



INPI
INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE
INDUSTRIAL
Assinado
Digitalmente

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0922670-2

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0922670-2

(22) Data do Depósito: 25/12/2009

(43) Data da Publicação do Pedido: 01/07/2010

(51) Classificação Internacional: A61K 47/32; A61K 9/34; A61K 47/14; A61K 47/46.

(30) Prioridade Unionista: JP 2008-329678 de 25/12/2008.

(54) Título: MATERIAL DE REVESTIMENTO PARA UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA, E, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA

(73) Titular: TORAY INDUSTRIES, INC.. Endereço: 1-1, Nihonbashi-Muromachi 2- Chome, Chuo-ku, Tóquio 103-8666, JAPÃO(JP)

(72) Inventor: RYOJI YOSHII; YUKI HAYASHI; YUKI FUJISAKI.

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 25/12/2009, observadas as condições legais

Expedida em: 06/08/2019

Assinado digitalmente por:
Liane Elizabeth Caldeira Lage
Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

“MATERIAL DE REVESTIMENTO PARA UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA, E, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA”

CAMPO TÉCNICO

5 A presente invenção se refere a um material de revestimento (agente de revestimento) para uma formulação sólida e uma formulação sólida usando o mesmo.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

10 É conhecido que muitos medicamentos não são estáveis contra oxigênio e vapor de água e que alguma mudança ocorre em cerca de 40% dos medicamentos quando são deixados em repouso em condições de não embalado, causando assim um problema fatal na qualidade farmacêutica. Portanto, a maioria dos produtos farmacêuticos comercialmente disponíveis, especialmente as formulações sólidas, são embalados com material de 15 embalagem tais como folha de PTP (embalado através de pressão) e protegido de oxigênio e vapor de água. Nos últimos anos, as folhas de PTP no qual cloreto de polivinilideno tendo propriedade de barreira ao vapor d água superior (resistência à umidade) e propriedade de barreira ao oxigênio são laminadas foram desenvolvidas e colocadas em prática.

20 Como um método de melhorar a estabilidade de uma formulação sólida contra oxigênio e vapor d'água, métodos de revestimento de açúcar na formulação sólida e métodos de revestimento de película da formulação sólida com uma substância macromolecular foram postas em prática. Nos últimos métodos de revestimento de película, álcoois 25 polivinílicos e carboximetilcelulose de sódio são conhecidos como uma substância macromolecular que exhibe propriedade de barreira ao oxigênio, e como uma substância macromolecular que exhibe propriedade de barreira ao vapor d'água, copolímero de aminoalquil metacrilato E (Eudragit EPO (marca registrada); Degussa Co.) é conhecido.

30 Recentemente, como uma substância macromolecular tendo

uma propriedade de barreira ao oxigênio melhorada, uma composição de resina obtida pela copolimerização de um álcool polivinílico e um monômero de vinila polimerizável (Documento de Patente 1) e um material de revestimento obtido pela adição de um tensoativo e um talco a um álcool polivinílico (Documento de Patente 2) têm sido desenvolvidos para tentar melhorar a estabilidade de formulações sólidas. Além disso, no campo de películas para embalagem, como um método de melhorar as propriedades de barreira ao gás (propriedade de barreira ao oxigênio e propriedade de barreira ao vapor d'água) em alta umidade, métodos de dispersão de um composto de intercalação em um álcool polivinílico têm sido propostos (Documentos de Patentes 3 e 4).

Enquanto isso, em cenários médicos e farmácias de manipulação, a fim de impedir que os pacientes se esqueçam de tomar os medicamentos prescritos ou cometer erros na dosagem dos mesmos, é amplamente praticada para o uso de formulação de dose única que é preparada, tendo uma pluralidade de produtos farmacêuticos a serem tomadas de uma só vez fora do respectivo material de embalagem, tais como folha de PTP e fornece-las em conjunto em um saco.

DOCUMENTOS DA TÉCNICA ANTERIOR

20 DOCUMENTOS DE PATENTE

[Documento de Patente 1] WO 05/019286

[Documento de Patente 2] JP 2006-188490 A

[Documento de Patente 3] JP 11-315222 A

[Documento de Patente 4] JP 9-150484 A

25 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

PROBLEMAS A SEREM RESOLVIDOS PELA INVENÇÃO

No entanto, os produtos farmacêuticos utilizados nas formulações de dose única, embora a estabilidade contra oxigênio e vapor d'água é assegurada pelo material de embalagem tal como folha de PTP na

fase em que os medicamentos são colocados no mercado, uma vez que eles são armazenados em condições não embaladas por um período prolongado em cenários médicos e afins, existe um risco de causar uma deterioração na qualidade dos produtos farmacêuticos.

