

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 830**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/34** (2007.01)  
**A61K 9/32** (2006.01)  
**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 47/02** (2006.01)  
**A61K 47/04** (2006.01)  
**A61K 47/14** (2007.01)  
**A61K 9/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2011 PCT/JP2011/069692**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.03.2012 WO12029820**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2011 E 11821835 (3)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019 EP 2612681**

54 Título: **Agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica, formulación de película farmacéutica y preparación sólida farmacéutica recubierta**

30 Prioridad:

**31.08.2010 JP 2010194355**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.06.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FUJISAKI, YUKI;  
YOSHII, RYOJI y  
TAKAKI, SUGURU**

74 Agente/Representante:

**DURAN-CORRETJER, S.L.P**

ES 2 715 830 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**

Agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica, formulación de película farmacéutica y preparación sólida farmacéutica recubierta

5

**SECTOR DE LA TÉCNICA**

La presente invención se refiere a un agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica, una formulación de película farmacéutica y una preparación sólida farmacéutica recubierta.

10

**TÉCNICA ANTERIOR**

Varios productos farmacéuticos no son estables contra el oxígeno y el vapor de agua; por lo tanto, la mayoría de los productos farmacéuticos disponibles comercialmente, especialmente las preparaciones farmacéuticas sólidas, se envasan con un material de envasado tal como una lámina de PTP (prensa a través del envase) y se protegen del oxígeno y el vapor de agua.

15

Mientras tanto, en los centros médicos y farmacias de dispensación, para evitar que los pacientes se olviden de tomar sus medicamentos recetados y cometan errores en la dosis de los mismos, se practica ampliamente la utilización de un envase monodosis que se prepara extrayendo una pluralidad de productos farmacéuticos para tomar inmediatamente desde los respectivos envases de lámina de PTP o similares y dar a conocer los productos farmacéuticos todos juntos en una sola bolsa. Además, en los países occidentales, los pacientes a menudo sacan sus productos farmacéuticos de los respectivos envases de láminas de PTP o similares y los colocan en cajas de pastillas separadas o similares para su almacenamiento; por lo tanto, ha habido una demanda de un procedimiento para mejorar la propiedad de barrera frente a vapor de agua y la propiedad de barrera frente a oxígeno, es decir, propiedades de barrera frente a los gases, de una preparación sólida farmacéutica por sí misma.

20

25

Como procedimiento para mejorar las propiedades de barrera frente a los gases de una preparación sólida farmacéutica por sí misma, se han puesto en práctica procedimientos para recubrir con azúcar una preparación sólida farmacéutica y procedimientos para recubrir con película con una sustancia polimérica. Por ejemplo, se ha desarrollado un agente de recubrimiento de película en el que el ácido esteárico se mezcla con el copolímero E de metacrilato de aminoalquilo (Eudragit EPO (marca registrada); Degussa Co.) (documento de patente 1); una composición de resina obtenida por copolimerización de un alcohol polivinílico con un monómero de vinilo polimerizable (documento de patente 2); un agente de recubrimiento obtenido mediante la adición de talco y un surfactante a un alcohol polivinílico (documento de patente 3); y un agente de recubrimiento con película en el que la bentonita se dispersa uniformemente en forma de una cierta estructura en PVA (documento de patente 4).

30

35

Además, las necesidades de un recubrimiento de película de barrera frente a los gases contra aquellas sustancias distintas del oxígeno y el vapor de agua incluyen la necesidad de evitar la propagación de medicamentos volátiles (subliminales) o sus productos de descomposición. Cuando estas sustancias se propagan, pueden generar un mal olor y/o causar problemas de, por ejemplo, cambio de color de otros medicamentos cuando se combinan en una formulación de dosis única. Por ejemplo, en las preparaciones de olmesartán medoxomilo que son antagonistas del receptor de angiotensina II, se sabe que el grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il) metilo liberado de olmesartán medoxomilo se hidroliza en diacetilo para producir un olor originado por el diacetilo. Además, también se sabe que las preparaciones de olmesartán medoxomilo inducen el cambio de color en una preparación de clorhidrato de metformina cuando se colocan en un envase de dosis única con una preparación de clorhidrato de metformina y se almacenan en condiciones de alta temperatura y alta humedad. Este cambio de color está causado por una reacción entre el diacetilo originado de olmesartán medoxomilo y el grupo guanidino del clorhidrato de metformina.

40

45

Como un procedimiento que mejora dichos problemas de cambio de olor y color, se ha informado de un envase farmacéutico que comprende un agente de secado de quimisorción (documento de patente 5), un recubrimiento de película que comprende carboximetilcelulosa (documento de patente 6) y un recubrimiento que comprende un copolímero de alcohol polivinílico (documento de patente 7).

50

55

**DOCUMENTOS DE LA TÉCNICA ANTERIOR****DOCUMENTOS DE PATENTE**

[Documento de patente 1] Solicitud de patente PCT traducida del japonés abierta a inspección pública No. 2004-518750

60

[Documento de patente 2] WO 2005/019286

[Documento de patente 3] JP 2006-188490 A

[Documento de patente 4] WO 2010/074223

[Documento de patente 5] WO 2008/041663

[Documento de patente 6] WO 2006/123765

65

[Documento de patente 7] WO 2007/145191

[Documento de patente 8] WO 2004/037226

## CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

## PROBLEMAS QUE HA DE RESOLVER LA INVENCION

5 Sin embargo, no solo se requiere mucho tiempo para recubrir con azúcar una preparación sólida farmacéutica con el fin de lograr propiedades de barrera frente a los gases, sino que también dicha capa de azúcar tiene un gran espesor y, por lo tanto, amplía la propia preparación sólida farmacéutica, de modo que puede imponer una carga para los pacientes por tomar una preparación sólida farmacéutica tan grande y también puede extender el tiempo requerido para que se exprese el efecto del fármaco.

10 Además, entre esos procedimientos convencionales de recubrimiento con película de una preparación sólida farmacéutica con una sustancia polimérica, solo el agente de recubrimiento con película del documento de patente 4 puede lograr excelentes propiedades de barrera frente a los gases que son equivalentes a una lámina de PTP (permeabilidad al vapor de agua: menos de  $1,0 \times 10^{-4}$  g·mm/cm<sup>2</sup>·24 h·atm, coeficiente de permeabilidad al oxígeno: menos de  $1,0 \times 10^{-4}$  cm<sup>3</sup>·mm/cm<sup>2</sup>·24 h·atm) y las propiedades de barrera frente a los gases que se obtienen por otros procedimientos no son comparables a las de una lámina de PTP.

15 Además, con respecto al agente de recubrimiento de película del documento de patente 4, dado que la fuerza de disgregación de la propia película resultante es débil, se ha señalado no solo que puede ocurrir que un retraso en la disgregación afecte al efecto del fármaco cuando las propiedades de disgregación de una preparación sólida farmacéutica a recubrir no son suficientes, sino que también que la prueba de bioequivalencia asociada con el cambio de formulación puede ser más problemática.

20 El documento WO 2004/037226 A2 da a conocer un recubrimiento exterior para un agente farmacéutico que comprende el 0-50% de plastificante en forma de polietilenglicol, un agente de suspensión, del tipo bentonita o mg.al.silicaton y un agente de dispersión (surfactante), tal como ésteres de ácido graso sorbitán. La combinación del agente de suspensión y el agente dispersante se muestra que está en el intervalo del 0-30%. La composición farmacéutica recubierta del tipo de liberación con límite de tiempo contiene velafaxina que no se libera durante, como mínimo, dos horas después de la aplicación. La relación de masa de la combinación PEG: arcilla puede oscilar desde 50:1 hasta 1:30.

25 Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es dar a conocer un agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica, que imparte una preparación sólida farmacéutica no envasada con excelentes propiedades de barrera equivalentes a las de una lámina de PTP sin afectar a las propiedades de disgregación de la preparación sólida farmacéutica.

## MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

30 Los presentes inventores estudiaron de forma intensiva para lograr el objetivo descrito anteriormente y descubrieron que un agente de recubrimiento en el que una arcilla expansiva se dispersa uniformemente en un polietilenglicol es capaz de impartir una preparación sólida farmacéutica con propiedades de barrera frente a los gases equivalentes a las de una lámina de PTP y que una película formada por el agente de recubrimiento tiene excelentes propiedades de disgregación.

35 Es decir, la presente invención da a conocer un agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica que comprende un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 950 a 25.000 y una arcilla expansiva y un surfactante en una cantidad de 0,01 a 30 partes en masa con respecto a la cantidad total de PEG y arcilla expansiva, en el que la relación de masa del polietilenglicol y la arcilla expansiva es 2:8 a 6:4, la arcilla expansiva se encuentra en un estado expandido, la arcilla expansiva está dispersada de manera uniforme entre en contacto con la estructura laminada similar a una cinta en una película formada por el agente de recubrimiento, la relación de la arcilla expansiva en una película formada por el agente de recubrimiento no es inferior al 20%.

40 Mediante la utilización del agente de recubrimiento de película descrito anteriormente para formar una película delgada sobre la superficie de una preparación sólida farmacéutica para recubrir la preparación sólida farmacéutica con la capa de película, debido al efecto de la relación de masa del polietilenglicol y la arcilla expansiva y el efecto de la arcilla expansiva en estado expandido, la arcilla expansiva forma una estructura similar a un laberinto y muestra un efecto de evitar que la preparación sólida farmacéutica recubierta de esta manera entre en contacto con el vapor de agua y oxígeno (en lo sucesivo, referido como "efecto laberinto"). Por esto, incluso cuando la capa de película es delgada, la propia preparación sólida farmacéutica puede impartirse con excelentes propiedades de barrera frente a los gases que son equivalentes a las de una lámina de PTP, de modo que los pacientes pueden tomar la preparación sólida farmacéutica sin ningún problema.

45 Es preferente que la arcilla expansiva descrita anteriormente sea bentonita o silicato de magnesio y aluminio.

50 Mediante la utilización de bentonita o silicato de aluminio se puede lograr un efecto de laberinto superior.

Es preferente que el agente de recubrimiento descrito anteriormente contenga un agente surfactante de tipo derivado de alcohol de azúcar en una cantidad del 0,5 al 30%.

- 5 Es preferente que el surfactante de tipo derivado de alcohol de azúcar descrito anteriormente sea un éster de ácido graso de sorbitán.

10 Además, la presente invención da a conocer una formulación de película farmacéutica que está compuesta por el agente de recubrimiento descrito anteriormente y tiene una permeabilidad al vapor de agua de menos de  $1,0 \times 10^{-4}$  g·mm/cm<sup>2</sup>·24 h·atm a una temperatura ambiente de 40°C y una humedad relativa del 75%; y una preparación sólida farmacéutica recubierta que está recubierta con el agente de recubrimiento descrito anteriormente y tiene una permeabilidad al vapor de agua de menos de  $1,0 \times 10^{-4}$  g·mm/cm<sup>2</sup>·24 h·atm a una temperatura ambiente de 40°C y una humedad relativa del 75%.

