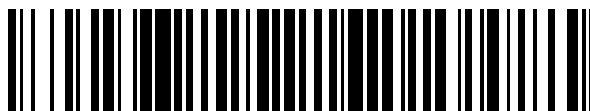


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 723 029**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/32 (2006.01)

A61K 31/4465 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/34 (2007.01)

A61P 25/24 (2006.01)

C07D 211/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2011** **PCT/JP2011/060478**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2011** **WO11136373**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2011** **E 11775154 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019** **EP 2564837**

54 Título: **Tableta entérica**

30 Prioridad:

30.04.2010 JP 2010105668

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

21.08.2019

73 Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)

1-1 Doshomachi 4-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

72 Inventor/es:

MISAKI, MASAFUMI;
TSUSHIMA, YUKI y
NIWA, MASAHIRO

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 723 029 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

Tableta entérica

5 Campo técnico

La presente invención se relaciona con una tableta entérica como se especifica en la reivindicación 1, que es de una resistencia superior al ácido, que no permite la disolución de un medicamento durante la permanencia en el estómago e inmediatamente después de su excreción del estómago, y permite la disolución del medicamento por primera vez
10 luego de que llega al intestino.

Antecedentes de la técnica

El recubrimiento entérico se ha usado frecuentemente con diferentes fines, principalmente para proteger contra el ácido gástrico a los medicamentos inestables en ácido, proteger la membrana mucosa gástrica de medicamentos que estimulan o dañan la pared estomacal, etc. Se conocen muchas tabletas que contienen un ingrediente activo y un componente alcalino, que está revestido con un agente de recubrimiento entérico (documentos de patente 1 - 17). Además, se conoce el uso de un copolímero de ácido metacrílico como un agente de recubrimiento entérico. El copolímero de ácido metacrílico está disponible en el comercio como copolímero EUDRAGIT (marca registrada),
20 fabricado por Evonik Industries AG). Además, también está disponible en el comercio Acryl-EZE (fabricado por Colorcon Ltd.), que contiene bicarbonato de sodio (componente alcalino) como sustrato de recubrimiento entérico anticipado para mejorar la capacidad de dispersión del polímero. Además, se sabe que el talco se usa generalmente como lubricante en un agente de recubrimiento entérico, y el contenido de talco es de preferencia 50% (relación de peso) en relación con el componente polimérico (documento no de patente 1). El documento US 2006/134216 A1 describe composiciones de recubrimiento de película entérica basadas en un polímero de película entérica y un antiadherente, en donde las composiciones no contienen un agente alcalino. Como antiadherentes se mencionan talco, dióxido de silicio, gel de sílice, sílice pirógena, caolín, estearato de glicerilo y mezclas de los mismos.
25

Como un compuesto que demuestra una acción inhibitoria de recaptación de serotonina y es útil en el tratamiento de los trastornos afectivos, como la depresión, y los trastornos de ansiedad, como el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno obsesivo, se conocen los derivados de 4-[2-(fenilsulfanil) fenil]piperidina (documentos de patente 18, 19). El documento WO 2009/076962 A1 describe la 4-[2-(4-dimetilfenilsulfanil) fenil] piperidina como un inhibidor de la recaptación de la noradrenalina y un antagonista del receptor de serotonina 3 (5-HT₃).
30

35 Técnica anterior

[Documentos de patente]

[Documento de patente 1] Patente en EE. UU. Núm. 4539198

40 [Documento de patente 2] Patente en EE. UU. Núm. 5711967

[Documento de patente 3] WO98/27967

45 [Documento de patente 4] WO2001/058424

[Documento de patente 5] US-A-2005/025824

[Documento de patente 6] US-A-2004/028737

50 [Documento de patente 7] WO2004/108067

[Documento de patente 8] WO2004/096208

55 [Documento de patente 9] WO2005/041934

[Documento de patente 10] US-A-2005/118256

[Documento de patente 11] WO2005/055955

60 [Documento de patente 12] WO2005/072709

[Documento de patente 13] WO2005/077420

65 [Documento de patente 14] WO2005/099666

[Documento de patente 15] WO2005/105036

[Documento de patente 16] WO2005/105045

5 [Documento de patente 17] WO2006/014973

[Documento de patente 18] WO2003/029232

10 [Documento de patente 19] WO2008/113358

[Documento no de patente]

[Documento no de patente 1] Guideline for Formulation Development and Process Technology for Enteric Coatings, EVONIK INDUSTRIES, Pharma Polymers 03/2009, 3.1e

15 Descripción de la invención

Problemas que debe resolver la invención

20 Uno de los objetivos de la presente invención es mejorar, en una tableta oral que contenga 4-[2-(4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperidina, o una de sus sales, como un ingrediente activo, la resistencia al ácido de la preparación y la biodisponibilidad del ingrediente activo.

Medios de resolución de los problemas

25 Los presentes inventores han realizado estudios intensivos en un intento por resolver los problemas antes mencionados y descubrieron que la disolución del ingrediente activo durante la permanencia en el estómago e inmediatamente después de su excreción del estómago se puede suprimir mediante la formación de una capa de recubrimiento entérico que contenga talco en un peso de 10 a 25 % del componente polimérico y básicamente libre de componente alcalino, en donde el peso del componente polimérico respecto al área superficial de la tableta núcleo es de 4 a 8 mg/cm² como resultado de lo cual se puede aumentar la biodisponibilidad y la resistencia al ácido del ingrediente activo, lo que produce la realización de la presente invención.

Asimismo, la presente invención se relaciona con:

35 [1] una tableta entérica que comprende 1) una tableta núcleo compuesta de 4-[2-(4-metilfenilsulfanil)-fenil]piperidina o una de sus sales,

2) una capa de recubrimiento entérico que comprende a) uno o más tipos de componentes poliméricos seleccionados entre copolímero de ácido metacrílico, ftalato de hipromelosa, succinato de acetato de hipromelosa, ftalato de acetato de celulosa y ftalato de acetato polivinílico, y

b) talco en un peso de 10 a 25 % o menos de dicho(s) componente(s) polimérico(s) y c) básicamente sin componente alcalino, en donde el peso del componente polimérico respecto al área superficial de la tableta núcleo es de 4 a 8 mg/cm²,

45 [2] la tableta entérica de la invención antes mencionada [1], caracterizada porque el componente polimérico es un copolímero de ácido metacrílico compuesto de:

1) ácido metacrílico y

50 2) uno o más tipos de monómeros seleccionados entre metilacrilato, etilacrilato y metacrilato de metilo,

[3] la tableta entérica de la invención antes mencionada [2], caracterizada porque el copolímero de ácido metacrílico es:

55 1) un copolímero de ácido metacrílico y etilacrilato,

2) un copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo, o

3) un copolímero de ácido metacrílico, metilacrilato y metacrilato de metilo,

60 [4] la tableta entérica de la invención antes mencionada [1], caracterizada porque el talco tiene un tamaño promedio de partícula (tamaño promedio de partícula por volumen; diámetro medio D50) de 0,1 µm a 15 µm,

65 [5] la tableta entérica de la invención antes mencionada [1], caracterizada porque la capa de recubrimiento entérico también comprende plastificante,

[6] la tableta entérica de la invención antes mencionada [1], caracterizada porque el peso del componente polimérico con respecto al área superficial de la tableta núcleo es 4 a 6 mg/cm².

