(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 715 382**

(51) Int. CI.:

A61K 9/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.06.2014 PCT/JP2014/065740**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2014 WO14203819**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2014 E 14813986 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2019 EP 3011973**

(54) Título: **Agente de recubrimiento que contiene hidroxialquilcelulosa**

(30) Prioridad:

17.06.2013 JP 2013126671

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.06.2019

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

UMEZAWA TADASHI;
SHIMOTORI TAKESHI y
TSUE SHINICHIRO

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

Agente de recubrimiento que contiene hidroxialquilcelulosa

[Campo técnico]

La presente invención se refiere a un agente de recubrimiento que contiene una hidroxialquilcelulosa. Más específicamente, la presente invención se refiere a un agente de recubrimiento adecuado para obtener una película de recubrimiento de formulaciones sólidas para medicina, productos químicos para agricultura o alimentos.

Se reivindica la prioridad sobre la solicitud de patente japonesa n.º 2013-126671, presentada el 17 de junio de 2013.

[Antecedentes de la técnica]

Las hidroxipropilcelulosas son polímeros no iónicos en los que un grupo hidroxilo en una unidad de glucosa ($C_6H_{10}O_5$) que sirve como unidad estructural de celulosa se eterifica con un grupo hidroxipropilo. Con respecto a las hidroxipropilcelulosas, se conocen aquellas en las que la cantidad de grupos hidroxipropilo es del 53,4 al 77,5 % en masa, aquellas en las que la cantidad de grupos hidroxipropoxilo es del 40 al 50 % en masa y aquellas en las que la cantidad de grupos hidroxipropoxilo es del 5 al 16 % en masa. En general, las hidroxipropilcelulosas en las que la cantidad de grupos hidroxipropilo es del 5 al 16 % en masa se denominan hidroxipropilcelulosas de baja sustitución (véase el Documento de patente 1 o similar).

Se sabe que una hidroxialquilcelulosa se usa como una película de recubrimiento de formulaciones sólidas. Sin embargo, esta película de recubrimiento de hidroxialquilcelulosa puede provocar la agregación que se denomina bloqueo.

Por tanto, el Documento de patente 2 ha propuesto una hidroxipropilcelulosa que tiene un número medio de sustitución molar de 2 a 3, en la que la proporción entre los productos no sustituidos y los productos altamente sustituidos que tienen un número molar de sustitución del grupo hidroxipropilo de 4 o superior es baja, con lo que se puede conseguir el antibloqueo en el ambiente de 25 °C y 75 % de HR.

Además, en el Documento de patente 3, se ha propuesto una composición de recubrimiento que contiene una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, talco, propilenglicol y polietilenglicol, con la que se ha mostrado que se puede proporcionar un comprimido sin la propiedad de adhesión.

Además, el Documento de patente 4 desvela que el uso de un agente de recubrimiento que contiene una hidroxialquilcelulosa en la que una cantidad de un grupo hidroxialquilo está dentro de un intervalo del 40 % al 50 % en masa hace posible proporcionar un comprimido en el que se evita la aparición de bloqueo debido a la pegajosidad incluso en ambientes severos de alta temperatura y alta humedad, tales como a aproximadamente 50 ºC y 90 % de HR.

[Lista de citas]

[Documentos de patente]

[Documento de patente 1] Solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública n.º 2001-31701
[Documento de patente 2] Solicitud de patente japonesa no examinada, primera publicación n.º Hei 9-202801
[Documento de patente 3] Solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública n.º 2007-1873 [Documento de patente 4] WO 2011-027728
[Documento de patente 5] Solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública n.º 2002-207030.

El documento US 2006/0177509 A1 desvela una composición de liberación controlada que muestra la liberación de un inhibidor de la bomba de protones controlada en dos o más etapas a diferentes velocidades de liberación. La composición contiene una parte A controlada por liberación capaz de controlar la liberación a una velocidad predeterminada y una parte B controlada por liberación capaz de controlar la liberación a una velocidad predeterminada más baja que la velocidad de la parte A.

El documento US 4258179 A desvela un agente de recubrimiento para medicamentos sólidos que contienen una sustancia similar a un hidrogel de una hidroxipropilcelulosa insoluble en agua que tiene del 5 al 16 % en peso de un grupo hidroxipropoxi o el polvo seco de la misma.