15 Por consiguiente, la presente invención da a conocer una formulación de película farmacéutica que comprende un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 950 a 25.000 y una arcilla expansiva y un surfactante, en una cantidad de 0,01 a 30 partes en masa con respecto a la cantidad total de PEG y una arcilla expansiva, en la que la relación de masa del polietilenglicol descrito anteriormente y la arcilla expansiva descrita anteriormente es de 2:8 a 6:4, la arcilla expansiva se encuentra en un estado expandido, la relación de dicha arcilla expandida no es inferior al 20%, la arcilla expansiva esta dispersada de forma uniforme en forma de una estructura laminada similar a una cinta en la película formada por el agente de recubrimiento, y la permeabilidad al vapor de agua a una temperatura ambiente de 40°C y una humedad relativa del 75% es inferior a  $1,0 \times 10^{-4}$  g·mm/cm<sup>2</sup>·24 h·atm; y una preparación sólida farmacéutica recubierta que tiene una capa de recubrimiento que comprende un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 950 a 25.000 y una arcilla expansiva y un surfactante, en una cantidad de 0,01 a 30 partes en masa con respecto a la cantidad total de PEG y una arcilla expansiva, en cuya capa de recubrimiento la relación de masa del polietilenglicol descrito anteriormente y la arcilla expansiva descrita anteriormente es de 2:8 a 6:4, la arcilla expansiva se encuentra en un estado expandido, la arcilla expansiva esta dispersada de forma uniforme en forma de una estructura laminada similar a una cinta en una película formada por el agente de recubrimiento, la proporción de la arcilla expansiva en una película no es inferior al 20% y la permeabilidad al vapor de agua a una temperatura de 40°C y una humedad relativa del 75% es inferior a  $1,0 \times 10^{-4}$  g·mm/cm<sup>2</sup>·24 h·atm.

#### EFECTO DE LA INVENCION

35 De acuerdo con la presente invención, dado que se pueden impartir excelentes propiedades de barrera frente a los gases que son equivalentes a las de una lámina de PTP a una preparación sólida farmacéutica por sí misma, incluso cuando está en una condición no envasada, se puede prevenir el deterioro de la preparación sólida farmacéutica y su componente o componentes medicinales se pueden retener de forma estable durante un período prolongado de tiempo. Además, según la presente invención, dado que la propia película formada tiene excelentes propiedades de disgregación, puede mostrar un excelente rendimiento de barrera frente a los gases sin afectar a las propiedades de disgregación de la preparación sólida farmacéutica.

#### DESCRIPCION BREVE DE LOS DIBUJOS

45 La figura 1 muestra los perfiles de disolución de los comprimidos del ejemplo 1 y del ejemplo comparativo 4 y un comprimido disponible comercialmente.

La figura 2-1 muestra los perfiles de disolución de los comprimidos del ejemplo 2 y el ejemplo comparativo 5 y un comprimido disponible comercialmente.

50 La figura 2-2 muestra los perfiles de disolución del comprimido del ejemplo 2 antes y después del almacenamiento.

La figura 2-3 muestra los perfiles de disolución del comprimido del ejemplo comparativo 5 antes y después del almacenamiento.

55 La figura 2-4 muestra los perfiles de disolución de un comprimido disponible comercialmente antes y después del almacenamiento.

60 La figura 3 es una imagen que muestra la película del ejemplo de referencia 1, que se tomó bajo un microscopio electrónico de transmisión de haz de iones enfocado.

La figura 4 es una imagen que muestra la película del ejemplo de referencia 2, que se tomó bajo un microscopio electrónico de transmisión de haz de iones enfocado.

## MODOS PARA REALIZAR LA INVENCION

5 A continuación se describirán los modos para llevar a cabo la presente invención; sin embargo, la presente invención no está restringida a los siguientes modos. En el presente documento se señala que, a menos que se especifique lo contrario, "%" representa "% en masa (% p/p)".

10 El agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica de acuerdo con la presente invención se caracteriza por que comprende un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 950 a 25.000 y una arcilla expansiva y un surfactante, en una cantidad de 0,01 a 30 partes en masa con respecto a la cantidad total de PEG y una arcilla expansiva y que la relación de masa del polietilenglicol y la arcilla expansiva es 2:8 a 6:4, la arcilla expansiva se encuentra en un estado expandido, la arcilla expansiva está dispersada de forma uniforme en forma de una estructura laminada similar a una cinta en una película formada por el agente de recubrimiento, la relación de la arcilla expansiva en una película formada por el agente de recubrimiento no es inferior al 20%.

15 La expresión "preparación sólida farmacéutica" utilizado en el presente documento se refiere a un producto farmacéutico formulado en forma de un sólido y sus ejemplos incluyen comprimidos (tales como comprimidos sublinguales y comprimidos de disgregación oral), cápsulas (tales como cápsulas blandas y microcápsulas), gránulos, gránulos sutiles, polvos, pastillas, trociscos y formulaciones en película.

20 La expresión "agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica" utilizada en el presente documento se refiere a una composición que es capaz de formar una película delgada sobre la superficie de una preparación sólida farmacéutica para recubrir la preparación sólida farmacéutica con una capa de la película. La película descrita anteriormente imparte propiedades de barrera frente a los gases a una preparación sólida farmacéutica y desempeña un papel en la inhibición, por ejemplo, de la degradación de un componente medicinal contenido en la  
25 preparación sólida farmacéutica por oxígeno o vapor de agua, así como el cambio de color o el deterioro de la preparación sólida farmacéutica.

30 Es preferente que la masa de la capa de película que recubre una preparación sólida farmacéutica sea del 2 al 200% con respecto a la masa de la preparación sólida farmacéutica por sí misma y, en los casos en que la preparación sólida farmacéutica sea un comprimido, la masa de la capa de película es, preferentemente, del 3 al 70%, más preferentemente del 3 al 20%, aún más preferentemente del 3 al 15%.

35 Para formar una capa de película delgada sobre la superficie de una preparación sólida farmacéutica que utiliza el agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica de acuerdo con la presente invención, el agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede ser, por ejemplo, pulverizado o recubierto sobre la superficie de la preparación sólida farmacéutica y el disolvente contenido en el agente de recubrimiento puede eliminarse a continuación por secado. Más específicamente, en los casos en los que la preparación sólida farmacéutica está en forma de un comprimido, por ejemplo, se puede emplear una  
40 bandeja de recubrimiento o una máquina de recubrimiento de comprimidos. Además, en los casos en los que la preparación sólida farmacéutica está en forma de gránulos o polvo, por ejemplo, se puede emplear una máquina de recubrimiento de lecho fluidizado o una máquina de recubrimiento de lecho fluidizado de volteo.

45 Entre los ejemplos del disolvente contenido en el agente de recubrimiento descrito anteriormente se incluyen agua, alcoholes inferiores C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub> y disolventes mixtos de los mismos, y el disolvente descrito anteriormente es, preferentemente, etanol o agua.

50 Además, el agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede no solo estar en estado líquido, sino también en estado sólido. Los ejemplos del agente de recubrimiento en estado sólido incluyen aquellos que se obtienen por secado por pulverización o por liofilización de un agente de recubrimiento líquido y evaporando su componente disolvente.

55 En el presente documento, se puede obtener una formulación de película también agregando un componente medicinal al agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica de acuerdo con la presente invención y, a continuación, secando el resultante tal como está.

60 El "componente medicinal" contenido en la preparación sólida farmacéutica se refiere a uno que se utiliza en el tratamiento, prevención y/o diagnóstico de una enfermedad humana o animal y no es un equipo o un aparato. Entre los ejemplos de dicho componente medicinal se incluyen agentes quimioterapéuticos, antagonistas del calcio, antibióticos, estimulantes respiratorios, antitusivos-expectorantes, agentes antineoplásicos, agentes autonómicos, agentes psicotrópicos, anestésicos locales, relajantes musculares, fármacos para órganos digestivos, antihistamínicos, agentes toxicopéticos, hipnosedantes, antiepilépticos, agentes antipiréticos, agentes analgésicos, antiinflamatorios, estimulantes cardíacos, antiarrítmicos, diuréticos, vasodilatadores, antilipémicos, modificadores analépticos, preparados vitamínicos, anticoagulantes, fármacos hepáticos, hipoglucemiantes, agentes hipotensores, agentes terapéuticos contra la colitis, agentes antiasmáticos, agentes antianginosos, agentes antieméticos, glucocorticoides, agentes terapéuticos para la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, agentes antifúngicos, agentes terapéuticos para la arteriosclerosis, inhibidores de enzimas, agentes terapéuticos de la gota, fármacos

antiparkinsonianos, agentes terapéuticos para la migraña, proteínas y péptidos. Las excelentes propiedades de barrera frente a los gases que se obtienen con el agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica de acuerdo con la presente invención muestran suficientemente sus efectos, particularmente en el recubrimiento de una preparación sólida farmacéutica que contiene un componente medicinal que tiene propiedades de absorción de humedad, propiedades de degradación oxidativa o propiedad del olor.

La expresión "deterioro de una preparación farmacéutica sólida" utilizada en el presente documento se refiere, por ejemplo, a un cambio en el peso, la dureza o la forma de una preparación farmacéutica sólida causado por oxígeno o vapor de agua; una reducción o filtración del contenido del componente medicinal debido a la descomposición; agrietamiento en la superficie de una preparación farmacéutica sólida; o un cambio en el aspecto exterior como la coloración.

La expresión "polietilenglicol" (en lo sucesivo, denominado "PEG") utilizada en el presente documento se refiere a un compuesto polimérico (poliéter) que tiene una estructura de etilenglicol polimerizado y dicho compuesto polimérico se denomina "macrogol" en las farmacopeas japonesa y europea y "polietilenglicol" en la Farmacopea de Estados Unidos (NF). Dado que el número de producto de cada grado y su peso molecular promedio no están definidos de manera uniforme entre estas tres farmacopeas, el nombre de producto de un PEG se indica a continuación con la designación utilizada por la Farmacopea japonesa. Se requiere que el PEG en la presente invención tenga un peso molecular promedio de 950 a 25.000 (por ejemplo, la Farmacopea Japonesa Macrogol 1000, 4000, 6000 o 20000 (fabricado por NOF Corporation o Sanyo Chemical Industries, Ltd.)) y, en particular, el PEG es preferentemente uno que tiene un peso molecular promedio de 7.000 a 9.300 (por ejemplo, la Farmacopea Japonesa Macrogol 6000). Siempre que el peso molecular promedio esté en el intervalo descrito anteriormente, también se puede utilizar una combinación de PEG con diferentes pesos moleculares promedio en combinación.

La expresión "arcilla expansiva" utilizada en el presente documento se refiere a una arcilla que tiene una propiedad de expansión. Más específicamente, la expresión se refiere a, entre esas sustancias de polvo fino que muestran viscosidad y plasticidad, cuando contienen una cantidad apropiada de agua, una sustancia que tiene una propiedad de expansión.

Como arcilla expansiva, es preferente una que esté cargada negativamente debido al equilibrio de la composición de la especie de sal metálica, y los ejemplos de dicha arcilla expansiva cargada negativamente incluyen esmectitas que tienen una estructura de tres capas.

La expresión "cargado negativamente" se refiere a una condición en la cual la arcilla expansiva tiene una capacidad de intercambio catiónico y la cantidad del cambio se expresa en términos de la capacidad de intercambio catiónico (CEC). En el presente documento, la unidad de capacidad de intercambio catiónico es miliequivalente/100 g (en lo sucesivo indicada como "meq/100 g") y generalmente se expresa en términos del número de equivalentes correspondientes a la concentración molar de iones monovalentes.

Los ejemplos de esmectitas incluyen beidellita, nontronita, saponita, hectorita, sauconita, bentonita (en lo sucesivo, "BT"), silicato de aluminio y magnesio y mezclas de los mismos. Entre ellos, BT y silicato de aluminio y magnesio son los preferentes y BT es más preferente.