Efecto de la invención

Al usar la tableta entérica de la presente invención, la infiltración del jugo gástrico en una tableta se puede impedir mejorando la resistencia de la tableta al ácido, lo que a su vez suprime la gelación de la tableta y permite su rápida desintegración después de llegar al intestino y la disolución del ingrediente activo. Como resultado de ello, se mejora la biodisponibilidad del ingrediente activo. La tableta entérica de la presente invención es inocua y no es tóxica, y se puede administrar eficazmente a seres humanos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se explica en detalle a continuación.

En la presente memoria descriptiva, el término "tableta entérica" se refiere a una tableta que tiene un núcleo que contiene un ingrediente activo, que está revestido con un sustrato de recubrimiento entérico que contiene un polímero entérico. De preferencia, la presente invención proporciona una tableta entérica, en donde un núcleo que contiene un ingrediente activo se recubre con un sustrato de recubrimiento entérico que contiene un polímero entérico. De ahora en adelante, la tableta entérica de la presente invención a veces se denomina también la tableta de la presente invención.

En la presente memoria descriptiva, la capa formada por un sustrato de recubrimiento entérico en la tableta entérica se denomina como una capa de recubrimiento entérico.

El núcleo que contiene un ingrediente activo es una tableta. Descrito como un sustrato de recubrimiento entérico son además gránulos finos, gránulos, tabletas obtenidas por compresión-moldeado de gránulos finos o gránulos, y similares. De ahora en adelante, un núcleo que contenga un ingrediente activo, que está en la forma de tableta, también se denomina como una tableta núcleo.

En la presente memoria descriptiva, el "sustrato de recubrimiento entérico" se refiere a una sustancia que contiene un polímero entérico, un lubricante, un plastificante, un pigmento, etc., y se refiere a un sustrato para el recubrimiento del núcleo antes mencionado que contenga un ingrediente activo.

En la presente memoria descriptiva, el "polímero entérico" se limita a uno o más tipos de componentes poliméricos seleccionados entre copolímero de ácido metacrílico, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (de ahora en adelante, también denominado como ftalato de hipromelosa), succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (de ahora en adelante, también denominado como succinato de acetato de hipromelosa), ftalato de acetato de celulosa, y ftalato de acetato polivinílico. Particularmente, es preferible un copolímero de ácido metacrílico, de mayor preferencia es un copolímero de ácido metacrílico formado por 1) ácido metacrílico y 2) uno o más tipos de monómeros seleccionados entre metilacrilato, etilacrilato y metacrilato de metilo, y de especial preferencia es 1) un copolímero de ácido metacrílico y etilacrilato, 2) un copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo o 3) un copolímero de ácido metacrílico, metilacrilato y metacrilato de metilo.

Si bien la cantidad de polímero entérico que se debe aplicar varía dependiendo del tamaño, la forma, etc., del núcleo que contiene el ingrediente activo, en la práctica de la invención es de 4 a 8 mg/cm², de preferencia 4 a 6 mg/cm², según el área superficial del núcleo, considerando los aspectos de resistencia al ácido y la propiedad de desintegración.

En la tableta de la presente invención, la capa de recubrimiento entérico se caracteriza por contener al menos talco como un lubricante. El contenido de talco por peso es de 10 a 25 % en relación con los componentes poliméricos antes mencionados. En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario, la relación de peso de los componentes poliméricos se refiere a la relación de peso con respecto al peso de los componentes poliméricos secos. De preferencia, el talco usado tiene un grado de partículas finas, específicamente, uno con un tamaño promedio de partícula (tamaño promedio de partícula por volumen; diámetro medio D50) de 0,1 µm a 15 µm, de preferencia de 1 µm a 10 µm.

Si el peso supera el 40%, el talco no se dispersa uniformemente, lo que provoca problemas de productividad de la tableta. El contenido de talco es de 10 % para permitirle actuar como un lubricante. Con respecto al aspecto de la capacidad de dispersión, el contenido de talco está en una relación de peso de 10 a 25% en relación con los componentes poliméricos antes mencionados. Dicha cantidad del talco es considerablemente menor que la cantidad usada o recomendada generalmente en este campo.

En la capa de recubrimiento entérico, debido a que el talco se dispersa como un componente insoluble, una cantidad menor y un tamaño de partícula menor disminuyen la permeabilidad al agua de la membrana; además, debiera haber una mejora en la resistencia al ácido. Además, debido a que el talco se encuentra en un estado de dispersión durante

la preparación del sustrato de recubrimiento entérico, se mejora el estado de dispersión de una cantidad pequeña y un tamaño de partícula pequeño del talco, lo que impide la sedimentación del talco durante la etapa de recubrimiento y permite la formación de una membrana uniforme de la capa de recubrimiento entérico.

- 5 Más aún, además del talco, se puede incluir otro lubricante. Algunos ejemplos de este lubricante son estearato de magnesio, éster de sacarosa de ácido graso, polietilenglicol, ácido esteárico, etc.

En la tableta de la presente invención, la capa de recubrimiento entérico puede contener un plastificante si es necesario. En la presente memoria descriptiva, si bien el "plastificante" no es particularmente específico, se pueden
10 mencionar citrato de trietilo, citrato de acetiltributilo, éster de ácido acético y de ácido graso de glicerol, triacetina, dibutilftalato, polisorbato 80, polietilenglicol, propilenglicol, alguna de sus mezclas, etc., de preferencia citrato de trietilo. Con respecto al aspecto de la capacidad de formación de membrana de la capa de recubrimiento entérico, el contenido de plastificante generalmente está en una relación de peso de 5 a 70 % en relación con los componentes poliméricos antes mencionados, y las personas con habilidades comunes en el arte pueden determinar el contenido dependiendo
15 del tipo de polímero. Si se usa un copolímero de ácido metacrílico (dispersión), de preferencia su contenido debe estar en una relación de peso de aproximadamente 10 a 20 %.

En la tableta de la presente invención, la capa de recubrimiento entérico puede contener un pigmento si es necesario. En la presente memoria descriptiva, el término "pigmento" se usa para referirse al colorante, agente colorante, tinte,
20 etc., y se puede mencionar, por ejemplo, dióxido de titanio, óxido de hierro (rojo, amarillo), colorante alimentario amarillo Núm. 5, colorante alimentario azul Núm. 2, etc.

En la tableta de la presente invención, la capa de recubrimiento entérico está básicamente libre de un componente alcalino. Aquí, el componente alcalino se refiere, por ejemplo, a componentes tales como bicarbonato de sodio,
25 hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de magnesio, etc., agregado a Acryl-EZE fabricado por Colorcon Ltd. con el fin de mejorar la capacidad de dispersión del polímero.

Aquí, "estar básicamente libre de un componente alcalino" significa que no se agrega ningún componente alcalino, y aquí no se considera la presencia ni ausencia de ciertas cantidades de componente alcalino, lo que no influye en las
30 propiedades de la tableta, como la resistencia al ácido, la propiedad de desintegración, la propiedad de disolución del ingrediente activo, etc.

A pesar de que los detalles aparecen a continuación en los ejemplos, debido a que la tableta de la presente invención contiene talco a una relación predeterminada y, de preferencia, una cantidad correcta de un plastificante, se puede
35 obtener una buena capacidad de dispersión del polímero sin el uso de un componente alcalino. Además, debido a que la tableta tiene una resistencia muy superior al ácido, es superior como una tableta entérica. La tableta de la presente invención libre de un componente alcalino suprime la disolución de un ingrediente activo de la tableta cerca del rango neutro (aproximadamente pH 4,5), como resultado de lo cual se puede obtener un efecto superior como una tableta entérica de modo que el ingrediente activo se disuelve por primera vez después de llegar al intestino.