El documento EP 1967183 A1 desvela un preparado sólido de liberación controlada que contiene (1) un antiácido; (2) una parte de liberación inmediata que contiene un compuesto inestable al ácido y una sustancia básica; y (3) una parte de liberación sostenida que contiene un compuesto inestable al ácido y un material independiente del pH en combinación.

El documento EP 1588708 A1 desvela un método de producción de un preparado recubierto con clorhidrato de pioglitazona, útil como agente terapéutico para la diabetes y similares.

El documento US 2012/0157674 A1 desvela un agente de recubrimiento que contiene una hidroxialquilcelulosa en la que un contenido de grupos hidroxialquilo dentro de la hidroxialquilcelulosa está en un intervalo del 40 al 50 % en masa, y un preparado sólido recubierto con el agente de recubrimiento.

[Sumario de la Invención]

[Problema técnico]

La presente invención tiene el objetivo de proporcionar un comprimido recubierto que tenga una alta dureza casi sin pérdida debido a la fricción y que tenga un tiempo de disgregación prolongado.

[Solución al problema]

La invención se expone en la reivindicación 1.

La presente divulgación también incluye los siguientes aspectos (1) a (6), que no corresponden a la invención:

(1) Un agente de recubrimiento que contiene del 1 % al 7 % en masa, con respecto a la masa total del agente de recubrimiento, de una hidroxialquilcelulosa que tiene grupos hidroxialquilo en una cantidad del 50 % al 60 % en masa, con respecto a la masa total de la hidroxialquilcelulosa.
(2) El agente de recubrimiento de acuerdo con el aspecto (1) anterior, que se usa para recubrir un comprimido.
(3) El agente de recubrimiento de acuerdo con el aspecto (1) o (2) anterior, en el que la hidroxialquilcelulosa tiene una viscosidad de 3,0 a 5,9 mPa•s, cuando la hidroxialquilcelulosa se prepara para ser del 2 % en masa de una solución acuosa a 20 ºC.
(4) El agente de recubrimiento de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos (1) a (3) anteriores, en el que el grupo hidroxialquilo es un grupo hidroxipropilo.
(5) Una formulación sólida que contiene un recubrimiento formado con el agente de recubrimiento descrito en uno cualquiera de los aspectos (1) a (4) anteriores.
(6) La formulación sólida de acuerdo con el aspecto (5) anterior, en la que la proporción de recubrimiento es del 2 % al 6 % en masa.

[Efectos ventajosos de la invención]

Es posible obtener una formulación sólida que tenga una alta dureza casi sin pérdida debido a la fricción y que tenga un largo tiempo de disgregación mediante la pulverización del agente de recubrimiento de acuerdo con la presente divulgación sobre un comprimido sin recubrir y el secado del comprimido recubierto.

[Breve descripción de los dibujos]

La FIG. 1 es un dibujo que muestra un comprimido recubierto preparado en el Ejemplo 1.
La FIG. 2 es un dibujo que muestra una superficie detallada del comprimido recubierto preparado en el Ejemplo 1.
La FIG. 3 es un dibujo que muestra un comprimido recubierto preparado en el Ejemplo comparativo 2.
La FIG. 4 es un dibujo que muestra una superficie detallada del comprimido recubierto preparado en el Ejemplo comparativo 2.

[Descripción de las realizaciones]

Un agente de recubrimiento de la presente divulgación contiene una hidroxialquilcelulosa.

La hidroxialquilcelulosa se puede obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar hidróxido de sodio con celulosa que sirve como materia prima para producir una celulosa alcalina, y después dejando que se produzca una reacción de sustitución entre la celulosa alcalina y un óxido de alquileno.

La hidroxipropilcelulosa se puede obtener mediante la reacción de sustitución usando óxido de propileno.

Algunos o todos los grupos -OH en la unidad del anillo de glucosa de la celulosa se sustituyen con grupos $-O-(RO)_m-H$ mediante la reacción de sustitución. En la fórmula, R representa un grupo hidrocarburo divalente. R es preferentemente $-CH_2-CH(CH_3)$ o $-CH_2-CH_2$, y más preferentemente $-CH_2-CH(CH_3)$. m es un número natural de 1 o superior.

Después de la reacción de sustitución, el hidróxido de sodio se puede neutralizar mediante la adición de un ácido tal como ácido acético o ácido clorhídrico a la solución de reacción, seguida de la purificación.