La arcilla expansiva se dispersa de forma uniforme en una película formada por el agente de recubrimiento descrito anteriormente para una preparación sólida farmacéutica. Como condición "dispersada de forma uniforme", es más preferente una en la que la arcilla expansiva se dispersa como una estructura similar a una cinta de una sola capa; sin embargo, es difícil exfoliar la arcilla expansiva a una sola capa con un equipo de producción normalmente utilizado en la producción de un producto farmacéutico. En la práctica, la arcilla expansiva está, preferentemente, en una condición en la que se dispersa en forma de una estructura laminada similar a una cinta que tiene de 10 a 100 capas de estructuras similares a una cinta, y es preferente que el número de capas en la estructura laminada similar a una cinta debe ser lo más pequeña posible. Esto se debe a que, en una película formada por el agente de recubrimiento de acuerdo con la presente invención, que contiene BT y un polímero en ciertas cantidades, al permitir que la arcilla expansiva se disperse uniformemente en forma de una estructura laminada similar a una cinta que tiene un pequeño número de capas, se puede lograr un efecto de laberinto superior y, en consecuencia, se mejora el rendimiento de la barrera frente a los gases.

En la sección transversal de una película formada por el agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica de acuerdo con la presente invención en la dirección del grosor, es preferente que la estructura laminada similar a una cinta descrita anteriormente esté dispersa en un patrón de malla y orientada de manera plana. El estado de la estructura laminada similar a una cinta en la sección transversal en la dirección del espesor de la película se puede observar, por ejemplo, en un microscopio electrónico de transmisión (en lo sucesivo, denominado "TEM").

La expresión "patrón de malla" se refiere a un estado en el que la estructura en forma de cinta de la arcilla expansiva está formando literalmente una malla cuando el estado de dispersión de la estructura laminada en forma de cinta en la sección transversal en la dirección del espesor de la película se expresa de forma bidimensional.

La expresión "orientado de forma plana" se refiere a un estado en el que la estructura similar a una cinta de la arcilla expansiva se lamina en la dirección del espesor de la película.

5 Con el fin de permitir que la arcilla expansiva se disperse como una estructura laminada similar a una cinta en una película formada por el agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica de acuerdo con la presente invención, es preferente que la arcilla expansiva contenida en el agente de recubrimiento esté en un estado expandido.

10 El "estado expandido" de la arcilla expansiva se refiere a un estado en el que la arcilla expansiva contiene un medio de dispersión y está expandida. Entre los ejemplos de arcilla expansiva en un estado expandido se incluyen una dispersión obtenida suspendiendo una arcilla expansiva en un medio de dispersión y agitando la suspensión resultante utilizando un homogeneizador o similar, y es preferente que la arcilla expansiva se disperse de tal manera que toda la arcilla expansiva pueda pasar a través de un papel de filtro cuando se filtra la dispersión. En el presente documento, los ejemplos del papel de filtro utilizado en la operación de filtrado descrita anteriormente incluyen un  
15 papel de filtro de fibra de vidrio GF/D (capacidad de retención de partículas: 2,7 µm; fabricado por Whatman).

Los ejemplos del índice para el grado de dispersión de la arcilla expansiva contenida en el agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica de acuerdo con la presente invención como una estructura laminada similar a una cinta incluyen el valor de opacidad. Un valor de opacidad representa la turbidez del agente de recubrimiento y se  
20 vuelve más pequeño a medida que la arcilla expansiva se dispersa de manera más uniforme y el agente de recubrimiento se vuelve más transparente. Es decir, un valor de opacidad más pequeño del agente de recubrimiento indica un número menor de capas en la estructura similar a una cinta de la arcilla expansiva. En el presente documento, como la arcilla expansiva contenida en el agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica de acuerdo con la presente invención, es preferente una solución acuosa al 3,5% que contenga solo la arcilla expansiva cuyo valor  
25 de opacidad no es superior al 90 % y es más preferente una cuyo valor de opacidad no sea superior al 60%.

En el agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica de acuerdo con la presente invención, se requiere que la relación de masa del PEG y la arcilla expansiva sea de 2:8 a 6:4 y, preferentemente, 3:7.

30 En los casos en los que la masa de la arcilla expansiva es inferior al 40% de la masa del PEG, el efecto laberinto dado a conocer por la arcilla expansiva se vuelve pequeño, por lo que no se pueden obtener excelentes propiedades de barrera frente a los gases que sean equivalentes a las de una lámina de PTP. Mientras tanto, en los casos en los que la masa de la arcilla expansiva es 4 veces mayor que la del PEG, dado que la proporción de la arcilla expansiva es excesivamente alta, la dispersión de la arcilla expansiva como estructura laminada similar a una cinta se vuelve  
35 heterogénea, por lo que no se pueden lograr excelentes propiedades de barrera frente a los gases que son equivalentes a las de una lámina de PTP.

En el presente documento, para alcanzar suficientemente el efecto laberinto de la arcilla expansiva, es preferente que la proporción de la arcilla expansiva en una película formada por el agente de recubrimiento descrito  
40 anteriormente para una preparación sólida farmacéutica no sea inferior al 20%.

La permeabilidad al vapor de agua de una película formada por el agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica de acuerdo con la presente invención es, preferentemente, de  $1,0 \times 10^{-5}$  a  $1,0 \times 10^{-4}$  g·mm/cm<sup>2</sup>·24 h·atm, que es equivalente a la de una lámina de PTP, más preferentemente de  $1,0 \times 10^{-5}$  a  $6,5 \times 10^{-5}$  g·mm/cm<sup>2</sup>·24 h·atm, aún más preferentemente de  $1,0 \times 10^{-5}$  a  $3,0 \times 10^{-5}$  g·mm/cm<sup>2</sup>·24 h·atm.  
45

Una película formada por el agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica de acuerdo con la presente invención muestra excelentes propiedades de disgregación. Más específicamente, en una prueba de disolución (37°C, procedimiento de palas, 50 rondas/min, disolvente: 900 ml de agua) de una película formada en un tamaño de 1 cm x 2 cm y un espesor de 60 µm, la película se disgrega en 10 minutos hasta perder su forma.  
50

Para permitir que la arcilla expansiva se disperse uniformemente en una película, es importante dispersar uniformemente la arcilla expansiva en la solución del agente de recubrimiento. Como un aparato de dispersión para la misma, es preferente un aparato que tenga capacidad de agitación para dispersar uniformemente la arcilla expansiva como una estructura laminada similar a una cinta y, por ejemplo, un homogeneizador (Polytron; Kinematica AG) o un sistema de centrifugado de película delgada mezclador de alta velocidad (FILMIX; PRIMIX Corporation) se utiliza adecuadamente.  
55

El agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica de acuerdo con la presente invención también puede contener uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables dentro del intervalo en el que las propiedades de barrera frente a los gases del agente de recubrimiento no se vean afectadas. Por ejemplo, para hacer que la dispersión de la arcilla expansiva como una estructura laminada similar a una cinta sea más uniforme, el agente de recubrimiento puede contener un surfactante como aditivo. La cantidad de surfactante con respecto a la cantidad total de PEG y la arcilla expansiva es de 0,01 a 30 partes en masa, preferentemente de 1 a 20 partes en masa, más preferentemente de 5 a 15 partes en masa.  
60  
65

Como el surfactante descrito anteriormente, es preferente un surfactante de tipo derivado de alcohol de azúcar. La expresión "surfactante de tipo derivado de alcohol de azúcar" utilizada en el presente documento se refiere a un compuesto que tiene un esqueleto de alcohol de azúcar en la molécula y muestra capacidad de activación de la superficie. Entre tales compuestos, es preferente un éster de ácido graso de sorbitán, y los ejemplos de los mismos incluyen monolauratos de sorbitán.

En los casos en los que se utiliza un agente surfactante de tipo derivado de alcohol de azúcar como aditivo, es preferente que el agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica de acuerdo con la presente invención contenga el agente surfactante de tipo derivado de alcohol de azúcar en una cantidad del 0,5 al 30%.

El agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede contener, además, aditivos que se utilizan habitualmente en recubrimientos en el sector de los productos farmacéuticos. Los ejemplos de dicho aditivo incluyen colorantes que son agentes de enmascaramiento, tales como tintes extraídos de plantas; óxido de titanio; carbonato de calcio; y dióxido de silicio.

Una preparación sólida farmacéutica para recubrir con una capa de película formada por el agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica de acuerdo con la presente invención también puede recubrirse por adelantado con una capa de película formada por otra sustancia polimérica o similar. En este caso, es preferente que la proporción de la arcilla expansiva con respecto a la cantidad de la capa de película completa de la preparación sólida farmacéutica no sea inferior al 5%.

## EJEMPLOS

La presente invención se describirá, a continuación, de forma concreta, a modo de ejemplos de la misma; sin embargo, la presente invención no está restringida a los mismos.

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

Se midió la permeabilidad al vapor de agua de una película formada por el agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica de acuerdo con la presente invención de acuerdo con la norma JIS K8123 (1994) con modificaciones menores.

Específicamente, una película que se formó por un agente de recubrimiento preparado según corresponda se examinó ante la luz y seleccionó una porción de grosor uniforme sin orificio y se cortó en una forma redonda de 3,5 cm de diámetro para medir el grosor de la película en 5 puntos arbitrarios. A continuación, se colocaron 3 g de cloruro de calcio (850 a 2.000  $\mu\text{m}$  en tamaño de partícula) en una copa de aluminio (30 mm de diámetro) y la película cortada en forma redonda y un anillo de fijación de película se colocaron secuencialmente en la copa de aluminio. Se colocó un peso sobre el anillo para fijar el anillo y, en esta condición, se vertió cera de parafina fundida en el margen de la copa de aluminio. Una vez que la cera de parafina se solidificó, se eliminó el peso y se midió la masa de la copa de aluminio en su conjunto para determinar la masa inicial. Posteriormente, la copa de aluminio se colocó en una incubadora a 40°C y al 75% de HR y la copa de aluminio se sacó cada 24 horas para medir su masa. A continuación, utilizando la siguiente ecuación, se calculó el coeficiente de permeabilidad al vapor de agua. Aquí se indica que, en todas las pruebas de medición de permeabilidad al vapor de agua descritas a continuación,  $r = 1,5$  cm,  $t = 24$  horas y  $C = 1$  atm.

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

W: Incremento de la masa en 24 horas (g)

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

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

t: tiempo transcurrido (hora)

C: Presión atmosférica (atm)

(Procedimiento de medición del valor de opacidad)

Utilizando un espectrofotómetro de esfera integrador (espectrofotómetro de autorregistro, Modelo UV-3101PC; Shimadzu Corporation), se midió el espectro de transmisión de luz total y el espectro de transmisión-difusión para calcular el valor de opacidad.

(Procedimiento de medición del coeficiente de permeabilidad al oxígeno)

De acuerdo con la norma JIS K7126-1 (2006) (Procedimiento de prueba de permeabilidad a los gases por cromatografía de gases), se midió el coeficiente de permeabilidad al oxígeno de una película formada por el agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica de acuerdo con la presente invención a una temperatura de  $23 \pm 2^\circ\text{C}$  y una humedad relativa del 90% (90% de HR) utilizando un aparato de medición del coeficiente de permeabilidad al oxígeno (GTR-30XAD2G y 2700T.F; GTR Tec Corporation).