40 El "ingrediente activo" de la presente memoria descriptiva se refiere a un compuesto con una acción farmacológica.

El "ingrediente activo" de la presente memoria descriptiva es 4-[2-(4-metilfenilsulfanil) fenil]piperidina, o una de sus sales, lo que se describe en WO2003/029232.

45 La 4-[2-(4-metilfenilsulfanil) fenil]piperidina y una de sus sales se puede producir mediante el método descrito en los ejemplos de WO2003/029232.

Como una sal de 4-[2-(4-metilfenilsulfanil) fenil]piperidina, es preferible una sal por adición de ácido farmacológicamente aceptable. Como esta sal, se puede usar una sal con un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido
50 clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.) o una sal con un ácido orgánico (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc.). Entre ellos, es preferible una sal de ácido inorgánico, y de especial preferencia es la sal
55 bromhídrica.

La 4-[2-(2-metilfenilsulfanil) fenil]piperidina se puede aislar y purificar mediante un método de separación conocido en sí, por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.

60 Cuando la 4-[2-(4-metilfenilsulfanil) fenil]piperidina se obtiene en su forma libre, se puede convertir en una sal objetivo según un método conocido en sí o un método análogo a él. Por el contrario, si se obtiene como una sal, se puede convertir a su forma libre u otra sal objetivo según un método conocido en sí o un método análogo a él.

La 4-[2-(4-metilfenilsulfanil) fenil]piperidina puede ser un hidrato o un no hidrato. Algunos ejemplos de hidrato son monohidrato, 1.5 hidrato, 2 hidrato, etc. Además, la 4-[2-(4-metilfenilsulfanil) fenil]piperidina también se puede
65 presentar como un solvato con etanol, etc.

El método de producción de la tableta entérica de la presente invención se describe a continuación.

(1) Núcleo que contiene el ingrediente activo

La tableta núcleo que se va a aplicar junto con un recubrimiento con un sustrato de recubrimiento entérico en la presente invención se puede obtener mediante granulación y tamizado usando un ingrediente activo, un excipiente y un aglutinante, para luego mezclar el polvo tamizado obtenido con un desintegrante y un lubricante, y obtener tabletas de la mezcla con un sacabocados. Como estos excipientes, se pueden usar los aglutinantes, desintegrantes y lubricantes convencionalmente usados para la producción de tabletas. Además, cada etapa de granulación, tamizado, mezcla y fabricación de tabletas se puede realizar mediante métodos convencionalmente usados.

Si bien el excipiente no es particularmente específico, se puede mencionar, por ejemplo, uno o más componentes seleccionados entre sacáridos tales como lactosa, sacarosa, manitol, etc., almidón, almidón parcialmente pregelatinizado, almidón de maíz, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, sulfato de calcio, carbonato de calcio precipitado, dióxido de sílica hidratado, etc.

Si bien el aglutinante no es particularmente específico, se puede mencionar uno o más tipos de componentes seleccionados entre oligosacáridos o alcoholes de azúcar, como sacarosa, glucosa, lactosa, maltosa, sorbitol, manitol, etc.; polisacáridos, como dextrina, almidón, alginato de sodio, carragenina, goma guar, goma arábica, agar, etc.; polímeros naturales, como tragacanto, gelatina, gluten, etc.; derivados de la celulosa, como metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etc.; polímeros sintéticos, como polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, acetato polivinílico, polietilenglicol, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, etc.

Si bien el desintegrante no es particularmente específico, se puede mencionar uno o más tipos de componentes seleccionados entre carboximetilcelulosa cálcica, glicolato de almidón de sodio, almidón de maíz, almidón hidroxipropílico, almidón parcialmente pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, etc.

Si bien el lubricante no es particularmente específico, se pueden mencionar aquellos que son similares a los usados para el recubrimiento entérico antes mencionado. Algunos ejemplos de ello son uno o más tipos de componentes seleccionados entre talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, sílice coloidal, ácido esteárico, dióxido de sílica hidratado, ceras, aceite hidrogenado, polietilenglicol, benzoato de sodio, estearilfumarato de sodio, etc.

El tamaño de la tableta núcleo se establece de preferencia generalmente en 3 a 15 mm de diámetro, de preferencia 5 a 8 mm.

(2) Tableta con un núcleo que contiene un ingrediente activo, recubierta con sustrato de recubrimiento entérico

El sustrato de recubrimiento entérico que se usa para recubrimiento es el mencionado anteriormente. Se puede usar un sustrato de recubrimiento entérico disolviendo un polímero entérico y talco en un solvente orgánico o en forma de un látex acuoso o una dispersión en agua. Si es necesario, también se puede usar un plastificante. Además, también se puede aplicar un recubrimiento seco que comprenda rociar directamente un polvo mezclado de un polímero y talco, y simultáneamente, rociar un plastificante.

La cantidad de sustrato de recubrimiento entérico que se va a aplicar se establece en 4 a 8 mg/cm², de preferencia 4 a 6 mg/cm², como la cantidad del polímero entérico que se debe aplicar según el área superficial de la tableta núcleo.

El equipo de recubrimiento puede ser un medio conocido en forma convencional. Por ejemplo, para rociar el recubrimiento, se puede usar un equipo de recubrimiento de recipiente, un equipo de recubrimiento de tambor, un equipo de recubrimiento de lecho fluidizado o un equipo de recubrimiento de lecho fluidizado con agitación. Como rociador conectado a dichos equipos, se puede usar un rociador de aire, un rociador sin aire, un rociador de 3 fluidos, etc. Por ejemplo, para el tipo seco, se puede mencionar el equipo de recubrimiento fluidizado centrífugo, un equipo de recubrimiento de recipiente, un equipo de recubrimiento de lecho fluidizado, un equipo de recubrimiento de lecho fluidizado de rotación centrífuga, etc.

El sustrato de recubrimiento entérico antes mencionado se combina con un equipo de recubrimiento para aplicar el recubrimiento entérico a una tableta núcleo que contenga un ingrediente activo. Una vez finalizada la operación de recubrimiento, se puede realizar un secado mediante algún método convencional, tratamiento de calor, operación de pulido, recubrimiento con azúcar, recubrimiento usando otra capa base, etc.

Si es necesario, se puede aplicar una capa de recubrimiento intermedia, que bloquee el contacto directo entre el ingrediente activo y un polímero entérico. Tal una capa de recubrimiento intermedia de este tipo puede estar compuesta de varias capas.

Algunos ejemplos de sustancia de recubrimiento para una capa de recubrimiento intermedia incluyen sustratos

poliméricos, como hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa; por ejemplo, TC-5, etc.), polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, metilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, etc. mezclados con sacarosa [sacarosa purificada (pulverizada (azúcar en polvo) o no pulverizada), etc.]; azúcares de almidón, como almidón de maíz, etc.; sacáridos, como lactosa, miel y alcohol de azúcar (D-manitol, eritritol etc.), etc., según corresponda. Además, una capa de recubrimiento intermedia puede contener, según corresponda, un excipiente (por ejemplo, un agente bloqueador de la luz (dióxido de titanio, etc.), un antiestático (dióxido de titanio, talco, etc.) y un aglutinante (polietilenglicol, etc.) etc.), que se agrega si es necesario para el procedimiento de fabricación de tabletas antes mencionado.