5 Para evitar esse risco, existe um método de revestimento de açúcar de uma formulação sólida; no entanto, cobertura de açúcar de uma formulação sólida, não só exige longo tempo de processamento, mas também faz com que a formulação sólida resultante excessivamente grande, o que dificulta para os pacientes tomar. Por conseguinte, há atualmente poucos
10 casos onde este método é aplicável. Além disso, atualmente, os métodos existentes de revestimento de película de uma formulação sólida não podem permitir que a formulação sólida resultante de exibir propriedade de barreira ao oxigênio suficiente em alta umidade, e mesmo quando a composição da resina de acordo com o Documento de Patente 1 é utilizada, a propriedade de
15 barreira ao oxigênio resultante fica aquém do que a de um material de embalagem tal como folha de PTP. No campo de películas para embalagem, existem materiais de revestimento tendo propriedades de barreira ao oxigênio superior; no entanto, eles não podem ser aplicados a uma formulação sólida pois são películas laminadas com uma película de substrato.

20 Em face do exposto, o objeto da presente invenção é fornecer um material de revestimento para uma formulação sólida que é capaz de manter estável a qualidade do ingrediente eficaz na formulação sólida por um período prolongado mesmo em condição de sem embalagem de forma que a formulação sólida pode ser usada em uma formulação em dose única.

25 MEIOS PARA RESOLVER OS PROBLEMAS

De modo a alcançar o objeto acima, os presentes inventores estudaram intensamente para descobrir que um material de revestimento em que uma argila expansiva forma estruturas específicas laminadas em resina de alta ligação por hidrogênio transmite propriedades de barreira ao gás

equivalente ou superior aos daquela de uma folha de PTP (coeficiente de permeabilidade ao oxigênio: menos de $1 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3 \cdot \text{mm} / \text{cm}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$; permeabilidade ao vapor d'água: menos de $1 \cdot 10^{-4} \text{ g} \cdot \text{mm} / \text{cm}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$) para uma formulação sólida.

5 Ou seja, a presente invenção proporciona um material de revestimento para uma formulação sólida que compreende uma resina de elevada ligação de hidrogênio e uma argila expansiva. Quando esse material de revestimento é aplicado (revestido) em uma formulação sólida e secado, uma película de revestimento em que as estruturas laminadas da argila
10 expansiva acima mencionada são orientadas de modo planar e dispersadas em uma forma de rede, é formada, de modo que as propriedades de barreira ao gás do material de revestimento podem ser melhoradas a um nível equivalente ou superior às daquelas de um material de embalagem PTP. Além disso, desde que a película de revestimento formada é mais fina que um
15 revestimento de açúcar, a tomada da formulação pelos pacientes não é adversamente afetada também.

No material de revestimento acima mencionado, é preferido que a razão entre a área ocupada pelas estruturas laminadas planarmente orientadas acima mencionadas ser inferior a 30% em relação à área da seção
20 longitudinal da película de revestimento acima mencionada, e é mais preferido que a razão em massa da resina de elevada ligação de hidrogênio e a argila expansiva seja de 04:06 a 06:04. Neste caso, uma vez que as estruturas laminadas da argila expansiva tornar provável que se entrelaçem umas com as outras, as propriedades de barreira ao gás da película de revestimento
25 resultante pode ser ainda melhorada.

Além disso, é preferido que o material de revestimento acima mencionado compreenda um tensoativo tipo derivado de álcool de açúcar. Neste caso, é preferido que a razão em massa da resina de elevada ligação de hidrogênio acima mencionada e a argila de inchaçamento acima mencionada

seja de 2:08 ao 05:05 e que o teor do tensoativo tipo derivado de álcool de açúcar acima mencionado seja de 7 a 35%. Quando o referido material de revestimento acima mencionado compreende um tensoativo tipo derivado de álcool de açúcar, uma vez que o coeficiente de permeabilidade ao oxigênio e a permeabilidade ao vapor d'água da película de revestimento formada pode ser ainda mais reduzida, a estabilidade do ingrediente eficaz na formulação sólida contra oxigênio e vapor d'água pode ser ainda melhorada.

É preferido que a referida resina de elevada ligação de hidrogênio acima mencionada seja um álcool polivinílico e que a argila expansiva acima mencionada seja uma bentonita. O álcool polivinílico melhora a propriedade de barreira ao oxigênio em baixa umidade e a bentonita é orientada planarmente em paralelo à direção da superfície da camada de elevada ligação de hidrogênio para produzir um efeito caminho, para que as propriedades de barreira ao gás sob alta umidade podem ser melhoradas.