(Prueba de disolución de la preparación de valproato de sodio)

5 La prueba de disolución se realizó de acuerdo con la Farmacopea japonesa, 15ª edición: "Prueba de disolución" (2º procedimiento). Utilizando la 2ª solución de la Farmacopea japonesa para fluido de disolución para la prueba de disolución como solución de prueba, se cargó un comprimido a 900 ml de la solución de prueba y la solución eluida se recogió con tiempo y se cuantificó en las siguientes condiciones de HPLC.

«Condiciones de HPLC»

10

Fase móvil: dihidrogenofosfato de sodio 50 mM/acetoneitrilo = 5/5 (v/v)  
 Columna: Devolosil ODS-5 (4,6 × 150 mm)  
 Longitud de onda de detección: 210 nm

15 (Prueba de disolución de la preparación de montelukast sódico)

La prueba de disolución se realizó de acuerdo con la Farmacopea japonesa, 15ª edición: "Prueba de disolución" (2º procedimiento). Se cargó un comprimido en una solución de prueba (900 ml) preparada añadiendo el 0,5% de polisorbato 80 a agua destilada y la solución eluida se recogió con el tiempo y se cuantificó en las siguientes condiciones de HPLC.

20

<< Condiciones de HPLC >>

25 Fase móvil: tampón de acetato (pH 3,5)/metanol = 15/85 (v/v)  
 Columna: Hypersil ODS (4,6 × 250 mm)  
 Longitud de onda de detección: 254 nm

(Procedimiento de cálculo del aumento de masa debido a la absorción de humedad por comprimido (aumento de la absorción de humedad))

30

Se midió la masa de un comprimido antes y después del almacenamiento para calcular el aumento de la absorción de humedad utilizando la siguiente ecuación 1.

35 
$$\text{Aumento de la absorción de humedad (\% en masa)} = \{(W - W_s) / W_s\} \times 100$$
  
 Ecuación 1

W: masa del comprimido después del almacenamiento (g)  
 W<sub>s</sub>: masa del comprimido antes del almacenamiento (g)

40

(Procedimiento de evaluación de la coloración del comprimido)

Utilizando un espectrocolorímetro (JP7100F/C; JUKI Corporation), se midieron L\*, a\* y b\*, y la diferencia en el color del comprimido antes y después del almacenamiento (ΔE) se calculó utilizando la siguiente ecuación 2.

45

$$\Delta E = \{(\Delta L)^2 + (\Delta a)^2 + (\Delta b)^2\}^{0,5}$$

Ecuación 2

ΔL: diferencia en el brillo del comprimido (eje L\*) antes y después del almacenamiento  
 Δa: diferencia en el valor de rojo a verde del comprimido (eje a\*) antes y después del almacenamiento  
 Δb: diferencia en el valor de amarillo a azul del comprimido (eje b\*) antes y después del almacenamiento

50

(Ejemplo 1)

55 A 445,1 partes en masa de agua, se añadieron 10,5 partes en masa de un PEG (Macrogol 6000 (peso molecular promedio: de 7.300 a 9.300); NOF Corporation), 544,4 partes en masa de solución de BT al 4,5% y 3,5 partes en masa de Span20 y el producto resultante se agitó utilizando un homogeneizador (Polytron (marca registrada) Modelo KR) para obtener un agente de recubrimiento (en lo sucesivo, denominado "el agente de recubrimiento del ejemplo 1"). En el presente documento, como solución de BT al 4,5%, se utilizó un filtrado que se obtuvo al añadir 45 partes en masa de BT (Kunipia-F (capacidad de intercambio catiónico: 115 meq/100 g); Kunimine Industries Co., Ltd.) a 955 partes en masa de agua agitada, dispersando uniformemente la solución resultante utilizando un homogeneizador y, a continuación, centrifugando el resultante y filtrando por succión el sobrenadante obtenido de este modo a través de un papel de filtro.

60

A una bandeja de recubrimiento (DRC-200; Powrex Corporation), se cargaron 50 g de un comprimido de valproato de sodio (comprimido de Depakene (marca registrada), 200 mg; Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.) y 200 g de un comprimido de placebo (para aumentar el volumen) y el comprimido de valproato de sodio se recubrió con el agente de recubrimiento del ejemplo 1 hasta un espesor de película de 50 a 60  $\mu\text{m}$ . El comprimido de valproato de sodio recubierto resultante se almacenó durante 12 días a una temperatura de 40°C y una humedad relativa del 75% para examinar el cambio en el aspecto exterior y el perfil de disolución antes y después del almacenamiento.

Además, el agente de recubrimiento del ejemplo 1 se roció sobre el lado trasero de una bandeja de balanceo de polipropileno y se secó inmediatamente con aire caliente utilizando un secador. Después de repetir estas operaciones varias veces, la bandeja de balanceo resultante se colocó en un horno a 50°C y se secó durante la noche y a continuación se exfolió una película de la bandeja de equilibrio para medir su permeabilidad al vapor de agua.

(Ejemplo 2)

A una bandeja de recubrimiento (DRC-200; Powrex Corporation), se cargaron 20 g de un comprimido de montelukast sódico (comprimido de Singulair (marca registrada), 10 mg; Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.) y 230 g de un comprimido de placebo (para aumentar el volumen) y el comprimido de montelukast sódico se recubrió con el agente de recubrimiento del ejemplo 1 hasta un espesor de película de 60 a 80  $\mu\text{m}$ . El comprimido de montelukast sódico recubierto resultante se almacenó durante una semana a una temperatura de 40°C y una humedad relativa del 75% para examinar el perfil de disolución y el incremento de la absorción de humedad antes y después del almacenamiento.

(Ejemplo de referencia 1)

A 111,95 partes en masa de agua, se añadieron 5,25 partes en masa de PEG (Macrogol 6000; NOF Corporation) y 382,8 partes en masa de la solución de BT al 3,2%, y el producto resultante se agitó utilizando un homogeneizador para obtener un agente de recubrimiento (en lo sucesivo, denominado "el agente de recubrimiento del ejemplo de referencia 1"). En el presente documento, como solución de BT al 3,2%, se utilizó un filtrado que se obtuvo al añadir 32 partes en masa de BT (Kunipia-F; Kunimine Industries Co., Ltd.) a 968 partes en masa de agua agitada, dispersando uniformemente la solución resultante utilizando un homogeneizador y, a continuación, centrifugando el resultante y filtrando por succión el sobrenadante obtenido de este modo a través de un papel de filtro.

Posteriormente, el agente de recubrimiento del ejemplo de referencia 1 se pulverizó sobre el lado trasero de una bandeja de balanceo de polipropileno y se secó inmediatamente con aire caliente utilizando un secador. Después de repetir estas operaciones varias veces, la bandeja de balanceo resultante se colocó en un horno a 50°C y se secó durante la noche y a continuación se exfolió una película de la bandeja de equilibrio para medir su permeabilidad al vapor de agua. Además, se midió el valor de opacidad del agente de recubrimiento del ejemplo 3.

(Ejemplo de referencia 2)

Utilizando un agente de recubrimiento obtenido al añadir 5,25 partes en masa de un PEG (Macrogol 6000; NOF Corporation) y 272,2 partes en masa de solución de BT al 4,5% a 222,55 partes en masa de agua y agitando el producto resultante con un homogeneizador (en lo sucesivo denominado "el agente de recubrimiento del ejemplo de referencia 2), se formó una película de la misma manera que en el ejemplo 1 y se midieron su permeabilidad al vapor de agua y el coeficiente de permeabilidad al oxígeno. Además, se midió el valor de opacidad del agente de recubrimiento del ejemplo 4.

(Ejemplo de referencia 3)

Utilizando un agente de recubrimiento obtenido al añadir 5,25 partes en masa de un PEG (Macrogol 1000 (peso molecular promedio de 950 a 1,050); NOF Corporation) y 272,2 partes en masa de solución de BT al 4,5% a 222,55 partes en masa de agua y agitando el producto resultante con un homogeneizador, se formó una película de la misma manera que en el ejemplo 1 y se midió su permeabilidad al vapor de agua.

(Ejemplo de referencia 4)

Utilizando un agente de recubrimiento obtenido mediante la adición de 5,25 partes en masa de un PEG (Macrogol 4000 (peso molecular promedio: de 2.600 a 3.800); NOF Corporation) y 272,2 partes en masa de solución de BT al 4,5% a 222,55 partes en masa de agua y agitando el producto resultante utilizando un homogeneizador, se formó una película de la misma manera que en el ejemplo 1 y se midió su permeabilidad al vapor de agua.

(Ejemplo de referencia 5)

Utilizando un agente de recubrimiento obtenido mediante la adición de 5,25 partes en masa de un PEG (Macrogol 20000 (peso molecular promedio: de 20.000 a 25.000); NOF Corporation) y 272,2 partes en masa de solución de BT al 4,5% a 222,55 partes en masa de agua y agitando el producto resultante utilizando un homogeneizador, se formó una película de la misma manera que en el ejemplo 1 y se midió su permeabilidad al vapor de agua.

(Ejemplo de referencia 6)

5 Utilizando un agente de recubrimiento obtenido al añadir 10,5 partes en masa de un PEG (Macrogol 6000; NOF Corporation) y 155,56 partes en masa de una solución de BT al 4,5% a 333,94 partes en masa de agua y agitando el producto resultante utilizando un homogeneizador, se formó una película de la misma manera que en el ejemplo 1 y se midió su permeabilidad al vapor de agua.

(Ejemplo de referencia 7)

10 Utilizando un agente de recubrimiento obtenido al añadir 3,5 partes en masa de un PEG (Macrogol 6000; NOF Corporation) y 437,5 partes en masa de una solución de BT al 3,2% a 59,0 partes en masa de agua y agitando el producto resultante utilizando un homogeneizador, se formó una película de la misma manera que en el ejemplo 1 y se midió su permeabilidad al vapor de agua.

15 (Ejemplo 3)

Utilizando un agente de recubrimiento obtenido al añadir 4,62 partes en masa de un PEG (Macrogol 6000; NOF Corporation), 336,9 partes en masa de una solución de BT al 3,2% y 2,1 partes en masa de Span80 a 156,38 partes en masa de agua y agitando el producto resultante utilizando un homogeneizador, se formó una película de la misma manera que en el ejemplo 1 y se midió su permeabilidad al vapor de agua.

(Ejemplo 4)

25 Utilizando un agente de recubrimiento obtenido al añadir 4,62 partes en masa de un PEG (Macrogol 6000; NOF Corporation), 336,9 partes en masa de una solución de BT al 3,2% y 2,1 partes en masa de Tween80 (Polisorbato 80) a 156,38 partes en masa de agua y agitando el producto resultante utilizando un homogeneizador, se formó una película de la misma manera que en el ejemplo 1 y se midió su permeabilidad al vapor de agua.

30 (Ejemplo de referencia 8)

Utilizando un agente de recubrimiento obtenido al añadir 5,075 partes en masa de un PEG (Macrogol 6000; NOF Corporation), 382,8 partes en masa de una solución de BT al 3,2% y 0,175 partes en masa de parafina líquida a 112,0 partes en masa de agua y agitando el producto resultante utilizando un homogeneizador, se formó una película de la misma manera que en el ejemplo 1 y se midió su permeabilidad al vapor de agua.