La hidroxipropilcelulosa incluida en el agente de recubrimiento de acuerdo con la presente invención tiene un grupo hidroxipropilo en una cantidad superior al del 50 % al 60 % en masa, preferentemente, en una cantidad del 51 % al 58 % en masa. Cuando la cantidad del grupo hidroxipropilo está dentro del intervalo, la pegajosidad de la película de recubrimiento se reduce, se limita la aparición de falta de dureza de la película de recubrimiento y se limita la aparición de bloqueo. Cabe señalar que la cantidad de grupo hidroxipropilo se puede determinar de acuerdo con el método descrito en USP24 (Farmacopea de Estados Unidos) o el método descrito en el Documento de patente 5.

La cantidad de hidroxipropilcelulosa, relativa a la masa total del agente de recubrimiento de acuerdo con la presente invención, es del 3 % al 6 % en masa. Con este intervalo, se puede obtener una formulación sólida particularmente adecuada para un comprimido de disgregación oral en términos de dureza y tiempo de disgregación.

La hidroxipropilcelulosa usada en la presente invención presenta una viscosidad, cuando la hidroxipropilcelulosa se prepara para ser del 2 % en masa de una solución acuosa a 20 ºC, de 3,0 mPa•s a 5,9 mPa•s, y más preferentemente de 4,7 mPa•s a 5,9 mPa•s. La viscosidad es un índice que indica el grado de polimerización de la hidroxipropilcelulosa. Con esta viscosidad, se mejora la trabajabilidad en la obtención de comprimidos.

El agente de recubrimiento se puede obtener disolviendo o dispersando la hidroxipropilcelulosa mencionada anteriormente en un disolvente.

El agua, o un disolvente orgánico, tal como acetona, etanol o alcohol isopropílico, se usan en general como disolvente, y preferentemente, se usa el agua en vista de su seguridad ambiental, seguridad del disolvente residual o similares.

Es preferible que una cantidad del disolvente, con respecto a la masa total del agente de recubrimiento de acuerdo con la presente invención, sea del 80 % al 98 % en masa, más preferentemente, del aproximadamente 85 % al 97 % en masa e, incluso más preferentemente, del 90 % al 97 % en masa.

En el agente de recubrimiento, se puede incorporar un agente de composición conocido normalmente usado como agente de recubrimiento para comprimidos, además de la hidroxipropilcelulosa anteriormente mencionada. Los ejemplos del mismo incluyen polvos tales como talco, óxido de titanio, amarillo de óxido férrico, sesquióxido de hierro, pigmentos legales, ácido silícico anhidro ligero y dióxido de silicio hidratado; lubricantes (plastificantes), tales como polietilenglicol, polipropilenglicol, citrato de trietilo, mono-, di- o triacetato de glicerol, 1,2-propilenglicol, aceite de ricino, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, polietilenglicoléter, fosfolípido y lecitina; promotores de la adhesión tales como sacarosa, polivinilpirrolidona, dextrosa, sorbitol, manitol, sacarosa, polivinilpirrolidona, lactosa, almidón, glicolato sódico de almidón, etilcelulosa y maltodextrinas; y agentes formadores de película tales como ftalato acetato de celulosa, celulosa microcristalina, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginatos, goma arábiga, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y metilcelulosa.

Entre estos, preferentemente, se formulan los lubricantes (plastificantes). Es preferible que la cantidad de un lubricante, con respecto a la masa de la hidroxialquilcelulosa, sea aproximadamente no inferior al 5 % en masa y no superior al 15 % en masa, y, más preferentemente, no inferior al 7% en masa y no superior al 12 % en masa. En el caso de que la cantidad de lubricante esté dentro del intervalo anterior, se puede obtener una formulación sólida que tenga un tiempo de disgregación y una dureza particularmente adecuados para un comprimido de disgregación oral.

Los comprimidos comunes que se recubren con el agente de recubrimiento se preparan mediante el método de producción habitual. Por ejemplo, se puede obtener un comprimido sin recubrir que tenga un tamaño adecuado mezclando y amasando fármacos y excipientes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes o similares con una pequeña cantidad de agua, disolventes orgánicos o similares, seguido de las etapas de granulación, secado, control del tamaño de partícula y formación del comprimido.

