes de trehalosa, y la mezcla resultante se agitó para preparar un agente de recubrimiento B con un contenido en sólidos del 6% en peso. En un dispositivo de recubrimiento de película (DRC-200; Powrex Corporation), se cargaron 200 g de comprimidos de disgregación oral higroscópicos del ejemplo de referencia 2 y se pulverizó sobre los mismos el agente de recubrimiento A para obtener comprimidos con una primera capa de disgregación oral de 131,3 mg (cobertura, 1% en peso), cada uno compuesto por un comprimido de 130 mg y un recubrimiento de 1,3 mg. Además, se pulverizó el agente de recubrimiento B para obtener comprimidos recubiertos de disgregación oral de 139,16 mg (cobertura, 6% en peso), cada uno compuesto por un comprimido de 131,3 mg y un recubrimiento de 7,86 mg. El tiempo de disgregación oral del comprimido con una primera capa de disgregación oral fue de 42 segundos; el tiempo de disgregación oral del comprimido recubierto de disgregación oral fue de 52 segundos; y el tiempo de disgregación oral del recubrimiento fue de 10 segundos.

(Evaluación de las propiedades de barrera de la humedad del recubrimiento utilizando comprimidos)

- 25 El comprimido de disgregación oral (comprimido núcleo) obtenido en el ejemplo de referencia 2 y el comprimido recubierto de disgregación oral del ejemplo 14 se almacenaron a 25°C al 70% de HR y, a continuación, se evaluaron las propiedades de barrera de la humedad del recubrimiento basándose en la índice de aumento con respecto al peso total.

- 30 La figura 1 muestra los cambios en el índice de aumento de peso con el tiempo durante el período de almacenamiento en el ejemplo de referencia 2 y el ejemplo 14, en el que el peso total a 0 h del período de almacenamiento en el ejemplo de referencia 2 y el ejemplo 14 se considera como el 100%.

(Ejemplo 15)

- 35 En un bandeja de recubrimiento, se cargaron 25 g de comprimidos de valproato de sodio (100 mg de Depakene Tablet (marca registrada) Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.) y 225 g de comprimidos de placebo (para aumentar el volumen), y los comprimidos de valproato de sodio se recubrieron con el agente de recubrimiento del ejemplo 1 (cobertura, 5% en peso).

- 40 Se estudiaron los perfiles de disolución de comprimidos de valproato de sodio no recubiertos y de los comprimidos de valproato de sodio recubiertos obtenidos en el ejemplo 15. El ensayo de disolución se llevó a cabo según el segundo procedimiento de la Farmacopea Japonesa, 15ª edición, "Dissolution Test". En este procedimiento, se utilizó agua destilada como líquido de ensayo y los comprimidos se cargaron en 900 ml del líquido de ensayo. La

solución resultante se recogió con el tiempo y se sometió a un ensayo de cuantificación en las siguientes condiciones de HPLC. Los cambios en el índice de disolución con el tiempo obtenidos como resultado se muestran en la figura 2.

5 <<Condiciones de HPLC>>

Fase móvil: 50 mM de dihidrógeno fosfato de sodio/acetoneitrilo = 5/5 (v/v)

Columna: Devolosil ODS-5 (4,6 x 150 mm)

Longitud de onda de detección: 210 nm

10 Tal como se muestra en la figura 2, se encontró que los comprimidos de valproato de sodio recubiertos obtenidos en el ejemplo 15 muestran un perfil de disolución equivalente al de los comprimidos de valproato de sodio.

15 Se almacenaron a 25°C a una humedad relativa del 60% comprimidos de valproato de sodio no recubiertos y los comprimidos de valproato de sodio recubiertos obtenidos en el ejemplo 15, y se observaron sus cambios en la apariencia externa. Como resultado, los comprimidos de valproato de sodio (comprimidos núcleo para el ejemplo 15) mostraron delicuescencia después de un día de almacenamiento debido a la absorción de humedad, mientras que el ejemplo 15 no mostró ningún cambio en la apariencia externa, ni siquiera después de seis semanas de almacenamiento.