(Ejemplo 5)

40 A 544,4 partes en masa de solución de BT al 4,5%, se añadieron 10,5 partes en masa de un PEG (Macrogol 6000; NOF Corporation), y el producto resultante se agitó utilizando un homogeneizador. Después de añadir 3,5 partes en masa de Span20 y 531,15 partes en masa de agua, se añadieron 450,45 partes en masa de etanol y el producto se agitó nuevamente utilizando un homogeneizador para obtener un agente de recubrimiento (en lo sucesivo, denominado "el agente de recubrimiento del ejemplo 5).

45 A continuación, a una bandeja de recubrimiento (DRC-200; Powrex Corporation), se cargaron 20 g de un comprimido de montelukast sódico (comprimido de Singulair (marca registrada), 10 mg; Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.) y 230 g de un comprimido de placebo (para aumentar el volumen) y el comprimido de montelukast sódico se recubrió con el agente de recubrimiento del ejemplo 5 hasta un espesor de película de 60 a 80  $\mu\text{m}$ . El comprimido de montelukast sódico recubierto resultante se almacenó durante una semana a una temperatura de 40°C y una humedad relativa del 75% para examinar el aumento de la absorción de humedad antes y después del almacenamiento.

Además, el agente de recubrimiento del ejemplo 5 se roció sobre el lado trasero de una bandeja de balanceo de polipropileno y se secó inmediatamente con aire caliente utilizando un secador. Después de repetir estas operaciones varias veces, la bandeja de balanceo resultante se colocó en un horno a 50°C y se secó durante la noche y a continuación se exfolió una película de la bandeja de equilibrio para medir su permeabilidad al vapor de agua.

(Ejemplo 6)

60 A 127,4 partes en masa de solución de BT al 4,5%, se añadieron 2,46 partes en masa de un PEG (Macrogol 6000; NOF Corporation), y se agitó el producto resultante. Después de añadir 0,81 partes en masa de Span20 y 98,84 partes en masa de agua, se añadieron 225,55 partes en masa de etanol y el producto resultante se agitó nuevamente utilizando un homogeneizador para obtener un agente de recubrimiento. Utilizando el agente de recubrimiento obtenido de este modo, se formó una película de la misma manera que en el ejemplo 1 y se midió su permeabilidad al vapor de agua.

65

(Ejemplo 7)

A 76,23 partes en masa de solución de BT al 4,5%, se añadieron 1,47 partes en masa de un PEG (Macrogol 6000; NOF Corporation), y se agitó el producto resultante. Después de añadir al mismo 2,10 partes en masa de Span20 y 120,2 partes en masa de agua, el producto resultante se agitó utilizando un homogeneizador para obtener un agente de recubrimiento. Utilizando el agente de recubrimiento obtenido de este modo, se formó una película de la misma manera que en el ejemplo 1 y se midió su permeabilidad al vapor de agua.

(Ejemplo 8)

En un aparato de agitación de alta velocidad (FILMIX Modelo 40-40; PRIMIX Corporation) (en lo sucesivo, "FILMIX"), se cargaron 1,12 partes en masa de BT, 0,47 partes en masa de PEG 6000, 0,16 partes en masa de Span20 y 28,2 partes en masa de agua y se mezclaron con agitación durante 5 minutos. A continuación, se añadieron de forma continua 20,0 partes en masa de agua y el producto resultante se agitó con un agitador y se filtró por succión a través de un papel de filtro para obtener un agente de recubrimiento. Utilizando el agente de recubrimiento obtenido de este modo, se formó una película de la misma manera que en el ejemplo 1 y se midió su permeabilidad al vapor de agua.

(Ejemplo 9)

Utilizando FILMIX, se mezclaron 22,4 partes en masa de solución de BT al 5,0 % y 0,47 partes en masa de PEG 6000 con agitación durante 5 minutos, y se añadieron 0,16 partes en masa de Span20 y se mezclaron con agitación durante otros 5 minutos. A continuación, se añadieron 26,97 partes en masa de agua y el producto resultante se agitó con un agitador y se filtró por succión a través de un papel de filtro para obtener un agente de recubrimiento. Utilizando el agente de recubrimiento obtenido de este modo, se formó una película de la misma manera que en el ejemplo 1 y se midió su permeabilidad al vapor de agua. En el presente documento, como solución de BT al 5,0%, se utilizó una solución que se obtuvo agitando 1,25 partes en masa de BT y 23,75 partes en masa de agua utilizando FILMIX.

(Producción de comprimido con núcleo de olmesartán medoxomilo para recubrimiento)

Dado que un comprimido disponible comercialmente es un comprimido plano no recubierto y, de este modo, no es adecuado para el recubrimiento con película, el comprimido se pulverizó y se volvió a formar un comprimido R. Un comprimido que contenía olmesartán medoxomilo disponible comercialmente (comprimido de Olmetec (marca registrada), 20 mg; Daiichi Sankyo Co., Ltd.) se pulverizó utilizando un mortero y el producto de pulverización obtenido de este modo se volvió a comprimir utilizando una máquina rotatoria de comprimidos para obtener un comprimido de olmesartán medoxomilo (7 mm de diámetro, 10R).

(Ejemplo 10)

El comprimido de núcleo de olmesartán medoxomilo obtenido mediante el procedimiento de producción descrito anteriormente se cargó en una bandeja de recubrimiento (DRC-200; Powrex Corporation) y se recubrió con el agente de recubrimiento del ejemplo 1 hasta un espesor de película de 60 a 80 µm. El comprimido de olmesartán medoxomilo recubierto obtenido de este modo y un comprimido que contenía clorhidrato de metformina disponible comercialmente (comprimido de Glycoran (marca registrada) 250 mg; Nippon Shinyaku Co., Ltd.) se colocaron en la misma botella de vidrio. La botella de vidrio se tapó con un tapón de plástico y se almacenó durante una semana a una temperatura de 40°C y una humedad relativa del 75%. Se evaluó el cambio en el color del comprimido que contenía clorhidrato de metformina durante el almacenamiento causado por el diacetilo degradado y liberado por el olmesartán medoxomilo utilizando un medidor de diferencia de color.

(Ejemplo comparativo 1)

Utilizando un agente de recubrimiento obtenido al añadir 12,25 partes en masa de un PEG (Macrogol 6000; NOF Corporation) y 164,1 partes en masa de una solución de BT al 3,2% a 323,65 partes en masa de agua y agitando el producto resultante utilizando un homogeneizador, se formó una película de la misma manera que en el ejemplo 1 y se midió su permeabilidad al vapor de agua.

(Ejemplo comparativo 2)

Utilizando un agente de recubrimiento obtenido al añadir 1,75 partes en masa de un PEG (Macrogol 6000; NOF Corporation) y 492,2 partes en masa de una solución de BT al 3,2% a 6,05 partes en masa de agua y agitando el producto resultante utilizando un homogeneizador, se formó una película de la misma manera que en el ejemplo 1 y se midió su permeabilidad al vapor de agua.

(Ejemplo comparativo 3)

5 Utilizando un agente de recubrimiento obtenido mediante la adición de 5,25 partes en masa de un óxido de polietileno (PolyOX80, Dow Corning; en lo sucesivo, denominado "PEO") y 382,8 partes en masa de solución de BT al 3,2% a 111,95 partes en masa de agua y agitando el producto resultante utilizando un homogeneizador, se formó una película de la misma manera que en el ejemplo 1 y se midió su permeabilidad al vapor de agua.

(Ejemplo comparativo 4)

10 Se preparó el agente de recubrimiento de barrera frente a los gases según el ejemplo 2 del documento de patente 4. A 156,38 partes en masa de agua, se añadieron 4,62 partes en masa de alcohol polivinílico (Gohsenol EG-05, The Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.; en lo sucesivo, "PVA"), 336,9 partes en masa de una solución de BT al 3,2% y 2,1 partes en masa de Span20 (monolaurato de sorbitán), y el producto resultante se agitó utilizando un homogeneizador para obtener un agente de recubrimiento (en lo sucesivo, denominado "el agente de recubrimiento del ejemplo comparativo 4").

15 A una bandeja de recubrimiento (DRC-200; Powrex Corporation), se cargaron 25 g de un comprimido de valproato de sodio (comprimido de Depakene (marca registrada), 200 mg; Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.) y 225 g de un comprimido de placebo (para aumentar el volumen) y el comprimido de valproato de sodio se recubrió con el agente de recubrimiento del ejemplo comparativo 4 hasta un grosor de película de 50 a 60  $\mu\text{m}$ . El comprimido de valproato de sodio recubierto resultante se almacenó durante 12 días a una temperatura de 40°C y una humedad relativa del 75% para examinar el cambio en el aspecto exterior y el perfil de disolución antes y después del almacenamiento. Además, se formó una película de la misma manera que en el ejemplo 1 y se midió su permeabilidad al vapor de agua.

25 (Ejemplo comparativo 5)

30 A una bandeja de recubrimiento (DRC-200; Powrex Corporation), se cargaron 20 g de un comprimido de montelukast sódico (comprimido de Singulair (marca registrada), 10 mg; Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.) y 230 g de un comprimido de placebo (para aumentar el volumen) y el comprimido de montelukast sódico se recubrió con el agente de recubrimiento del ejemplo comparativo 4 hasta un espesor de película de 50 a 60  $\mu\text{m}$ . El comprimido de sodio de montelukast recubierto resultante se almacenó durante una semana a una temperatura de 40°C y una humedad relativa del 75% para examinar el perfil de disolución antes y después del almacenamiento.

35 (Ejemplo comparativo 6)

Utilizando un agente de recubrimiento obtenido al añadir 1,37 partes en masa de polietilenglicol 400 (PEG 400; NOF Corporation) y 100,0 partes en masa de una solución de BT al 3,2% a 33,81 partes en masa de agua y agitando el producto resultante utilizando un homogeneizador, se formó una película de la misma manera que en el ejemplo 1 y se midió su permeabilidad al vapor de agua.

40

(Ejemplo comparativo 7)

45 A 65,34 partes en masa de solución de BT al 4,5%, se añadieron 1,26 partes en masa de un PEG (Macrogol 6000; NOF Corporation), y se agitó el producto resultante. Después de añadir 2,80 partes en masa de Span20 y 130,6 partes en masa de agua, la mezcla resultante se agitó utilizando un homogeneizador para obtener un agente de recubrimiento. Utilizando el agente de recubrimiento obtenido de este modo, se formó una película de la misma manera que en el ejemplo 1 y se midió su permeabilidad al vapor de agua.

50 (Ejemplo comparativo 8)

Se preparó el agente de recubrimiento de barrera frente a los gases según el ejemplo 2 del documento de patente 6. A 1.200 partes en masa de agua, se añadieron 15,0 partes en masa de dextrosa (dextrosa conforme a la farmacopea japonesa, NG-TDA; San-ei Surochemical Co., Ltd.) y 35 partes en masa de carboximetilcelulosa sódica (T.P.T.-JP 50; Gotoku Chemical Co., Ltd.) y se disolvieron con agitación para obtener un agente de recubrimiento (en lo sucesivo, denominado "el agente de recubrimiento del ejemplo comparativo 8").

55

60 Se cargó un comprimido con núcleo de olmesartán medoxomilo (7 mm de diámetro, 10R) en una bandeja de recubrimiento (DRC-200; Powrex Corporation) y se recubrió con el agente de recubrimiento del ejemplo comparativo 8 hasta un espesor de película de 60 a 80  $\mu\text{m}$ . El comprimido de olmesartán medoxomilo recubierto obtenido de este modo y un comprimido que contenía clorhidrato con metformina disponible comercialmente (comprimido de Glycoran (marca registrada) 250 mg; Nippon Shinyaku Co., Ltd.) se colocaron en la misma botella de vidrio. La botella de vidrio se tapó con un tapón de plástico y se almacenó durante una semana a una temperatura de 40°C y una humedad relativa del 75%. Se evaluó el cambio en el color del comprimido que contenía clorhidrato de metformina durante el almacenamiento causado por el diacetilo degradado y liberado por el olmesartán medoxomilo utilizando un medidor de diferencia de color.