La cantidad de agente de recubrimiento usada para recubrir un comprimido sin recubrir (proporción de recubrimiento) es del 4 % al 5 % en masa. La proporción de recubrimiento se determina de acuerdo con la siguiente fórmula. Con esta proporción de recubrimiento, se puede obtener un comprimido que tenga una alta dureza y un tiempo de disgregación particularmente adecuados para un comprimido de disgregación oral.

$$\text{Proporción de recubrimiento (\% en masa)} = \frac{\text{Masa del preparado sólido tras el recubrimiento - Masa del comprimido sin recubrir}}{\text{Masa del comprimido sin recubrir} + \text{Masa de contenido sólido del agente de recubrimiento usada para el recubrimiento}} \times 100$$

El espesor de una película de recubrimiento seca es de 45 µm a 65 µm.

El recubrimiento puede llevarse a cabo normalmente usando una bandeja de recubrimiento de azúcar o una máquina de recubrimiento poroso, normalmente, a temperatura ambiente, o mientras se calienta a de 20 ºC a 200 °C en algunos casos. En la presente invención, es preferible que el recubrimiento se realice mediante un proceso de

pulverización. Es preferible que el recubrimiento por pulverización se realice suministrando aire a entre 50 ºC y 70 ºC. Es preferible que el caudal de aire durante el recubrimiento por pulverización sea de 0,4 m^3/min a 0,6 m^3/min. Es preferible que una presión estática (presión manométrica) durante el recubrimiento de pulverización sea de -5 Pa a -15 Pa. Es preferible que la presión de pulverización (presión manométrica) durante el recubrimiento de pulverización sea de 0,5 MPa a 1,5 MPa. Es preferible que la cantidad de carga del comprimido durante el recubrimiento por pulverización sea de 0,31 g/cm^3 a 0,54 g/cm^3 (cantidad de salmuera). Es preferible que un caudal de líquido durante el recubrimiento por pulverización sea de 3 ml/min a 5 ml/min. Es preferible que la cantidad de líquido de pulverización durante el recubrimiento por pulverización sea de 300 g a 560 g (cuyo contenido de sólidos sea del 3 % al 8 % en masa).

La forma de la formulación sólida que se debe obtener es comprimidos recubiertos. Por otra parte, la formulación sólida obtenida de acuerdo con la presente invención se puede preparar en un comprimido recubierto de azúcar o similar. Además, si se requiere brillo, se puede realizar un recubrimiento céreo con cera de carnauba o similares de acuerdo con los métodos convencionales.

[Ejemplos]

A continuación, la presente invención se describe con más detalle, basándose en una serie de ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está limitada de manera alguna por estos ejemplos.

Ejemplo 1

Preparación del comprimido sin recubrir

Se mezclaron 70 partes en masa de lactosa para compresión directa, 30 partes en masa de almidón de maíz y 0,5 partes en masa de estearato de magnesio, y luego se comprimieron a una presión de compresión de 10 kN en un tamaño del comprimido de 8 mmϕ - comprimido R (200 mg/T) usando una máquina de comprimidos fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD. (VELA5) para obtener un comprimido sin recubrir.

Producción de hidroxipropilcelulosa (A)

Se colocaron 176 g de pasta molida en un reactor equipado con un agitador, y después se añadieron 68,2 g de una solución acuosa de NaOH al 20 % a la misma, seguido de la adición de 602 g de tolueno. Se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos y se ajustó la temperatura en el interior del reactor a 30 °C. Se realizó una reacción de mercerización durante 1 hora aplicando presión con nitrógeno mientras se agitaba el interior del reactor.

Después de liberar la presión, se añadió óxido de propileno a la mezcla resultante. La cantidad de óxido de propileno añadida, como una proporción molar con respecto a la pasta, fue de 4,92.

A continuación, la temperatura en el interior del reactor se aumentó hasta aproximadamente 80 °C. Se llevó a cabo una reacción de eterificación manteniendo la temperatura a 80 °C durante aproximadamente 1 hora mientras se agitaba la mezcla resultante. Después, la temperatura en el interior del reactor se redujo a 45 °C o menos. Después de 1 hora desde el comienzo del enfriamiento, la temperatura se elevó a 85 °C y se mantuvo a 85 °C durante 1,5 horas. Después, la temperatura en el interior del reactor se redujo a 40 °C o menos.

El producto se enjuagó del reactor con agua hirviendo. El producto obtenido por lavado se colocó en un matraz y se eliminó el tolueno por destilación. Después de la destilación, se dejó reposar la solución resultante. Se precipitó un gel. Se decantó el sobrenadante.