20 (Ejemplo comparativo 15)

25 Utilizando el agente de recubrimiento dado a conocer en el documento de patente 2, se recubrieron los comprimidos de disgregación oral del ejemplo de referencia 1. En agua destilada, se disolvieron 30 partes de PVA y 40 partes de lactosa, y se añadieron adicionalmente a la misma 27 partes de óxido de titanio (HA-R; Freund Corporation) y 3 partes de óxido férrico rojo (Kishi Kasei Co., Ltd.), seguido de agitación de la mezcla resultante utilizando un homogeneizador. Después de añadir adicionalmente agua destilada a la misma, la mezcla se agitó para obtener un agente de recubrimiento con un contenido en sólidos del 10% en peso. En un dispositivo de recubrimiento de película, se cargaron 200 g de comprimidos de disgregación oral producidos en el ejemplo de referencia 1 y el agente de recubrimiento se pulverizó sobre los mismos para preparar comprimidos recubiertos de disgregación oral de 133,9 mg (cobertura, 3% en peso), cada uno de los cuales compuesto por un comprimido de 130 mg y un recubrimiento de 3,9 mg.

35 (Ejemplo comparativo 16)

40 El comprimido de disgregación oral del ejemplo de referencia 1 se recubrió con un agente de recubrimiento preparado utilizando talco, que es un compuesto inorgánico no expandible, en lugar de una arcilla expansiva. A agua destilada, se añadieron 70 partes de lactosa y 30 partes de talco (Victory Light SK-C; Shokozan Mining Co., Ltd.) y la mezcla resultante se agitó utilizando un homogeneizador, seguido de filtración a través de un tamiz de 150 µm, para preparar un agente de recubrimiento con un peso de contenido en sólidos del 4,5%. Se llevó a cabo el recubrimiento (cobertura, 3% en peso) mediante la misma operación que en el ejemplo 1 para obtener un comprimido recubierto de disgregación oral de 134,4 mg compuesto por un comprimido de 130 mg y un recubrimiento de 4,4 mg.

45 (Ejemplo comparativo 17)

50 El comprimido de disgregación oral del ejemplo de referencia 1 se recubrió con el agente de recubrimiento dado a conocer en el documento de patente 3. A agua destilada, se añadieron 50 partes de trehalosa y 50 partes de talco, y la mezcla resultante se agitó utilizando un homogeneizador, seguido por filtración a través un tamiz de 150 µm, para preparar un agente de recubrimiento con un peso de contenido en sólidos del 5%. El recubrimiento (cobertura, 3% en peso) se llevó a cabo mediante la misma operación que en el ejemplo 1 para obtener comprimidos recubiertos de disgregación oral de 134,4 mg compuestos por un comprimido de 130 mg y un recubrimiento de 4,4 mg.

55 La tabla 5 muestra los comportamientos y las composiciones de recubrimiento de los comprimidos recubiertos de disgregación oral obtenidos en los ejemplos comparativos 16 y 17.

[Tabla 5]

		Ejemplo comparativo		
		16	17	
Comportamiento	Propiedades de barrera de la humedad	x	x	
	Tiempo de disgregación (segundos)	Recubrimiento	6	5
		Comprimido completo	21	18
	Grietas del recubrimiento en condiciones humidificadas	Sí	Sí	

ES 2 713 160 T3

			Ejemplo comparativo	
			16	17
Composición	Compuesto inorgánico no expandible	Talco	30	50
	Lactosa	Lactosa	70	
	Sacárido	Trehalosa		50
	Peso del recubrimiento (cobertura, X%)		3	3
	Arcilla expansiva: Lactosa = 1 : X		-	-
	Arcilla expansiva: Sacárido = 1 : X		-	-

(Medición de la dureza del comprimido)

5 Los comprimidos de disgregación oral obtenidos en el ejemplo de referencia 1 (comprimido núcleo) y los comprimidos recubiertos de disgregación oral obtenidos en el ejemplo 1 (cobertura, 6% en peso) y en el ejemplo comparativo 15 (cobertura, 3% en peso) se sometieron a la medición de la dureza del comprimido inmediatamente después de la producción, y la dureza del comprimido después de almacenamiento a 40°C al 75% de HR durante 5 días, utilizando un medidor de dureza (Portable Checker PC-30; Okada Seiko Co., Ltd.) (tabla 6).