En general, la cantidad de capa de recubrimiento intermedia que se debe aplicar va aproximadamente de 0,02 partes por peso a aproximadamente 0,10 partes por peso, de preferencia aproximadamente 0,02 partes por peso a aproximadamente 0,05 partes por peso, por 1 parte por peso de la tableta núcleo que contiene un ingrediente activo. El recubrimiento se puede aplicar mediante un método convencional. Por ejemplo, es preferible diluir estos componentes de la capa de recubrimiento intermedia con agua purificada, etc. (solución de recubrimiento de capa intermedia) y rociar la solución como un líquido. En este caso, es preferible rociar un aglutinante, como hidroxipropilcelulosa, etc. Luego, la capa de recubrimiento intermedia se puede revestir con el sustrato de recubrimiento entérico.

Las tabletas entéricas producidas de este modo se pueden evaluar en cuanto a su desempeño entérico, por ejemplo, mediante la presencia o ausencia de disolución de un ingrediente activo en el 1er fluido en la prueba de desintegración definida en la farmacopea japonesa o en un tampón de un pH aproximado de 4,5; la evaluación de la cantidad de la solución de prueba ácida que penetró a la tableta; y la medición del tiempo de desintegración de la tableta en un tampón neutro representado por el 2do fluido en la prueba de desintegración definida en la farmacopea japonesa.

El contenido del ingrediente activo de la tableta entérica de la presente invención es de aproximadamente 1 a 30 mg, de preferencia 5 a 20 mg, por tableta.

La presente invención se explica en mayor detalle a continuación mediante los ejemplos, los ejemplos comparativos y un ejemplo experimental, que no se deben interpretar como limitantes. Una variedad de aditivos usados en los ejemplos de referencia, ejemplos, ejemplos comparativos y ejemplos experimentales resultaron productos compatibles de la farmacopea japonesa, 15ª edición, o los excipientes farmacéuticos japoneses de 2003.

El bromhidrato de 4-[2-(4-metilfenilsulfanil) fenil]piperidina usado en los ejemplos, ejemplos comparativos y ejemplos experimentales se produjo adecuadamente según el método descrito en los ejemplos de WO2003/029232. Además, como copolímero de ácido metacrílico (dispersión), se usó Eudragit (marca registrada, L30D-55, fabricado por Evonic Industries AG). Eudragit L30D-55 es una dispersión de un copolímero de ácido metacrílico y etilacrilato (concentración de contenido de sólidos de 30 %) y contiene polisorbato 80 y laurilsulfato de sodio. La relación de composición del contenido de sólidos es copolímero de ácido metacrílico (97 % por peso):polisorbato 80 (2,3 % por peso):laurilsulfato de sodio (0,7 % por peso).

Ejemplos

Preparación del sustrato de recubrimiento entérico 1 (solución de recubrimiento de película entérica 1: 25 % por peso de talco)

La composición aparece en la tabla 1. Se preparó el sustrato de recubrimiento entérico 1 (671,8 g, concentración de contenido de sólidos: 15 % por peso).

Para su preparación, se sometió dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo, con una mala capacidad de dispersión, a un dispersante capaz de aplicar un alto esfuerzo de corte (velocidad de rotación de aproximadamente 10 000 rpm), y el resto de los componentes se sometió a un agitador (aproximadamente 300 a 500 rpm) para su preparación separada. Finalmente, se mezclaron hasta obtenerse una solución de recubrimiento (igual que en los siguientes ejemplos). Durante el recubrimiento, la solución de recubrimiento se roció con agitado en un agitador (aproximadamente 300 a 500 rpm) a fin de evitar la coagulación y la sedimentación de los componentes sólidos.

[Tabla 1]

<Composición del sustrato de recubrimiento entérico 1>

Copolímero de ácido metacrílico (dispersión)	18,67 mg (componente sólido: 5,601 mg)
Talco	1,4 mg
Citrato de trietilo	0,56 mg
Dióxido de titanio	0,7 mg
Óxido de hierro rojo	0,07 mg

Óxido de hierro amarillo	0,07 mg
Agua purificada	34,5 mg
Total (contenido de sólidos)	55,97 (8,401) mg

- 5 No se confirmó la presencia de sedimento de talco en el sustrato de recubrimiento entérico obtenido 1, pero sí se confirmó visualmente una dispersión adecuada.

Preparación del sustrato de recubrimiento entérico 2 (solución de recubrimiento de película entérica 2: 25 % por peso de talco)

- 10 La composición aparece en la tabla 2. Se preparó el sustrato de recubrimiento entérico 2 (3000,0 g, concentración de contenido de sólidos: 15 % por peso). Para su preparación, se sometió dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo, con una mala capacidad de dispersión, a un dispersante capaz de aplicar un alto esfuerzo de corte (velocidad de rotación de aproximadamente 10 000 rpm), y el resto de los componentes se sometió a un agitador (aproximadamente 300 a 500 rpm) para su preparación separada. Finalmente, se mezclaron hasta obtenerse una solución de recubrimiento (igual que en los siguientes ejemplos). Durante el recubrimiento, la solución de recubrimiento se roció con agitado en un agitador (aproximadamente 300 a 500 rpm) a fin de evitar la coagulación y la sedimentación de los componentes sólidos.

20 [Tabla 2]

<Composición del sustrato de recubrimiento entérico 2>

25	Copolímero de ácido metacrílico (dispersión)	20,0 mg (componente sólido: 6,0 mg)
	Talco	1,5 mg
	Citrato de trietilo	0,6 mg
	Dióxido de titanio	0,75 mg
	Óxido de hierro rojo	0,075 mg
30	Óxido de hierro amarillo	0,075 mg
	Agua purificada	37,0 mg
	Total (contenido de sólidos)	60,0 (9,0) mg

- 35 No se confirmó la presencia de sedimento de talco en el sustrato de recubrimiento entérico obtenido 2, pero sí se confirmó visualmente una dispersión adecuada.

Preparación del sustrato de recubrimiento entérico 3 (solución de recubrimiento de película entérica 3: 40 % por peso de talco) (Referencia)

- 40 La composición aparece en la tabla 3. Se preparó el sustrato de recubrimiento entérico 3 (988,5 g, concentración de contenido de sólidos: 15 % por peso). Para su preparación, se sometió dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo, con una mala capacidad de dispersión, a un dispersante capaz de aplicar un alto esfuerzo de corte (velocidad de rotación de aproximadamente 10 000 rpm), y el resto de los componentes se sometió a un agitador (aproximadamente 300 a 500 rpm) para su preparación separada. Finalmente, se mezclaron hasta obtenerse una solución de recubrimiento (igual que en los siguientes ejemplos). Durante el recubrimiento, la solución de recubrimiento se roció con agitado en un agitador (aproximadamente 300 a 500 rpm) a fin de evitar la coagulación y la sedimentación de los componentes sólidos.

50 [Tabla 3]

<Composición del sustrato de recubrimiento entérico 3>

55	Copolímero de ácido metacrílico (dispersión)	20,00 mg (componente sólido: 6,0 mg)
	Talco	2,4 mg
	Citrato de trietilo	0,6 mg
	Dióxido de titanio	0,75 mg
	Óxido de hierro rojo	0,075 mg
	Óxido de hierro amarillo	0,075 mg
60	Agua purificada	42 mg
	Total (contenido de sólidos)	65,9 (9,9) mg

- 65 No se confirmó la presencia de sedimento de talco en el sustrato de recubrimiento entérico obtenido 3, pero sí se confirmó visualmente la factibilidad de la capacidad de dispersión.

Preparación de solución de recubrimiento de capa intermedia

La composición aparece en la tabla 4. Se preparó una solución de recubrimiento de capa intermedia (562,5 g, concentración de contenido de sólidos: 10 % por peso).