Se vertió agua hirviendo sobre el gel, y el producto resultante se agitó durante 10 minutos y se dejó reposar de nuevo. Se precipitó un gel. Se decantó el sobrenadante. Se vertió agua hirviendo sobre el gel. Luego, se añadió ácido acético al 60 % cada diez minutos mientras se agitaba la mezcla a aproximadamente 85 ºC hasta que el pH alcanzó 4,9 o menos. La temperatura del producto resultante se ajustó después a 90 °C, y se añadió una cantidad predeterminada de modificador de la viscosidad al mismo mientras se agitaba la mezcla. La mezcla resultante se agitó durante 14 horas a 90 °C.

A continuación, se añadió una solución acuosa de NaOH al 20 % cada diez minutos mientras se agitaba la mezcla a aproximadamente 85 ºC hasta que el pH alcanzó 7,5. La solución resultante se dejó reposar a continuación. Se precipitó un gel. Se decantó el sobrenadante. Se vertió agua hirviendo sobre el gel. El producto resultante se agitó durante 10 minutos y después se dejó reposar de nuevo. Se precipitó un gel. Se decantó el sobrenadante.

Se recogió el gel del matraz y se vertió en una placa plana hecha de resina fluorada. El producto resultante se secó al vacío a 70 ºC, obteniéndose una hidroxipropilcelulosa (A) en la que la cantidad de un grupo hidroxipropilo era del 53,0 % en masa.

La viscosidad de una solución acuosa al 2 % de la hidroxialquilcelulosa obtenida (A) a 20 ºC fue de 4,88 mPa•s.

Cabe señalar que la viscosidad de la solución acuosa al 2 % se midió a 20 °C usando un viscosímetro digital/viscosímetro de tipo B (DV-II + Pro, fabricado por Brookfield Engineering Laboratories) a 60 rpm.

Preparación del comprimido recubierto

Se mezclaron 5 partes en masa de hidroxipropilcelulosa (A), 0,5 partes en masa de polietilenglicol (PEG 6000), 0,01 partes en masa de un agente colorante (amarillo n.º 5) y 94,49 partes en masa de agua destilada para preparar un líquido de pulverización.

Se pulverizó el líquido de pulverización sobre el comprimido sin recubrir mencionado anteriormente usando un aparato de recubrimiento (Hi-Coater LABO, tamaño de bandeja de tipo 20) fabricado por FREUND CORPORATION a una temperatura de suministro de aire de 60 ºC, a un caudal de aire de 0,5 m^3/min, a una presión estática de -10 Pa, a una presión de pulverización de 0,1 MPa, a una velocidad de rotación de la bandeja de 20 rpm, a una carga del comprimido de 300 g, a un caudal de líquido de 3 ml/min a 4 ml/min, y a una cantidad de líquido de pulverización de 300 g (siendo el contenido de sólidos de HPC de 15 g), obteniéndose un comprimido recubierto de acuerdo con la presente invención. El aspecto microscópico del comprimido recubierto de acuerdo con la presente invención se muestra en la Fig. 1 y la Fig. 2.

Se midieron la dureza, el espesor, la masa, el tiempo de disgregación y la friabilidad del comprimido sin recubrir y del comprimido recubierto de acuerdo con la presente invención, y el espesor de la película de recubrimiento para calcular la proporción de recubrimiento. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

La dureza del comprimido y el espesor del comprimido son valores medios de 10 comprimidos medidos usando un dispositivo de ensayo de la dureza de comprimidos portátil del tipo de celda de carga (fabricado por OKADA SEIKO CO., LTD., tipo PC-30).

La masa del comprimido es un valor medio de 10 comprimidos medido usando una escala electrónica.

La friabilidad es un valor medio de 30 comprimidos medido usando un dispositivo de ensayo de la friabilidad de comprimidos (fabricado por Toyama Sangyo Co., Ltd., Tipo TFT-1200) (25 rpm, 100 rotaciones).

El tiempo de disgregación es un valor medio de 6 comprimidos medido usando un dispositivo de ensayo de la disgregación (fabricado por Toyama Sangyo Co., Ltd., Tipo NT-2) con agua destilada a 37 ºC.