65

(Ejemplo de referencia 9)

5 Un comprimido de valproato de sodio disponible comercialmente (comprimido de Depakene (marca registrada), 200 mg; Kyowa HAKKO Kirin Co., Ltd.) se almacenó durante 12 días a una temperatura de 40°C y una humedad relativa del 75% y después se observó su aspecto exterior. Además, se examinó el perfil de disolución antes y después del almacenamiento.

(Ejemplo de referencia 10)

10 Para un comprimido de montelukast sódico disponible comercialmente (comprimido de Singulair (marca registrada), 10 mg; Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), se examinó el perfil de disolución antes y después de una semana de almacenamiento a una temperatura de 40°C y una humedad relativa del 75%.

(Ejemplo de referencia 11)

15 Para un comprimido de montelukast sódico disponible comercialmente (comprimido de Singulair (marca registrada), 10 mg; Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), se examinó el aumento de absorción de humedad antes y después de una semana de almacenamiento a una temperatura de 40°C y una humedad relativa del 75%.

20 (Ejemplo de referencia 12)

25 Un comprimido que contenía olmesartán medoxomilo disponible comercialmente (comprimido de Olmete (marca registrada), 20 mg; Daiichi Sankyo Co., Ltd.) y un comprimido que contenía clorhidrato de metformina disponible comercialmente (comprimido de Glycoran (marca registrada) 250 mg; Nippon Shinyaku Co., Ltd.) se colocaron en la misma botella de vidrio. La botella de vidrio se tapó con un tapón de plástico y se almacenó durante una semana a una temperatura de 40°C y una humedad relativa del 75%. Se evaluó el cambio en el color del comprimido que contenía clorhidrato de metformina durante el almacenamiento causado por el diacetilo degradado y liberado por el olmesartán medoxomilo utilizando un medidor de diferencia de color.

30 La tabla 1 muestra los valores de opacidad del agente de recubrimiento del ejemplo de referencia 1 y el agente de recubrimiento del ejemplo de referencia 2.

[Tabla 1]

	Valor de opacidad (%)
Ejemplo de referencia 1	85,44
Ejemplo de referencia 2	37,68

35 La tabla 2 muestra: las relaciones de masa de PEG, BT y el tercer componente que estaban contenidos en los respectivos agentes de recubrimiento preparados en los ejemplos 1, 3 a 4 y los ejemplos comparativos 1 a 4 y los ejemplos de referencia 1-8; la concentración de las respectivas soluciones de BT utilizadas en la preparación de los agentes de recubrimiento; y las permeabilidades al vapor de agua de las películas respectivas que se midieron en los ejemplos 1 y 3 a 4 y los ejemplos comparativos 1 a 4 y los ejemplos de referencia 1-8.

40

[Tabla 2]

	Relación de masa de PEG (peso molecular promedio)	Relación de masa de BT	Relación de masa del tercer componente	Concentración de la solución de dispersión de BT utilizada [%]	Permeabilidad al vapor de agua [g·mm/cm <sup>2</sup> ·24 h·atm]
Ejemplo 1	27,3 (7,300-9,300)	63,7	9 (Span20)	4,5	1,3 × 10 <sup>-5</sup>
Ejemplo de referencia 1	30 (7,300-9,300)	70	-	3,2	3,8 × 10 <sup>-5</sup>
Ejemplo de referencia 2	(7.300-9.300)	70	-	4,5	2,6 × 10 <sup>-5</sup>
Ejemplo de referencia 3	30 (950-1.050)	70	-	4,5	9,7 × 10 <sup>-5</sup>
Ejemplo de referencia 4	30 (2.600-3.800)	70	-	4,5	6,4 × 10 <sup>-5</sup>
Ejemplo de referencia 5	30 (20.000-25.000)	70	-	4,5	6,3 × 10 <sup>-5</sup>

	Relación de masa de PEG (peso molecular promedio)	Relación de masa de BT	Relación de masa del tercer componente	Concentración de la solución de dispersión de BT utilizada [%]	Permeabilidad al vapor de agua [g·mm/cm <sup>2</sup> ·24 h·atm]
Ejemplo de referencia 6	60 (7.300-9.300)	40	-	4,5	9,7 × 10 <sup>-5</sup>
Ejemplo de referencia 7	20 (7.300-9.300)	80	-	3,2	9,4 × 10 <sup>-5</sup>
Ejemplo 3	26,4 (7.300-9.300)	61,6	12 (Span80)	3,2	5,2 × 10 <sup>-5</sup>
Ejemplo 4	26,4 (7.300-9.300)	61,6	12 (Tween80)	3,2	5,8 × 10 <sup>-5</sup>
Ejemplo de referencia 8	29 (7.300-9.300)	70	1 (parafina líquida)	3,2	3,8 × 10 <sup>-5</sup>
Ejemplo comparativo 1	70 (7.300-9.300)	30	-	3,2	1,7 × 10 <sup>-4</sup>
Ejemplo comparativo 2	10 (7.300-9.300)	90	-	3,2	2,8 × 10 <sup>-4</sup>
Ejemplo comparativo 3	-	70	30 (PEO)	3,2	7,5 × 10 <sup>-4</sup>
Ejemplo comparativo 4	-	61,6	26,4 (PVA)	3,2	1,9 × 10 <sup>-5</sup>
			12 (Span20)		

A partir de estos resultados, se reveló que la permeabilidad al vapor de agua es inferior a  $1,0 \times 10^{-4}$  g·mm/cm<sup>2</sup>·24 h·atm cuando la relación de masa del PEG y la arcilla expansiva está en el intervalo de 2:8 a 6:4 y se demostró que las películas formadas por los agentes de recubrimiento de los respectivos ejemplos tenían excelentes propiedades de barrera frente a los gases que son equivalentes a las de una lámina de PTP. Esto significa que, formando una capa delgada de película sobre la superficie de una preparación sólida farmacéutica con el agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica de acuerdo con la presente invención para recubrir la preparación sólida farmacéutica, se pueden conferir excelentes propiedades de barrera frente a los gases que son equivalentes a las de una lámina de PTP a la propia preparación sólida farmacéutica.

La película formada en el ejemplo de referencia 2 tenía un coeficiente de permeabilidad al oxígeno de  $1,4 \times 10^{-5}$  cm<sup>3</sup>·mm/cm<sup>2</sup>·24 h·atm, que era menor que  $1,0 \times 10^{-4}$  cm<sup>3</sup>·mm/cm<sup>2</sup>·24 h·atm. A partir de este resultado, se reveló que una película formada por el agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica de acuerdo con la presente invención tiene excelentes propiedades de barrera frente a los gases que son equivalentes a las de una lámina de PTP no solo para vapor de agua, sino también para oxígeno.

La tabla 3 muestra los resultados de la observación de los aspectos externos del comprimido del ejemplo 1, el comprimido del ejemplo comparativo 4 y un comprimido de valproato de sodio disponible comercialmente.

[Tabla 3]

	Observación del aspecto externo	
	Después de 1 día	Después de 12 días
Comprimido del ejemplo 1	Igual que antes del almacenamiento	Igual que antes del almacenamiento
Comprimido del ejemplo comparativo 4	Igual que antes del almacenamiento	Igual que antes del almacenamiento
Comprimido disponible comercialmente	Cambiado después del almacenamiento	-

De acuerdo con los resultados, aunque se observó un cambio en el aspecto externo (delicuescencia) para el comprimido de valproato de sodio disponible comercialmente después de un día de almacenamiento, no se observó ningún cambio en el aspecto externo para los comprimidos de valproato de sodio cuya superficie se recubrió con una capa delgada de película formada por el agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica de acuerdo con la presente invención (los comprimidos del ejemplo 1 y el ejemplo comparativo 4) incluso después de 12 días de almacenamiento. A partir de estos resultados, se reveló que, al recubrir una preparación sólida

farmacéutica con el agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica de acuerdo con la presente invención de tal manera que se forme una capa de película delgada sobre la superficie, se confieren a la preparación sólida farmacéutica propiedades de barrera frente a los gases que son equivalentes a las de una preparación sólida recubierta con el agente de recubrimiento de barrera frente a los gases del documento de patente 4.

5 A continuación, se investigó el efecto de un recubrimiento de película de barrera frente a los gases sobre el perfil de disolución. La figura 1 muestra los perfiles de disolución de los comprimidos del ejemplo 1 y del ejemplo comparativo 4 y un comprimido de valproato de sodio disponible comercialmente.

10 De acuerdo con los resultados mostrados en la figura 1, aunque casi ningún fármaco se eluyó del comprimido del ejemplo comparativo 4 incluso después de 45 minutos, el comprimido del ejemplo 1 y el comprimido de valproato de sodio disponible comercialmente mostraron una disolución de casi el 100%. A partir de estos resultados, se reveló que no hay absolutamente ningún efecto adverso sobre las propiedades de disgregación de una preparación sólida farmacéutica por sí misma, incluso cuando se recubre con una capa de película formada en la superficie utilizando el agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica de acuerdo con la presente invención. Cabe destacar que, para el comprimido de valproato de sodio disponible comercialmente después del almacenamiento, la prueba de disolución no se pudo realizar ya que el valproato de sodio se licuó durante el almacenamiento.

15 A partir de los resultados descritos anteriormente, como preparación farmacéutica, se comprobó que el comprimido de la presente invención era superior al comprimido de acuerdo con el documento de patente 4, ya que, aunque el comprimido de acuerdo con el documento de patente 4 representado por el ejemplo comparativo 4 mostraba propiedades de barrera frente a los gases, se observó una disolución marcadamente retrasada en comparación con el comprimido de la presente invención mostrado en el ejemplo 1.

20 Las figuras 2 (figuras 2-1, 2-2, 2-3 y 2-4) muestran los perfiles de disolución de los comprimidos del ejemplo 2 y del ejemplo comparativo 5 y un comprimido de montelukast sódico disponible comercialmente.

25 A partir de los resultados mostrados en las figuras 2, se confirmó que el comprimido de montelukast sódico disponible comercialmente absorbía la humedad durante el almacenamiento y mostraba un perfil de disolución marcadamente retrasado (figura 2-4). Mientras tanto, no se observó retraso en la disolución causada por el almacenamiento de los comprimidos del ejemplo 2 y del ejemplo comparativo 5 (figuras 2-2 y 2-3). Además, mientras que la disolución del fármaco del comprimido del ejemplo 2 comenzó aproximadamente 15 minutos después del comienzo de la prueba, para el comprimido del ejemplo comparativo 5, la disolución comenzó aproximadamente 30 minutos después del inicio de la prueba (figuras 2-2 y 2-3). Estos resultados significan que las preparaciones farmacéuticas sólidas cuya superficie estaba recubierta con una capa de película formada por el agente de recubrimiento para una preparación farmacéutica sólida de acuerdo con la presente invención retuvieron la propiedad de la rápida disolución del fármaco porque la propia película tenía propiedades de disgregación.