[Tabla 4]

Hipromelosa	2,8125 mg
Macrogol 6000	0,5625 mg
Talco	0,375 mg
Agua purificada	33,750 mg
Total (contenido de sólidos)	37,50 (3,75) mg

Producción de la tableta núcleo de bromhidrato de 4-[2-(4-metilfenilsulfanil) fenil]piperidina (de aquí en adelante, denominado en forma abreviada como "compuesto A")

(Producción de una tableta núcleo de 5 mg)

Se produjo una tableta núcleo que contenía el compuesto A del siguiente modo, en una relación de composición que aparece en la tabla 5.

Específicamente, se colocó el compuesto A (3148 g, contenido modificado), manitol (54 180 g, peso modificado) y celulosa microcristalina (7350 g) en una secadora de granulación de lecho fluidizado (FD-WSG-60, fabricada por POWREX), que se precalentó y se mezcló. Se roció una solución acuosa (36 781 g) de hidroxipropilcelulosa (2505 g, carga aumentada) en agua (39,25 L) hasta obtenerse un polvo granulado (64 440 g), que se tamizó a través de un equipo Power Mill (P-7S, fabricado por SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) hasta obtenerse un polvo tamizado. Este polvo tamizado (62 800 g) se colocó junto a celulosa microcristalina (3450 g), glicolato de almidón de sodio (2070 g) y estearato de magnesio (690,0 g) en una mezcladora oscilante (TM-400S, fabricada por SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) y se mezcló hasta obtenerse un polvo mezclado, con el que se elaboraron tabletas en una máquina giratoria de fabricación de tabletas (AQUA0836SS2JII, fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) con un sacabocados (150 mg por tableta, 7 mmΦ) que permita obtener una tableta núcleo.

[Tabla 5]

<Composición de tableta núcleo de 5 mg que contiene el compuesto A>

Compuesto A	6,425 mg
Manitol	110,575 mg
Celulosa microcristalina	22,5 mg
Hidroxipropilcelulosa	4,5 mg
Glicolato de almidón de sodio	4,5 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
Total	150 mg

(Producción de una tableta núcleo de 10 mg)

Se produjo una tableta núcleo que contenía el compuesto A del siguiente modo, en una relación de composición que aparece en la tabla 6.

Específicamente, se colocó compuesto A (473,6 g, contenido modificado), manitol (3855 g, peso modificado) y celulosa microcristalina (555,0 g) en una secadora de granulación de lecho fluidizado (FD-5S, fabricada por POWREX), que se precalentó y se mezcló. Se roció una solución acuosa (2776 g) de hidroxipropilcelulosa (166,5 g) hasta obtenerse un polvo granulado (4573 g), que se tamizó a través de un equipo Power Mill (P-3, fabricado por SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) hasta obtenerse un polvo tamizado. Este polvo tamizado (4.095 g) se colocó junto a celulosa microcristalina (225,0 g), glicolato de almidón de sodio (135,0 g) y estearato de magnesio (45,00 g) en una mezcladora oscilante (TM-15S, fabricada por SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) y se mezcló hasta obtenerse un polvo mezclado, con el que se elaboraron tabletas en una máquina giratoria de fabricación de tabletas (AQUA08242L2J1, fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) con un sacabocados (150 mg por tableta, 7 mmΦ) que permita obtener una tableta núcleo.

[Tabla 6]

<Composición de la tableta núcleo de 10 mg que contiene el compuesto A>

Compuesto A	12,85 mg
Manitol	104,15 mg
Celulosa microcristalina	22,5 mg

Hidroxipropilcelulosa	4,5 mg
Glicolato de almidón de sodio	4,5 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
Total	150 mg

(Producción de una tableta núcleo de 20 mg)

Se produjo una tableta núcleo que contenía el compuesto A del siguiente modo, en una relación de composición que aparece en la tabla 7.

Específicamente, se colocó el compuesto A (12 590 g, contenido modificado), manitol (44 740 g, peso modificado) y celulosa microcristalina (7350 g) en una secadora de granulación de lecho fluidizado (FD-WSG-60, fabricada por POWREX), que se precalentó y se mezcló. Se roció una solución acuosa (36 799 g) de hidroxipropilcelulosa (2505 g, carga aumentada) en agua (39,25 L) hasta obtenerse un polvo granulado (64 440 g), que se tamizó a través de un equipo Power Mill (P-7S, fabricado por SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) hasta obtenerse un polvo tamizado. Este polvo tamizado (62 800 g) se colocó junto a celulosa microcristalina (3450 g), glicolato de almidón de sodio (2070 g) y estearato de magnesio (690,0 g) en una mezcladora oscilante (TM-400S, fabricada por SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) y se mezcló hasta obtenerse un polvo mezclado, con el que se elaboraron tabletas en una máquina giratoria de fabricación de tabletas (AQUA0836SS2JII, fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) con un sacabocados (150 mg por tableta, 7 mmΦ) que permita obtener una tableta núcleo.

[Tabla 7]

<Composición de tableta núcleo de 20 mg que contiene el compuesto A>

Compuesto A	25,7 mg
Manitol	91,3 mg
Celulosa microcristalina	22,5 mg
Hidroxipropilcelulosa	4,5 mg
Glicolato de almidón de sodio	4,5 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
Total	150 mg

Ejemplo 1: Producción de tableta entérica (tableta de 5 mg) del compuesto A

Se colocó una tableta núcleo de 5 mg (58 200 g) que contenía el compuesto A en una máquina de recubrimiento de película (DRC-1200DS, fabricada por POWREX), y se roció el sustrato de recubrimiento entérico 2 (29 933 g) hasta obtenerse una tableta entérica (aproximadamente 159,5 mg por tableta, con un recubrimiento de aproximadamente 4,8 mg/cm²).

Ejemplo 2: Producción de tableta entérica (tableta de 10 mg) del compuesto A

Se colocó una tableta núcleo de 10 mg (3300 g) que contenía el compuesto A en una máquina de recubrimiento de película (DRC-500, fabricada por POWREX), y se roció el sustrato de recubrimiento entérico 2 (1400,0 g) hasta obtenerse una tableta entérica (aproximadamente 158,4 mg por tableta, con un recubrimiento de aproximadamente 4,8 mg/cm²).

Ejemplo 3: Producción de tableta entérica (tableta de 20 mg) del compuesto A

Se colocó una tableta núcleo de 20 mg (58 200 g) que contenía el compuesto A en una máquina de recubrimiento de película (DRC-1200DS, fabricada por POWREX), y se roció el sustrato de recubrimiento entérico 2 (23 493 g) hasta obtenerse una tableta entérica (aproximadamente 159,2 mg por tableta, con un recubrimiento de aproximadamente 4,8 mg/cm²).

Ejemplo 4: Producción de tableta entérica (tableta de 5 mg) del compuesto A (Referencia)

Se colocó una tableta núcleo de 5 mg (58 200 g) que contenía el compuesto A en una máquina de recubrimiento de película (DRC-1200DS, fabricada por POWREX), y se roció el sustrato de recubrimiento entérico 2 (14 653 g) hasta obtenerse una tableta entérica (aproximadamente 155,0 mg por tableta, con un recubrimiento de aproximadamente 2,4 mg/cm²).

Ejemplo 5: Producción de tableta entérica (tableta de 5 mg) del compuesto A (Referencia)

Se colocó una tableta núcleo de 5 mg (58 200 g) que contenía el compuesto A en una máquina de recubrimiento de película (DRC-1200DS, fabricada por POWREX), y se roció el sustrato de recubrimiento entérico 2 (20 044 g) hasta obtenerse una tableta entérica (aproximadamente 156,6 mg por tableta, con un recubrimiento de aproximadamente

3,2 mg/cm²).