El espesor de la película de recubrimiento es un valor medio de 10 comprimidos calculado de acuerdo con la siguiente fórmula.

$$\text{Espesor de la película de recubrimiento} = \frac{\text{Espesor total del comprimido recubierto - Espesor del comprimido sin recubrir}}{2}$$

Ejemplo comparativo 1

Se obtuvo una hidroxipropilcelulosa (B), en la que la cantidad de un grupo hidroxipropilo era del 45,5 % en masa y en la que la viscosidad, cuando la hidroxipropilcelulosa (B) se preparó para que fuera del 2 % en masa de solución acuosa a 20 ºC, era de 4,08 mPa•s, de manera similar a la del Ejemplo 1, excepto que la cantidad adicional de óxido de propileno, como una proporción molar con respecto a la pasta, fue de 3,68.

Se preparó un comprimido recubierto de manera similar al del Ejemplo 1, excepto que se usó la hidroxipropilcelulosa (B) en lugar de la hidroxipropilcelulosa (A) usada en el Ejemplo 1. Se midieron la dureza, el espesor, la masa, el tiempo de disgregación, la friabilidad y el espesor de la película de recubrimiento del comprimido recubierto, y se calculó la proporción de recubrimiento de manera similar a la del Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo comparativo 2

Se obtuvo una hidroxipropilcelulosa (C), en la que una cantidad de un grupo hidroxipropilo era del 63,8 % en masa y en la que la viscosidad, cuando la hidroxipropilcelulosa (C) se preparó para que fuera de un 2 % en masa de solución acuosa a 20 ºC, era de 4,54 mPa•s, de manera similar a la del Ejemplo 1, excepto que una cantidad adicional de óxido de propileno, como una proporción molar con respecto a la pasta, fue de 7,35.

Se preparó un comprimido recubierto de manera similar al del Ejemplo 1, excepto que se usó la hidroxipropilcelulosa (C) en lugar de la hidroxipropilcelulosa (A) usada en el Ejemplo 1. El aspecto microscópico del comprimido recubierto se muestra en la Fig.3 y la Fig. 4. Se midieron la dureza, el espesor, la masa, el tiempo de disgregación, la friabilidad y el espesor de la película de recubrimiento del comprimido recubierto, y se calculó la proporción de recubrimiento. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

		Comprimido sin recubrir	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo 1	Ejemplo comparativo 2
Grupo PO	% en masa		45,5	53,0	63,8
Viscosidad	mPa•s		4,08	4,88	4,54
Espesor de la película de recubrimiento	µm		41,0	55,2	72,0
Proporción de recubrimiento	% en masa		3,77	4,56	4,23
Dureza del comprimido	kgf	8,95	8,85	9,18	8,87
Espesor del comprimido	mm	3,613	3,695	3,723	3,757
Masa del comprimido	g (50 comprimidos)	9,820	10,190	10,268	10,236
Tiempo de disgregación del comprimido	s	128	217	249	220
Friabilidad del comprimido	% en masa	0,20	0,00	0,00	0,00

Estos resultados indican un aumento del espesor de la película de recubrimiento y del espesor del comprimido con un aumento en la cantidad del grupo hidroxipropilo. Por el contrario, aunque la proporción de recubrimiento, la dureza del comprimido y el tiempo de disgregación del comprimido aumentaron con un aumento en la cantidad del grupo hidroxipropilo del Ejemplo comparativo 1 al Ejemplo 1, estos valores disminuyeron con un aumento de la cantidad del grupo hidroxipropilo del Ejemplo 1 al Ejemplo comparativo 2. Aunque la dureza del comprimido recubierto preparado en el Ejemplo 1 aumentó con respecto a la del comprimido sin recubrir, la de los comprimidos recubiertos preparados en los Ejemplos comparativos 1 y 2 no aumentó con respecto a la del comprimido sin recubrir. En vista de los resultados anteriores, se confirmó que el comprimido recubierto preparado en el Ejemplo 1 era excelente en términos de la dureza del comprimido y del tiempo de disgregación en comparación con los comprimidos recubiertos preparados en los Ejemplos comparativos 1 y 2.

Además, la superficie del comprimido recubierto preparado en el Ejemplo 1 era lisa como se muestra en la Fig. 1 y en la Figura 2. Por el contrario, la superficie del comprimido recubierto preparado en el Ejemplo comparativo 2 era rugosa, y la película de recubrimiento se retiró parcialmente, como se muestra en la Fig. 3 y la Fig. 4, y, por lo tanto, el comprimido recubierto carecía de uniformidad de los efectos biológicos debido a la potenciación de la disolución del fármaco desde la parte retirada y similares.