10 [Tabla 6]

Efecto para suprimir la disminución en la dureza del comprimido			
	Ejemplo de referencia 1	Ejemplo 1 (cobertura, 6%)	Ejemplo comparativo 15
Dureza del comprimido (inmediatamente después de la producción)	45	42	53
Dureza del comprimido (después de almacenamiento a 40°C al 75% de HR durante 5 días)	6	31	13

(Medición del grado de friabilidad)

15 Los comprimidos de disgregación oral obtenidos en el ejemplo de referencia 1 (comprimido núcleo) y los comprimidos recubiertos de disgregación oral obtenidos en el ejemplo 1 (cobertura, 6% en peso) se sometieron a la medición del grado de friabilidad inmediatamente después de la producción y del grado de friabilidad después del almacenamiento a 40°C al 75% de HR durante 5 días, según el procedimiento de ensayo para el grado de friabilidad descrito en la página F-131 de la Farmacopea japonesa, 15ª Edición, General Notices (tabla 7).

20 [Tabla 7]

Efecto para mejorar la resistencia a la frialdad		
	Ejemplo de referencia 1	Ejemplo 1
Grado de friabilidad (inmediatamente después de la producción)	0,15%	0,04%
Grado de friabilidad (después de almacenamiento a 40°C al 75% de HR durante 5 días)	0,80%	0,05%

(Medición del coeficiente de permeabilidad al oxígeno)

25 Los coeficientes de permeabilidad al oxígeno de los recubrimientos formados con los agentes de recubrimiento del ejemplo 1 y de los ejemplos comparativos 15 y 17 se muestran en la tabla 8.

[Tabla 8]

Medición del coeficiente de permeabilidad al oxígeno	
	Unidad: cm ³ ·mm/cm ² ·24 h·atm
Ejemplo 1	4,0 x 10 ⁻⁵
Ejemplo comparativo 15	65,7
Ejemplo comparativo 17	No medible debido a la permeación en exceso

Como resultado, se encontró que el ejemplo 1 tenía propiedades de barrera de gases frente a oxígeno en comparación con los ejemplos comparativos 15 y 17.

(Ejemplo 16)

5 El agente de recubrimiento del ejemplo 1 se pulverizó repetidamente y se secó sobre una preparación de película de olopatadina (2,5 mg de película de clorhidrato de olopatadina "Maruho"; Kyukyu Pharmaceutical Co., Ltd.) para formar un recubrimiento (grosor, 24 μm) en ambas caras.

10 (Ejemplo 17)

El agente de recubrimiento del ejemplo 1 se pulverizó repetidamente y se secó sobre una preparación de película de loratadina (película OD de loratadina "KN"; Kobayashi Kako Co., Ltd.) para formar un recubrimiento (grosor, 24 μm) en ambas caras. El tiempo de disgregación de esta preparación de película recubierta fue de 22 segundos y el tiempo de disgregación de la parte de recubrimiento fue de 5 segundos.

15

(Evaluación de las propiedades de barrera de la humedad del recubrimiento utilizando preparaciones de película)

20 La preparación de película de olopatadina no recubierta (A), la preparación de película de loratadina (C), el ejemplo 16 (B) y el ejemplo 17 (D) se almacenaron a 40°C a una humedad relativa del 75%, y se observaron los cambios en la apariencia externa. La figura 3 muestra fotografías para la comparación de su apariencia externa, las cuales se tomaron antes del almacenamiento y después del almacenamiento durante 1 día.

25 Como resultado, A y C mostraron cambios en la forma y capacidad de adherencia en las preparaciones de película debido a la absorción de humedad, mientras que B y D no mostraron ningún cambio en su apariencia externa y se pudieron manipular fácilmente.