Ejemplo 6: Producción de tableta entérica (tableta de 5 mg) del compuesto A

5 Se colocó una tableta núcleo de 5 mg (58 200 g) que contenía el compuesto A en una máquina de recubrimiento de película (DRC-1200DS, fabricada por POWREX), y se roció el sustrato de recubrimiento entérico 2 (24 721 g) hasta obtenerse una tableta entérica (aproximadamente 157,9 mg por tableta, con un recubrimiento de aproximadamente 4,0 mg/cm²).

10 Ejemplo 7: Producción de tableta entérica (tableta de 5 mg) del compuesto A

Se colocó una tableta núcleo de 5 mg (58 200 g) que contenía el compuesto A en una máquina de recubrimiento de película (DRC-1200DS, fabricada por POWREX), y se roció el sustrato de recubrimiento entérico 2 (33 101 g) hasta obtenerse una tableta entérica (aproximadamente 160,5 mg por tableta, con un recubrimiento de aproximadamente 5,6 mg/cm²).

Ejemplo 8: Producción de tableta entérica (tableta de 5 mg) del compuesto A

20 Se colocó una tableta núcleo de 5 mg (58 200 g) que contenía el compuesto A en una máquina de recubrimiento de película (DRC-1200DS, fabricada por POWREX), y se roció el sustrato de recubrimiento entérico 2 (39 034 g) hasta obtenerse una tableta entérica (aproximadamente 162,4 mg por tableta, con un recubrimiento de aproximadamente 6,4 mg/cm²).

Ejemplo 9: Producción de tableta entérica (tableta de 20 mg) del compuesto A (Referencia)

25 Se colocó una tableta núcleo de 20 mg (58 200 g) que contenía el compuesto A en una máquina de recubrimiento de película (DRC-1200DS, fabricada por POWREX), y se roció el sustrato de recubrimiento entérico 2 (14 540 g) hasta obtenerse una tableta entérica (aproximadamente 154,4 mg por tableta, con un recubrimiento de aproximadamente 2,4 mg/cm²).

30 Ejemplo 10: Producción de tableta entérica (tableta de 20 mg) del compuesto A (Referencia)

35 Se colocó una tableta núcleo de 20 mg (58 200 g) que contenía el compuesto A en una máquina de recubrimiento de película (DRC-1200DS, fabricada por POWREX), y se roció el sustrato de recubrimiento entérico 2 (18 891 g) hasta obtenerse una tableta entérica (aproximadamente 155,9 mg por tableta, con un recubrimiento de aproximadamente 3,2 mg/cm²).

Ejemplo 11: Producción de tableta entérica (tableta de 20 mg) del compuesto A

40 Se colocó una tableta núcleo de 20 mg (58 200 g) que contenía el compuesto A en una máquina de recubrimiento de película (DRC-1200DS, fabricada por POWREX), y se roció el sustrato de recubrimiento entérico 2 (22 126 g) hasta obtenerse una tableta entérica (aproximadamente 157,3 mg por tableta, con un recubrimiento de aproximadamente 4,0 mg/cm²).

45 Ejemplo 12: Producción de tableta entérica (tableta de 20 mg) del compuesto A

50 Se colocó una tableta núcleo de 20 mg (58 200 g) que contenía el compuesto A en una máquina de recubrimiento de película (DRC-1200DS, fabricada por POWREX), y se roció el sustrato de recubrimiento entérico 2 (28 977 g) hasta obtenerse una tableta entérica (aproximadamente 160,3 mg por tableta, con un recubrimiento de aproximadamente 5,6 mg/cm²).

Ejemplo 13: Producción de tableta entérica (tableta de 20 mg) del compuesto A

55 Se colocó una tableta núcleo de 20 mg (58 200 g) que contenía el compuesto A en una máquina de recubrimiento de película (DRC-1200DS, fabricada por POWREX), y se roció el sustrato de recubrimiento entérico 2 (37 010 g) hasta obtenerse una tableta entérica (aproximadamente 162,0 mg por tableta, con un recubrimiento de aproximadamente 6,4 mg/cm²).

Ejemplo 14: Producción de tableta entérica (tableta de 5 mg) del compuesto A

60 Se colocó una tableta núcleo de 5 mg (80,0 g) que contenía el compuesto A en una máquina de recubrimiento de película (HC-LABO30, fabricada por Freund Corporation), y se roció una solución de recubrimiento de capa intermedia (63,3 g) hasta obtener una tableta con una capa de recubrimiento intermedia (aproximadamente 154,1 mg por tableta).

65 Luego, se colocó la tableta con una capa de recubrimiento intermedia obtenida (42,0 g) en una máquina de recubrimiento de película (HC-LABO30, fabricada por Freund Corporation), y se roció el sustrato de recubrimiento

entérico 2 (91,5 g) hasta obtenerse una tableta entérica (aproximadamente 162,6 mg por tableta, con un recubrimiento de aproximadamente 4,8 mg/cm²).

Ejemplo 15: Producción de tableta entérica (tableta de 20 mg) del compuesto A

Se colocó una tableta núcleo de 20 mg (86,0 g) que contenía el compuesto A en una máquina de recubrimiento de película (HC-LABO30, fabricada por Freund Corporation), y se roció una solución de recubrimiento de capa intermedia (60,0 g) hasta obtener una tableta con una capa de recubrimiento intermedia (aproximadamente 153,5 mg por tableta).

Luego, se colocó la tableta con una capa de recubrimiento intermedia obtenida (43,0 g) en una máquina de recubrimiento de película (HC-LABO30, fabricada por Freund Corporation), y se roció el sustrato de recubrimiento entérico 2 (82,6 g) hasta obtenerse una tableta entérica (aproximadamente 162,6 mg por tableta, con un recubrimiento de aproximadamente 4,8 mg/cm²).

Ejemplo experimental 1: Prueba de resistencia al ácido de la tableta entérica (1) (influencia del contenido de agente principal)

La resistencia al ácido y la propiedad de desintegración de las tabletas entéricas obtenidas en los ejemplos 1 a 3 se examinaron mediante el método de prueba de desintegración de la farmacopea japonesa, 15ª edición. Usando una solución de prueba de resistencia al ácido (0,1 N de ácido clorhídrico o un tampón de ácido acético de pH 4,5), la prueba se realizó durante 120 minutos, y se midió la captación de ácido a partir de los cambios en el peso de la tableta antes y después de la prueba. Luego, la tableta se transfirió a una solución de prueba de desintegración (tampón de ácido fosfórico de pH 6,8), y se midió el tiempo de desintegración en la solución de prueba. La captación de ácido es un método de evaluación de la resistencia al ácido de la película entérica. Cuando el valor es mayor que 10 %, la tableta no presenta penetración de agua a su interior. Por ello, sirve como índice para juzgar la presencia de suficiente resistencia al ácido de la película entérica. La captación de ácido se calculó con la siguiente fórmula.

Captación de ácido (%) = (peso de la tableta después de la prueba - peso de la tableta antes de la prueba)/peso de la tableta antes de la prueba x 100

La captación de ácido y el tiempo de desintegración de las tabletas entéricas obtenidas en los ejemplos 1 a 3 aparecen en las tablas 8 y 9.