[Aplicabilidad industrial]

Se puede obtener una formulación sólida que tiene una alta dureza con supresión de la pérdida debida a la fricción y que tiene un largo tiempo de disgregación mediante la pulverización del agente de recubrimiento de acuerdo con la presente invención sobre un comprimido sin recubrir y el secado del comprimido recubierto.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación sólida que comprende: un comprimido sin recubrir y un recubrimiento sobre el comprimido sin recubrir, en la que el recubrimiento tiene un espesor de 45 µm a 65 µm y está formado con un agente de recubrimiento que comprende del 3 % al 6 % en masa, con respecto a la masa total del agente de recubrimiento, de una hidroxipropilcelulosa que tiene grupos hidroxipropilo en una cantidad de más del 50 % al 60 % en masa, con respecto a una masa total de la hidroxipropilcelulosa, en donde la hidroxipropilcelulosa tiene una viscosidad de 3,0 mPa•s a 5,9 mPa•s, cuando la hidroxipropilcelulosa se prepara para ser del 2 % en masa de una solución acuosa a 20 ºC; y una proporción de recubrimiento es del 4 % al 5 % en masa, siendo la proporción de recubrimiento determinada mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Proporción de recubrimiento (\% en masa)} = \frac{\text{Masa del preparado sólido tras el recubrimiento - Masa del comprimido sin recubrir}}{\text{Masa del comprimido sin recubrir} + \text{Masa de contenido sólido del agente de recubrimiento usada para el recubrimiento}} \times 100$$