30 A partir de los resultados descritos anteriormente, como preparación farmacéutica, se comprobó que el comprimido de la presente invención era superior al comprimido de acuerdo con el documento de patente 4, ya que, aunque el comprimido de acuerdo con el documento de patente 4 representado por el ejemplo comparativo 5 mostraba propiedades de barrera frente a los gases, se observó una disolución marcadamente retrasada en comparación con el comprimido de la presente invención mostrado en el ejemplo 2.

35 (Medición TEM de la película)

40 Utilizando un procedimiento de haz de iones enfocado, las secciones transversales en la dirección del espesor de las películas respectivas formadas en los ejemplos de referencia 1 y 2 se observaron bajo un TEM. La figura 3 muestra una micrografía de la película formada en el ejemplo de referencia 1 y la figura 4 muestra una micrografía de la película formada en el ejemplo de referencia 2.

45 A partir de los resultados mostrados en las figuras 3 y 4, se reveló que, en estas películas formadas por el agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica de acuerdo con la presente invención, la arcilla expansiva se dispersó uniformemente en forma de una estructura laminada similar a una cinta.

50 La tabla 4 muestra las permeabilidades al vapor de agua de las películas de los ejemplos 5 y 6 en los que se utilizó etanol como disolvente de disolución del agente de recubrimiento. La tabla 5 muestra el aumento en la absorción de humedad de los comprimidos recubiertos que contienen montelukast sódico de los ejemplos 2 y 5 después de ser almacenados a 40°C y el 75% de HR.

55

60

[Tabla 4]

	Relación de masa de PEG (peso molecular promedio)	Relación de masa de BT	Relación de masa del tercer componente	Contenido sólido [%]	Disolvente de disolución	Permeabilidad al vapor de agua [ $\text{g}\cdot\text{mm}/\text{cm}^2\cdot 24 \text{ h}\cdot\text{atm}$ ]
Ejemplo 1	27,3 (7.300-9.300)	63,7	9 (Span20)	3,5	agua	$1,3 \times 10^{-5}$
Ejemplo 5	27,3 (7.300-9.300)	63,7	9 (Span20)	2,5	etanol al 30%	$8,6 \times 10^{-6}$
Ejemplo 6	27,3 (7.300-9.300)	63,7	9 (Span20)	2,0	etanol al 50%	$2,7 \times 10^{-5}$

[Tabla 5]

	Incremento en la absorción de humedad (% en masa)
Ejemplo de referencia 11 (comprimido disponible comercialmente)	3,9
Ejemplo 2	2,5
Ejemplo 5	1,6

- 5 De acuerdo con los resultados mostrados en la tabla 4, las películas de los ejemplos 5 y 6 en las que se utilizó etanol como disolvente de disolución tenían una permeabilidad al vapor de agua de menos de  $1,0 \times 10^{-4} \text{ cm}^3\cdot\text{mm}/\text{cm}^2\cdot 24 \text{ h}\cdot\text{atm}$ , de tal modo que se reveló que se podrían impartir excelentes propiedades de barrera frente a los gases equivalentes a las de una lámina de PTP a las preparaciones sólidas farmacéuticas por sí misma de la misma manera que en el ejemplo 1, en el que el disolvente de disolución era agua. En particular, la película del ejemplo 5
- 10 en la que se utilizó etanol al 30% como disolvente de disolución mostró notables propiedades de barrera frente a los gases con una permeabilidad al vapor de agua de  $8,6 \times 10^{-6} \text{ g}\cdot\text{mm}/\text{cm}^2\cdot 24 \text{ h}\cdot\text{atm}$ . Además, de acuerdo con los resultados mostrados en la tabla 5, mientras que el comprimido disponible comercialmente, un ejemplo de referencia, mostró un aumento en la absorción de humedad en un 3,9%, el comprimido recubierto que contenía montelukast sódico del ejemplo 2, en el que se utilizó agua como disolvente de recubrimiento y el comprimido
- 15 recubierto que contenía montelukast sódico del ejemplo 5 mostró un aumento en la absorción de humedad en el 2,5% y el 1,6%, respectivamente; por lo tanto, se reveló que el agente de recubrimiento de acuerdo con la presente invención confiere un alto rendimiento de barrera frente a los gases a una preparación sólida farmacéutica.

20 La tabla 6 muestra las permeabilidades al vapor de agua de la película preparada con PEG 1000 (ejemplo de referencia 3) y la película preparada con PEG 400 (ejemplo comparativo 6).

[Tabla 6]

	Relación de masa de PEG (peso molecular promedio)	Relación de masa de BT	Relación de masa del tercer componente	Concentración de la solución de dispersión de BT utilizada [%]	Permeabilidad al vapor de agua [ $\text{g}\cdot\text{mm}/\text{cm}^2\cdot 24 \text{ h}\cdot\text{atm}$ ]
Ejemplo de referencia 3	30 (950-1.050)	70	-	4,5	$9,7 \times 10^{-5}$
Ejemplo comparativo 6	30 (380-420)	70	-	3,2	$1,5 \times 10^{-4}$

- 25 Mientras que la película del ejemplo comparativo 6, en la que se utilizó un PEG que tenía una distribución de pesos moleculares de 380 a 420, tuvo una permeabilidad al vapor de agua de no menos de  $1,0 \times 10^{-4} \text{ cm}^3\cdot\text{mm}/\text{cm}^2\cdot 24 \text{ h}\cdot\text{atm}$ , la película del ejemplo de referencia 3, en la que se utilizó un PEG con una distribución de pesos moleculares de 950 a 1.050 tenía una permeabilidad al vapor de agua de menos de  $1,0 \times 10^{-4} \text{ cm}^3\cdot\text{mm}/\text{cm}^2\cdot 24 \text{ h}\cdot\text{atm}$ . Por lo tanto, se sugirió que, para permitir que una preparación sólida farmacéutica retenga un rendimiento de barrera frente a los gases equivalente al de una lámina de envasado de PTP, se requiere que el PEG tenga una distribución de
- 30 pesos moleculares de no menos de 950.

La Tabla 7 muestra las permeabilidades al vapor de agua de las películas que tienen diferentes relaciones de masa del tercer componente en los respectivos agentes de recubrimiento.

[Tabla 7]

	Relación de masa de PEG (peso molecular promedio)	Relación de masa de BT	Relación de masa del tercer componente	Concentración de la solución de dispersión de BT utilizada [%]	Permeabilidad al vapor de agua [g·mm/cm <sup>2</sup> ·24 h·atm]
Ejemplo 7	21 (7.300-9.300)	49	30 (Span20)	4,5	$6,9 \times 10^{-5}$
Ejemplo comparativo 7	18 (7.300-9.300)	42	40 (Span20)	4,5	$5,1 \times 10^{-4}$

Mientras que la película del ejemplo 7, en el que la relación de masa del tercer componente era del 30%, tenía una permeabilidad al vapor de agua de menos de  $1,0 \times 10^{-4}$  cm<sup>3</sup>·mm/cm<sup>2</sup>·24 h·atm, la película del ejemplo comparativo 7 en la que la relación de masa del tercer componente era del 40%, tenía una permeabilidad al vapor de agua de no menos de  $1,0 \times 10^{-4}$  cm<sup>3</sup>·mm/cm<sup>2</sup>·24 h·atm. Por lo tanto, se sugirió que, para permitir que una preparación sólida farmacéutica retenga un rendimiento de barrera frente a los gases equivalente al de una lámina de envasado de PTP, se requiere que la proporción de masa del tercer componente que se agrega al agente de recubrimiento no sea mayor del 30%.

La tabla 8 muestra las permeabilidades al vapor de agua de las películas que se formaron mediante un agente de recubrimiento preparado utilizando FILMIX.

[Tabla 8]

	Relación de masa de PEG (peso molecular promedio)	Relación de masa de BT	Relación de masa del tercer componente	Aparato utilizado en la preparación	Permeabilidad al vapor de agua [g·mm/cm <sup>2</sup> ·24 h·atm]
Ejemplo 1	27,3 (7.300-9.300)	63,7	9 (Span20)	POLYTRON	$1,3 \times 10^{-5}$
Ejemplo 8	26,9 (7.300-9.300)	64,0	9,1 (Span20)	FILMIX	$2,7 \times 10^{-5}$
Ejemplo 9	27,3 (7.300-9.300)	64,0	(Span20)	FILMIX	$2,5 \times 10^{-5}$

Las películas de los ejemplos 8 y 9 que se prepararon utilizando FILMIX tenían una permeabilidad al vapor de agua de menos de  $1,0 \times 10^{-4}$  cm<sup>3</sup>·mm/cm<sup>2</sup>·24 h·atm. Por lo tanto, se reveló que el aparato de dispersión por agitación que se utilizará en la preparación del agente de recubrimiento no está restringido a un homogeneizador (Polytron; Kinematica AG) y que, siempre que el aparato sea capaz de dispersar los componentes de tal manera que el agente de recubrimiento resultante se puede filtrar por succión a través de un papel de filtro, independientemente de si los componentes se añaden en forma de un líquido o un sólido, tal como un polvo, se puede preparar un agente de recubrimiento que permite que una preparación sólida farmacéutica retenga el rendimiento de barrera frente a los gases equivalente al de una lámina de envasado de PTP.

La tabla 9 muestra los valores de  $\Delta E$ . Los valores de  $\Delta E$  se determinaron colocando un conjunto del comprimido de olmesartán medoxomilo recubierto del ejemplo 10 y un comprimido que contenía clorhidrato de metformina disponible comercialmente, un conjunto del agente de recubrimiento de barrera frente a los gases del ejemplo comparativo 8 y un comprimido que contenía clorhidrato de metformina disponible comercialmente o un conjunto del comprimido que contenía olmesartán medoxomilo disponible comercialmente del ejemplo de referencia 12 y un comprimido que contenía clorhidrato de metformina disponible comercialmente en la misma botella, almacenando la botella durante una semana a 40°C y el 75% de HR, y, a continuación, evaluando el cambio en color de los comprimidos respectivos que contenían clorhidrato de metformina antes y después del almacenamiento utilizando un medidor de la diferencia de color.

[Tabla 9]

	$\Delta E$
Ejemplo 10	0,6
Ejemplo comparativo 8	16
Ejemplo de referencia12	47

Como resultado, el comprimido de clorhidrato de metformina que se almacenó en la misma botella que el comprimido de olmesartán medoxomilo recubierto del ejemplo 10 mostró un valor  $\Delta E$  claramente más pequeño que el del comprimido de clorhidrato de metformina almacenado en la misma botella que el agente de recubrimiento de barrera frente a los gases del ejemplo comparativo 8. A partir de esto, se reveló que un comprimido de olmesartán medoxomilo recubierto con el agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica de acuerdo con la presente invención inhibe el cambio de color de un comprimido que contiene clorhidrato de metformina durante el almacenamiento causado por el diacetilo degradado y liberado por el olmesartán medoxomilo. Además, se sugirió que los efectos de barrera frente a los gases del agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica

de acuerdo con la presente invención son superiores en comparación con la tecnología de barrera frente a los gases descrita en el documento de patente 6.