[Tabla 8]

Resultados en la solución de prueba de resistencia al ácido (0,1 N de ácido clorhídrico) y la solución de prueba de desintegración (tampón de ácido fosfórico de pH 6,8) (n=6)

	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3
Captación de ácido (%)	4,5	4,6	4,5
Tiempo de desintegración (min.)	6,6	7,7	7,8

[Tabla 9]

Resultados en la solución de prueba de resistencia al ácido (tampón de ácido acético de pH 4,5) y la solución de prueba de desintegración (tampón de ácido fosfórico de pH 6,8) (n=6)

	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3
Captación de ácido (%)	6,2	5,7	6,0
Tiempo de desintegración (min.)	7,2	8,9	11,6

Ejemplo experimental 2: Prueba de resistencia al ácido de la tableta entérica (2) (tableta de 5 mg, influencia de la cantidad de recubrimiento)

La resistencia al ácido y la propiedad de desintegración de las tabletas entéricas obtenidas en los ejemplos 1, 4 a 8 se examinaron mediante el método de prueba de desintegración de la farmacopea japonesa, 15ª edición. Usando una solución de prueba de resistencia al ácido (0,1 N de ácido clorhídrico o un tampón de ácido acético de pH 4,5), la prueba se realizó durante 120 minutos, y se midió la captación de ácido a partir de los cambios en el peso de la tableta antes y después de la prueba. Luego, la tableta se transfirió a una solución de prueba de desintegración (tampón de ácido fosfórico de pH 6,8), y se midió el tiempo de desintegración en la solución de prueba. La captación de ácido y el tiempo de desintegración de las tabletas entéricas obtenidas en los ejemplos 1, 4 a 8 aparecen en las tablas 10 y 11.

[Tabla 10]

5 Resultados en la solución de prueba de resistencia al ácido (0,1 N de ácido clorhídrico) y la solución de prueba de desintegración (tampón de ácido fosfórico de pH 6,8) (n=6)

	Ej. 4*	Ej. 5*	Ej. 6	Ej. 1	Ej. 7	Ej. 8
Captación de ácido (%)	21,5	17,5	8,8	4,5	4,8	4,3
Tiempo de desintegración (min.)	6,5	6,6	7,0	6,6	8,8	8,6

* = Referencia

[Tabla 11]

10 Resultados en la solución de prueba de resistencia al ácido (tampón de ácido acético de pH 4,5) y la solución de prueba de desintegración (tampón de ácido fosfórico de pH 6,8) (n=6)

	Ej. 4*	Ej. 5*	Ej. 6	Ej. 1	Ej. 7	Ej. 8
Captación de ácido (%)	51,5	37,2	8,5	6,2	6,0	5,1
Tiempo de desintegración (min.)	13,6	10,9	7,1	7,2	9,0	9,5

* = Referencia

15 Ejemplo experimental 3: Prueba de resistencia al ácido de la tableta entérica (3) (tableta de 20 mg, influencia de la cantidad de recubrimiento)

20 La resistencia al ácido y la propiedad de desintegración de las tabletas entéricas obtenidas en los ejemplos 3, 9 a 13 se examinaron mediante el método de prueba de desintegración de la farmacopea japonesa. Usando una solución de prueba de resistencia al ácido (0,1 N de ácido clorhídrico o un tampón de ácido acético de pH 4,5), la prueba se realizó durante 120 minutos, y se midió la captación de ácido a partir de los cambios en el peso de la tableta antes y después de la prueba. Luego, la tableta se transfirió a una solución de prueba de desintegración (tampón de ácido fosfórico de pH 6,8), y se midió el tiempo de desintegración en la solución de prueba. La captación de ácido y el tiempo de desintegración de las tabletas entéricas obtenidas en los ejemplos 3, 9 a 13 aparecen en las tablas 12 y 13.

[Tabla 12]

30 Resultados en la solución de prueba de resistencia al ácido (0,1 N de ácido clorhídrico) y la solución de prueba de desintegración (tampón de ácido fosfórico de pH 6,8) (n=6)

	Ej. 9*	Ej. 10*	Ej. 11	Ej. 3	Ej. 12	Ej. 13
Captación de ácido (%)	21,8	6,6	5,9	4,5	4,5	4,2
Tiempo de desintegración (min.)	9,4	11,4	7,6	7,8	8,5	10,0

* = Referencia

[Tabla 13]

35 Resultados en la solución de prueba de resistencia al ácido (tampón de ácido acético de pH 4,5) y la solución de prueba de desintegración (tampón de ácido fosfórico de pH 6,8) (n=6)

	Ej. 9*	Ej. 10*	Ej. 11	Ej. 3	Ej. 12	Ej. 13
Captación de ácido (%)	43,3	29,0	7,9	6,0	5,5	5,2
Tiempo de desintegración (min.)	23,7	22,9	9,9	11,6	11,9	12,0

* = Referencia

Estos resultados permitieron demostrar que la tableta entérica de la presente invención, que está libre de componentes alcalinos en la capa de recubrimiento entérico, tiene una resistencia al ácido y una propiedad de desintegración superiores.

Ejemplo comparativo

Preparación del sustrato de recubrimiento entérico 4 (solución de recubrimiento de película entérica 3: 50 % por peso de talco)

La composición aparece en la tabla 14. Se preparó un sustrato de recubrimiento entérico 4 (641,0 g, concentración de contenido de sólidos: 25 % por peso).

[Tabla 14]

<Composición del sustrato de recubrimiento entérico 4>

Copolímero de ácido metacrílico (dispersión)	18,67 mg (componente sólido: 5,601 mg)
Talco	2,8 mg
Citrato de trietilo	0,56 mg
Dióxido de titanio	0,9 mg
Óxido de hierro rojo	0,07 mg
Óxido de hierro amarillo	0,07 mg
Agua purificada	17 mg
Total (contenido de sólidos)	40,07 (10,001) mg

Se confirmó visualmente que el sustrato de recubrimiento entérico obtenido 4 fue insuficiente en dispersión de talco, y la cantidad de sedimento fue considerable.

En los sustratos de recubrimiento entérico 1 y 2 con la cantidad de talco (cantidad de talco en relación con los componentes poliméricos) de 25% por peso, no se confirmó la presencia de sedimento de talco, pero sí se confirmó visualmente una dispersión adecuada. Además, en el sustrato de recubrimiento entérico 3 con 40% por peso, se confirmó la capacidad de dispersión factible. Por lo tanto, se confirmó que una menor cantidad de talco produce una capacidad de dispersión adecuada del talco y mejora la posibilidad de su producción.

La parte de la tableta núcleo en sí de las tabletas entéricas representadas mediante los ejemplos anteriores es útil como "tableta de desintegración rápida". La "tableta de desintegración rápida" puede estar recubierta por una película. A continuación, se explican formulaciones específicas mediante ejemplos de referencia.

Ejemplo de referencia 1: Producción de tableta de desintegración rápida (tableta de 5 mg) del compuesto A

Se produjo una tableta núcleo que contenía el compuesto A del siguiente modo, en una relación de composición que aparece en la tabla 15.

Específicamente, se colocó compuesto A (3148 g, contenido modificado), manitol (54 180 g, peso modificado) y celulosa microcristalina (7350 g) en una secadora de granulación de lecho fluidizado (FD-WSG-60, fabricada por POWREX), que se precalentó y se mezcló. Se roció una solución acuosa (36 801 g) de hidroxipropilcelulosa (2505 g, cargada en cantidad aumentada) en agua (39,25 L) hasta obtenerse un polvo granulado (64 440 g), que se tamizó a través de un equipo Power Mill (P-7S, fabricado por SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) hasta obtenerse un polvo tamizado. Este polvo tamizado (62 800 g) se colocó junto a celulosa microcristalina (3450 g), glicolato de almidón de sodio (2070 g) y estearato de magnesio (690 g) en una mezcladora oscilante (TM-400S, fabricada por SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) y se mezcló hasta obtenerse un polvo mezclado, con el que se elaboraron tabletas en una máquina giratoria de fabricación de tabletas (AQUA0836SS2JII, fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) con un sacabocados (150 mg por tableta, 7 mmΦ) que permita obtener una tableta núcleo.