FIG. 1

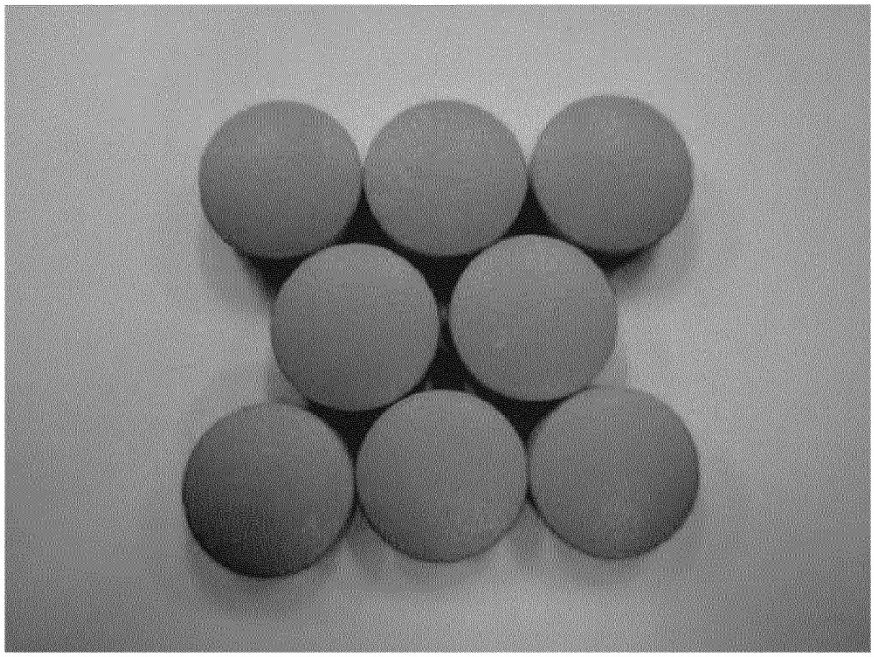

FIG. 2

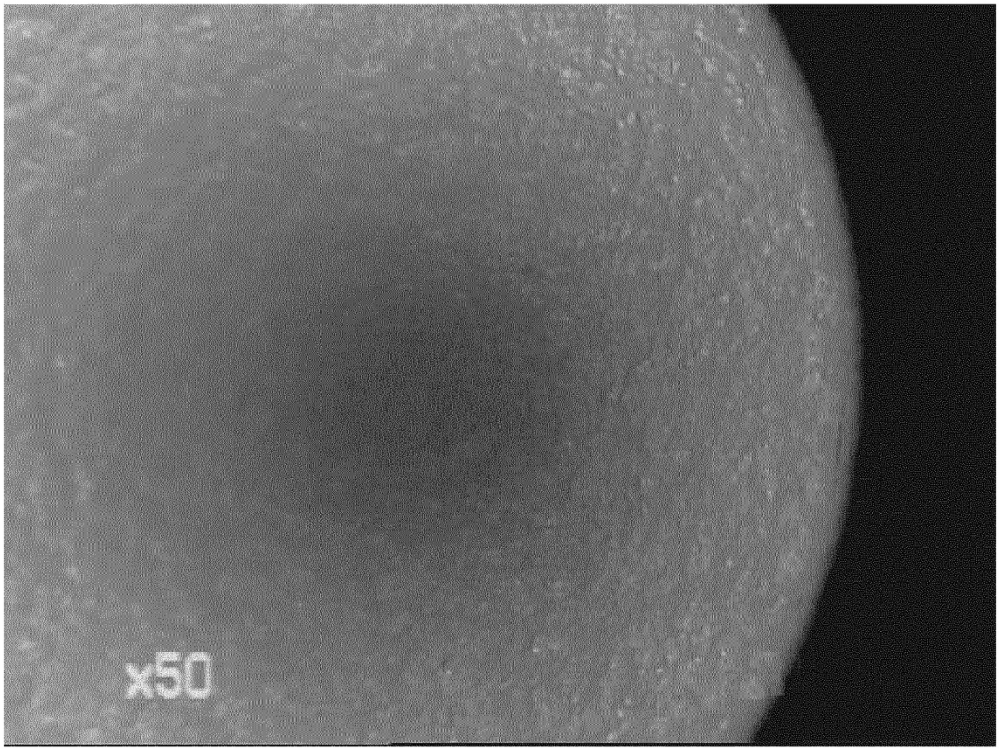

FIG. 3
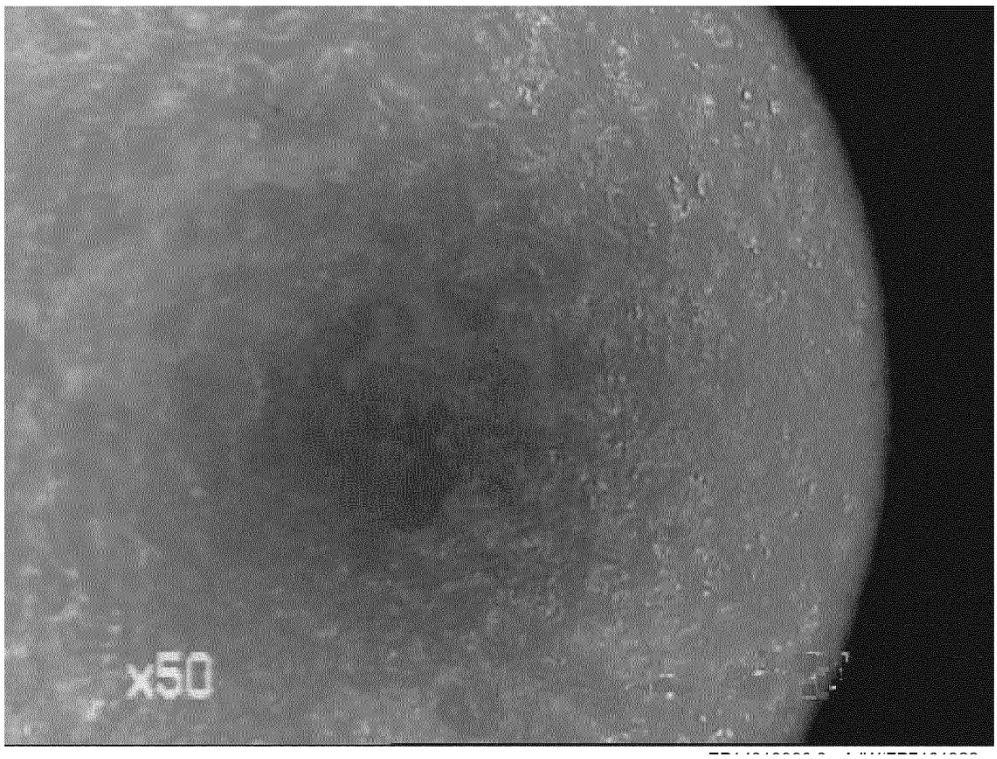
FIG. 4