**APLICABILIDAD INDUSTRIAL**

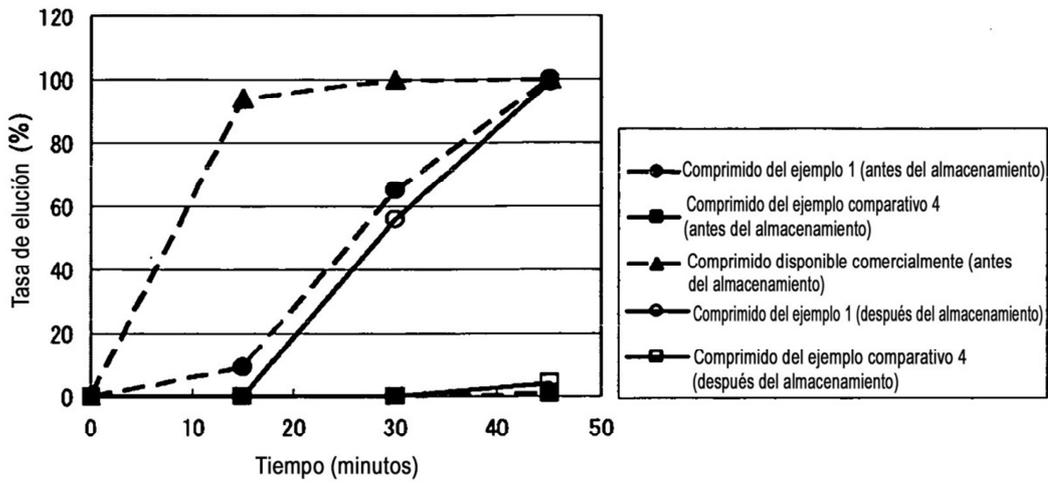
5

En el sector de los productos farmacéuticos, el agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede utilizar adecuadamente en la formación de una capa de película para recubrir una preparación sólida farmacéutica.

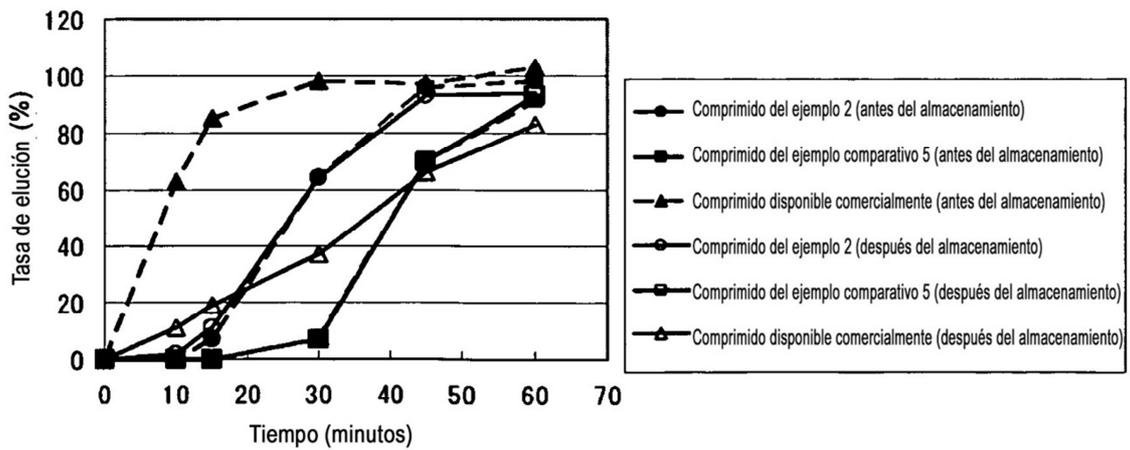
## REIVINDICACIONES

1. Agente de recubrimiento para una preparación sólida farmacéutica, que comprende un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 950 a 25.000 y una arcilla expansiva y un surfactante en una cantidad de 0,01 a 30 partes en masa con respecto a la cantidad total de PEG y arcilla expansiva, en el que la relación de masa de dicho polietilenglicol y dicha arcilla expansiva es de 2:8 a 6:4,  
5 la arcilla expansiva se encuentra en un estado expandido  
la arcilla expansiva se dispersa de manera uniforme en forma de una estructura laminada similar a una cinta en una película formada por el agente de recubrimiento,  
10 la relación de la arcilla expansiva en una película formada por el agente de recubrimiento no es inferior al 20%.
2. Agente de recubrimiento, según la reivindicación 1, en el que dicha arcilla expansiva es bentonita o silicato de magnesio y aluminio.
- 15 3. Agente de recubrimiento, según la reivindicación 1 o 2, que comprende un surfactante de tipo derivado de alcohol de azúcar en una cantidad del 0,5 al 30%.
4. Agente de recubrimiento, según la reivindicación 3, en el que dicho surfactante de tipo derivado de alcohol de azúcar es un éster de ácido graso de sorbitán.  
20
5. Formulación de película farmacéutica, que comprende un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 950 a 25.000 y una arcilla expansiva y un surfactante en una cantidad de 0,01 a 30 partes en masa con respecto a la cantidad total de PEG y arcilla expansiva,  
25 en la que la relación de masa de dicho polietilenglicol y dicha arcilla expansiva es de 2:8 a 6:4,  
la arcilla expansiva se encuentra en un estado expandido,  
la relación de la arcilla expansiva no es inferior al 20%,  
la arcilla expansiva se dispersa de manera uniforme en forma de una estructura laminada similar a una cinta en una película formada por el agente de recubrimiento, y  
30 la permeabilidad al vapor de agua a una temperatura ambiente de 40°C y una humedad relativa del 75% es inferior a  $1,0 \times 10^{-4}$  g·mm/cm<sup>2</sup>·24 h·atm.
6. Preparación sólida farmacéutica recubierta que comprende una capa de recubrimiento,  
35 comprendiendo dicha capa de recubrimiento un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 950 a 25.000 y una arcilla expansiva y un surfactante en una cantidad de 0,01 a 30 partes en masa con respecto a la cantidad total de PEG y arcilla expansiva,  
en cuya capa de recubrimiento la relación de masa de dicho polietilenglicol y dicha arcilla expansiva es de 2:8 a 6:4,  
la arcilla expansiva se encuentra en un estado expandido,  
40 la arcilla expansiva se dispersa de manera uniforme en forma de una estructura laminada similar a una cinta en una película formada por el agente de recubrimiento,  
la relación de la arcilla expansiva en una película no es inferior al 20%, y  
la permeabilidad al vapor de agua a una temperatura ambiente de 40°C y una humedad relativa del 75% es inferior a  $1,0 \times 10^{-4}$  g·mm/cm<sup>2</sup>·24 h·atm.

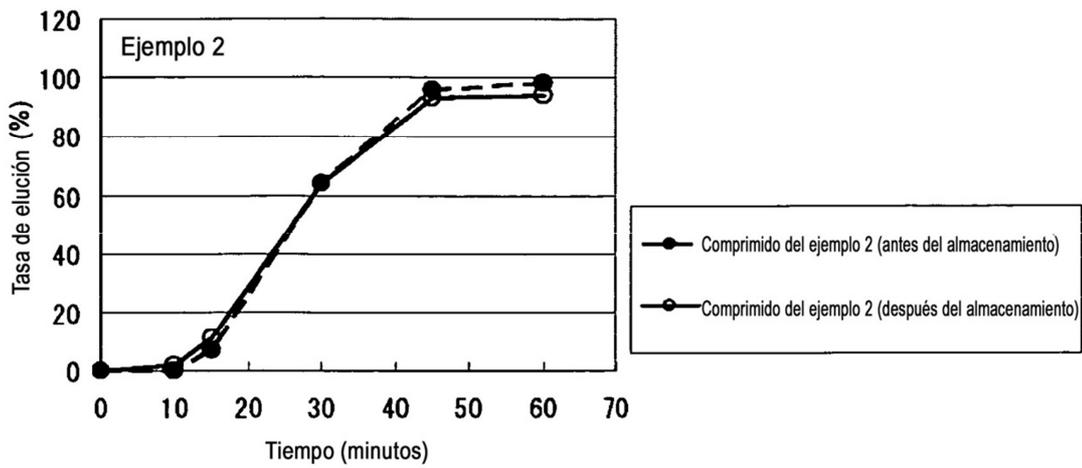
[Fig. 1]



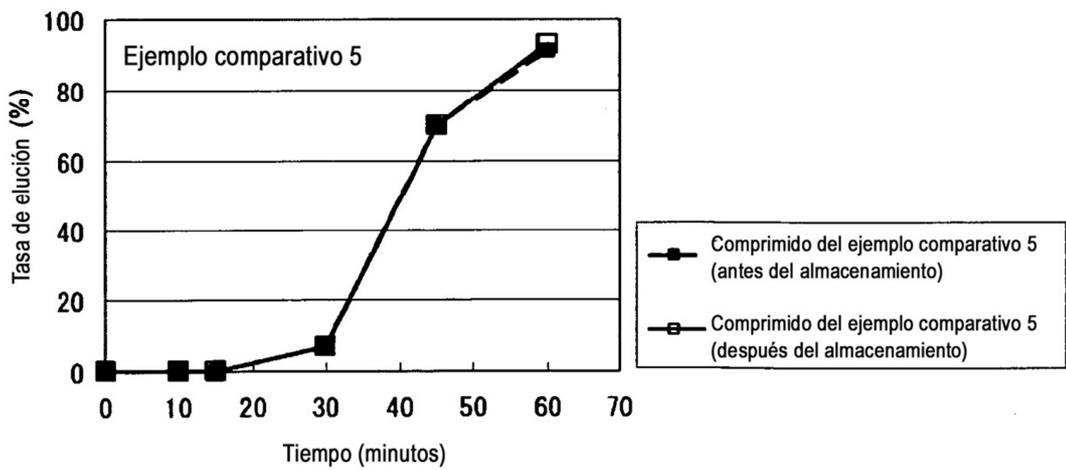
[Fig. 2-1]



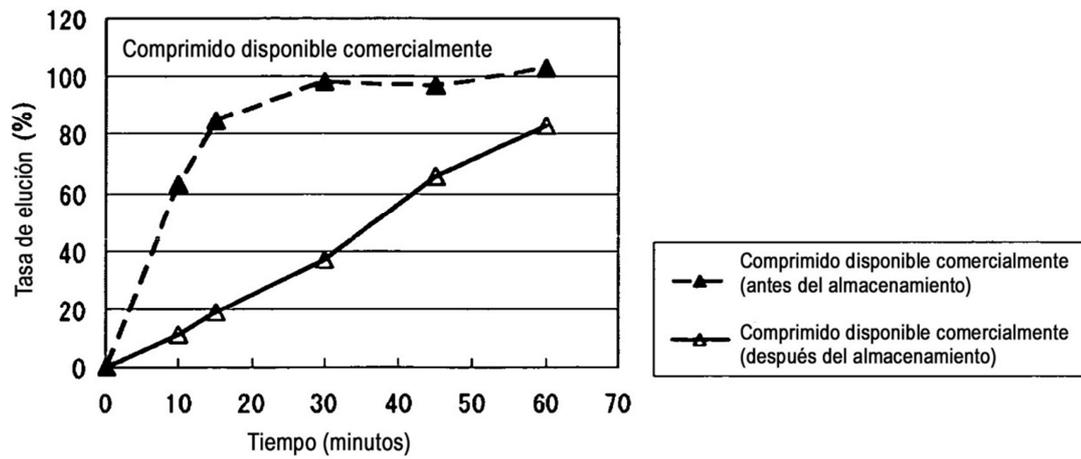
[Fig. 2-2]



[Fig. 2-3]



[Fig. 2-4]



[Fig. 3]



[Fig. 4]



No. 4.02.0204.1.112  
Print Mag: 17000x @ 7.0 in

100 um  
100° 200.0kV  
Direct Mag. 2000x