[Tabla 15]

<Composición de tableta núcleo que contiene el compuesto A>

Compuesto A	6,425 mg
Manitol	110,575 mg
Celulosa microcristalina	22,5 mg
Hidroxipropilcelulosa	4,5 mg
Glicolato de almidón de sodio	4,5 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
Total	150 mg

Las tabletas núcleo obtenidas (58 200 g) se colocaron en una máquina de recubrimiento de película (DRC-1200DS, fabricada por POWREX), y se roció una solución de recubrimiento (27 674 g) en una relación de composición que aparece en la tabla 16 hasta obtenerse una tableta de desintegración rápida (aproximadamente 156,1 mg por tableta).

[Tabla 16]

<Composición de la solución de recubrimiento>

10	Hipromelosa	4,5 mg
	Macrogol 6000	1 mg
	Dióxido de titanio	0,5 mg
	Óxido de hierro rojo	0,033 mg
	Óxido de hierro amarillo	0,067 mg
15	Agua purificada	54,9 mg
	Total (contenido de sólidos)	61 (6,1) mg

Ejemplo de referencia 2: Producción de tableta de desintegración rápida (tableta de 10 mg) de compuesto A

Se produjo una tableta núcleo que contenía el compuesto A del siguiente modo, en una relación de composición que aparece en la tabla 17.

Específicamente, se colocó compuesto A (6297 g, contenido modificado), manitol (51 030 g, peso modificado) y celulosa microcristalina (7350 g) en una secadora de granulación de lecho fluidizado (FD-WSG-60, fabricada por POWREX), que se precalentó y se mezcló. Se roció una solución acuosa (36 797 g) de hidroxipropilcelulosa (2505 g, cargada en cantidad aumentada) en agua (39,25 L) hasta obtenerse un polvo granulado (64 440 g), que se tamizó a través de un equipo Power Mill (P-7S, fabricado por SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) hasta obtenerse un polvo tamizado. Este polvo tamizado (62 800 g) se colocó junto a celulosa microcristalina (3450 g), glicolato de almidón de sodio (2070 g) y estearato de magnesio (690,0 g) en una mezcladora oscilante (TM-400S, fabricada por SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) y se mezcló hasta obtenerse un polvo mezclado, con el que se elaboraron tabletas en una máquina giratoria de fabricación de tabletas (AQUA0836SS2JII, fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) con un sacabocados (150 mg por tableta, 7 mmΦ) que permita obtener una tableta núcleo.

[Tabla 17]

<Composición de tableta núcleo que contiene el compuesto A>

	Compuesto A	12,85 mg
	Manitol	104,15 mg
40	Celulosa microcristalina	22,5 mg
	Hidroxipropilcelulosa	4,5 mg
	Glicolato de almidón de sodio	4,5 mg
	Estearato de magnesio	1,5 mg
45	Total	150 mg

Las tabletas núcleo obtenidas (58 200 g) se colocaron en una máquina de recubrimiento de película (DRC-1200DS, fabricada por POWREX), y se roció una solución de recubrimiento (27 803 g) en una relación de composición que aparece en la tabla 16 hasta obtenerse una tableta de desintegración rápida (aproximadamente 156,1 mg por tableta).

Ejemplo de referencia 3: Producción de tableta de desintegración rápida (tableta de 20 mg) del compuesto A

Se produjo una tableta núcleo que contenía el compuesto A del siguiente modo, en una relación de composición que aparece en la tabla 18.

Específicamente, se colocó compuesto A (12 590 g, contenido modificado), manitol (44 740 g, peso modificado) y celulosa microcristalina (7350 g) en una secadora de granulación de lecho fluidizado (FD-WSG-60, fabricada por POWREX), que se precalentó y se mezcló. Se roció una solución acuosa (36 800 g) de hidroxipropilcelulosa (2505 g, cargada en cantidad aumentada) en agua (39,25 L) hasta obtenerse un polvo granulado (64 440 g), que se tamizó a través de un equipo Power Mill (P-7S, fabricado por SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) hasta obtenerse un polvo tamizado. Este polvo tamizado (62 800 g) se colocó junto a celulosa microcristalina (3450 g), glicolato de almidón de sodio (2070 g) y estearato de magnesio (690,0 g) en una mezcladora oscilante (TM-400S, fabricada por SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) y se mezcló hasta obtenerse un polvo mezclado, con el que se elaboraron tabletas en una máquina giratoria de fabricación de tabletas (AQUA0836SS2JII, fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) con un sacabocados (150 mg por tableta, 7 mmΦ) que permita obtener una tableta núcleo.

[Tabla 18]

<Composición de tableta núcleo que contiene el compuesto A>

5	Compuesto A	25,7 mg
	Manitol	91,3 mg
	Celulosa microcristalina	22,5 mg
	Hidroxipropilcelulosa	4,5 mg
	Glicolato de almidón de sodio	4,5 mg
10	Estearato de magnesio	1,5 mg
	Total	150 mg

15 Las tabletas núcleo obtenidas (58 200 g) se colocaron en una máquina de recubrimiento de película (DRC-1200DS, fabricada por POWREX), y se roció una solución de recubrimiento (27 336 g) en una relación de composición que aparece en la tabla 16 hasta obtenerse una tableta de desintegración rápida (aproximadamente 156,1 mg por tableta).

Aplicación industrial

20 Al usar la tableta entérica de la presente invención, la infiltración del jugo gástrico en la tableta se puede impedir mejorando la resistencia de la tableta al ácido, lo que a su vez suprime la gelación de la tableta y permite su rápida desintegración después de llegar al intestino y la disolución del ingrediente activo. Como resultado de ello, mejora la biodisponibilidad del ingrediente activo.

25 Esta solicitud se basa en una solicitud de patente Núm. 2010-105668 presentada en Japón.

REIVINDICACIONES

1. Una tableta entérica que comprende:
- 5 1) una tableta núcleo compuesta de 4-[2-(4-metilfenilsulfanil) fenil]piperidina o una de sus sales, y
- 2) una capa de recubrimiento entérico que comprende a) uno o más tipos de componentes poliméricos seleccionados entre copolímero de ácido metacrílico, ftalato de hipromelosa, succinato de acetato de hipromelosa, ftalato de acetato de celulosa y ftalato de acetato polivinílico y b) talco en una proporción de 10 a 25 % por peso de dicho componente polimérico y c) básicamente sin componente alcalino, en donde el peso del componente polimérico respecto al área superficial de la tableta núcleo es de 4 a 8 mg/cm².
- 10 2. La tableta entérica de la reivindicación 1, caracterizada porque el componente polimérico es un copolímero de ácido metacrílico compuesto de:
- 15 1) ácido metacrílico, y
- 2) uno o más tipos de monómeros seleccionados entre metilacrilato, etilacrilato y metacrilato de metilo.
- 20 3. La tableta entérica de la reivindicación 2, caracterizada porque el copolímero de ácido metacrílico es:
- 1) un copolímero de ácido metacrílico y etilacrilato,
- 2) un copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo, o
- 25 3) un copolímero de ácido metacrílico, metilacrilato y metacrilato de metilo.
4. La tableta entérica de la reivindicación 1, caracterizada porque la capa de recubrimiento entérico también comprende un plastificante.
- 30 5. La tableta entérica de la reivindicación 1, caracterizada porque el peso del componente polimérico con respecto al área superficial de la tableta núcleo es 4 a 6 mg/cm².