30 Tal como se muestra en las tablas 1 a 5, se encontró que los recubrimientos formados con los agentes de recubrimiento para una preparación sólida, según los ejemplos 1 a 13, cada uno de los cuales contiene lactosa y una arcilla expansiva, pero que no contiene un polímero soluble en agua, en el que el peso de la arcilla expansiva es del 20% al 50% con respecto al peso del contenido en sólidos, tenían mejores propiedades de disgregación rápida en comparación con los recubrimientos formados con las formulaciones de los ejemplos comparativos 1 a 14 y los ejemplos comparativos 16 y 17, y se encontró que no se generaban grietas en el recubrimiento, ni siquiera en casos en los que se almacenan en condiciones humidificadas a 40°C al 75% de HR. Tal como se muestra en la tabla 6, se encontró que estos recubrimientos eran capaces de suprimir notablemente la disminución en la dureza del comprimido de comprimidos de disgregación oral debido a la absorción de humedad. Tal como se muestra en la tabla 7, se encontró que estos recubrimientos eran capaces de aumentar notablemente la resistencia a la friabilidad. Tal como se muestra en la figura 1, se encontró que estos recubrimientos tenían propiedades de barrera de gases destacables y eran capaces de mantener suficiente estabilidad durante la manipulación de los preparados sólidos que son inestables en presencia de agua. Tal como se muestra en la figura 3, se encontró que estos recubrimientos eran capaces de suprimir la capacidad de adherencia y los cambios de forma en preparaciones de película debido a la absorción de humedad, y de asegurar la facilidad de manipulación. Y, tal como se muestra en la tabla 8, dado que un recubrimiento formado con el agente de recubrimiento de la presente invención tiene propiedades de barrera de oxígeno destacables, se sugirió que el agente de recubrimiento era también útil para preparaciones sólidas que son inestables, no sólo en presencia de agua, sino también en presencia de oxígeno.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

50 El agente de recubrimiento para una preparación sólida de la presente invención y los recubrimientos y preparaciones sólidas recubiertas formados con el mismo, pueden mejorar la facilidad de manipulación de preparaciones sólidas que son inestables en presencia de agua, y permitir envases de una sola dosis de comprimidos de disgregación oral a los que envases de una sola dosis no habían sido aplicables. De este modo, en particular, se pueden potenciar los efectos terapéuticos de preparaciones farmacéuticas mediante la mejora de la complacencia de los pacientes con el fármaco.

55

REIVINDICACIONES

- 5 1. Agente de recubrimiento para una preparación sólida, comprendiendo dicho agente de recubrimiento lactosa y una arcilla expansiva, pero que no comprende un polímero soluble en agua, en el que el peso de dicha arcilla expansiva es del 20% al 50%, con respecto al peso del contenido en sólidos.
- 10 2. Agente de recubrimiento, según la reivindicación 1, en el que dicha arcilla expansiva es bentonita o silicato de aluminio y magnesio.
- 10 3. Agente de recubrimiento, según la reivindicación 1 o 2, que comprende un sacárido seleccionado del grupo que comprende sacarosa, trehalosa, sorbitol, xilitol, maltitol, maltosa, lactitol, fructosa y glucosa.
- 15 4. Agente de recubrimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el peso de dicha lactosa es del 10% al 70%, con respecto al peso del contenido en sólidos.
- 15 5. Agente de recubrimiento, según la reivindicación 3, en el que el peso total de dicha lactosa y dicho sacárido es del 30% al 80%, con respecto al peso del contenido en sólidos.
- 20 6. Agente de recubrimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que el peso de dicha arcilla expansiva : el peso de dicha lactosa = 1:0,5 a 1:4 y el peso de dicha arcilla expansiva : el peso de dicho sacárido = 1:0,2 a 1:4.
- 25 7. Recubrimiento formado con el agente de recubrimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 25 8. Recubrimiento, según la reivindicación 7, cuya disgregación tiene lugar en la cavidad oral en menos de 18 segundos.
- 30 9. Preparación sólida recubierta, que comprende una preparación sólida, cuya superficie está recubierta con el recubrimiento, según la reivindicación 7 u 8.
- 30 10. Preparación sólida recubierta, según la reivindicación 9, en la que el peso de dicho recubrimiento es del 2% al 10%, con respecto al peso de dicha preparación sólida.
- 35 11. Preparación sólida recubierta, según la reivindicación 9 o 10, que es un comprimido recubierto de disgregación oral.

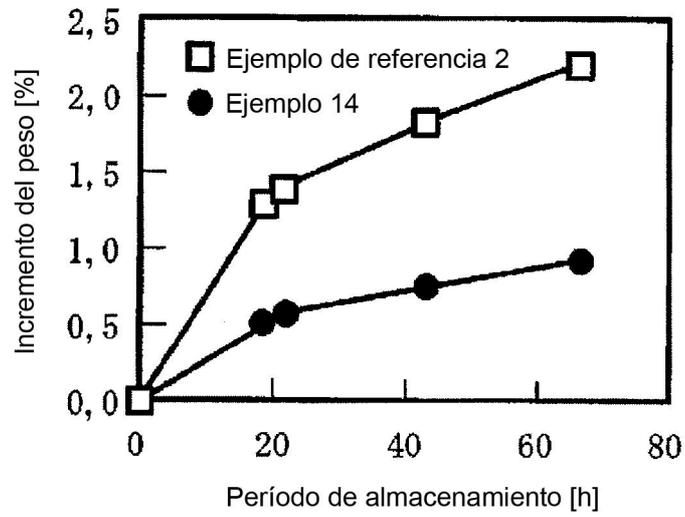


Fig.1

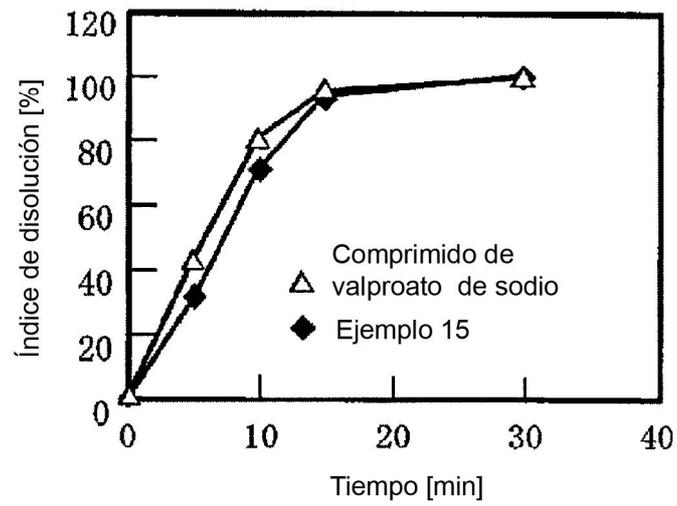


Fig.2

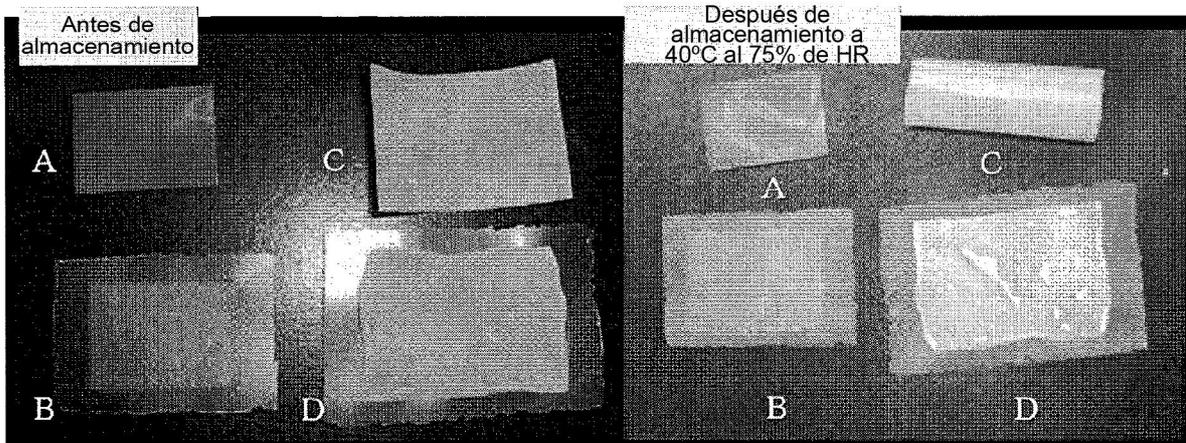


Fig.3