É preferido que o tensoativo tipo derivado de álcool de açúcar seja um éster de ácido graxo de sorbitano. Quando o material de revestimento acima mencionado compreende um éster de ácido graxo de sorbitano, uma vez que a dispersão da argila expansiva é melhorada, as propriedades de barreira ao gás podem ser melhoradas.

Além disso, a presente invenção proporciona uma formulação sólida revestida com o material de revestimento acima mencionado. Esta formulação sólida pode reter a estabilidade do ingrediente eficaz no mesmo por um período prolongado mesmo em condição de não embalada de tal maneira que a formulação sólida pode ser usada em uma formulação de dose única.

EFEITOS DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, uma formulação sólida pode ser revestida com uma película fina de revestimento de tal maneira que a

tomada da mesma não é adversamente afetada, e as propriedades de barreira ao gás equivalente ou superior à daquelas de um material embalado tal como folha de PTP pode ser transmitida.

Ainda, uma vez que o material de revestimento de acordo com a presente invenção tem uma excelente resistência à umidade e excelente propriedade de desintegração ao mesmo tempo, ele pode ser aplicado em revestimento não somente em formulação de liberação sustentada, mas também de formulações de liberação imediata. Além disso, uma vez que o material de revestimento de acordo com a presente invenção pode ser produzido usando uma máquina de revestimento comumente usado pelos técnicos no assunto tal como uma máquina de revestimento de aeração contínua, máquina de revestimento de leito fluidizado ou revestidor com tambor, o material de revestimento de acordo com a presente invenção pode ser largamente usado e a operação de revestimento do mesmo em uma formulação sólida pode ser facilmente realizada.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Fig. 1 mostra uma micrografia eletrônica de transmissão de feixe de íons focalizados da película de revestimento do Exemplo 1.

Fig. 2 mostra uma micrografia eletrônica de transmissão de feixe de íons focalizados da película de revestimento do Exemplo 2.

Fig. 3 mostra uma micrografia eletrônica de transmissão de feixe de íons focalizados da película de revestimento do Exemplo 3.

Fig. 4 mostra uma micrografia eletrônica de transmissão de feixe de íons focalizados da película de revestimento do Exemplo 4.

Fig. 5 mostra uma micrografia eletrônica de transmissão de feixe de íons focalizados da película de revestimento do Exemplo 5.

Fig. 6 é um gráfico que mostra as mudanças com o tempo na razão residual do medicamento do comprimido de ácido ascórbico.

Fig. 7 é um gráfico que mostra as mudanças com o tempo na

razão residual do medicamento do comprimido de brometo de propantelina.

MODO DE REALIZAÇÃO DA INVENÇÃO

As modalidades preferidas para a realização da presente invenção serão agora descritas. No entanto, a presente invenção não se restringe as modalidades seguintes, e salvo disposição em contrário, à unidade
5 "%" representa "uma percentagem de massa/massa (% em m/m)".

O material de revestimento de acordo com a invenção é caracterizado por compreender uma resina de elevada ligação de hidrogênio e uma argila de inchaçamento. Quando o material de revestimento é revestido
10 em uma formulação sólida e secado, uma vez que uma película de revestimento em que as estruturas laminadas da argila expansiva acima mencionada são orientadas planarmente e dispersadas em forma de rede, é formada, as propriedades de barreira ao gás do material de revestimento podem ser melhoradas a um nível equivalente ou superior às daquela de um
15 material de embalagem de PTP.

O termo "material de revestimento" se refere a uma composição que forma uma película fina de revestimento quando revestida em uma formulação sólida, evitando assim que o ingrediente eficaz contido na formulação sólida de ser degradado ou semelhnate pelo oxigênio, água, luz ou
20 algo parecido. O material de revestimento acima mencionado pode ser preparado pela dispersão em um solvente apropriado de acordo com a utilização prevista e utilizada para revestir uma formulação sólida e produzir uma película de revestimento ou formulação de película. Aqui, uma película de revestimento pode ser obtida por secagem do solvente (água e outros) a
25 partir do material de revestimento ou uma solução contendo o material de revestimento, e uma formulação de película podem ser obtidas pela adição de um ingrediente eficaz ao material de revestimento e posteriormente secando da mesma forma como no caso da produção da película de revestimento.

Exemplos do solvente acima mencionado incluem água, cadeia

tendo 1 a mais de 5 átomos de carbono (álcoois inferiores) e solventes misturados dos mesmos, água é particularmente preferida.

O termo "resina de elevada ligação de hidrogênio" refere-se a uma resina tendo um alto teor de grupo de ligação de hidrogênio, e exemplos das mesmas incluem resinas de elevadas ligações de hidrogênio, que satisfazem uma razão de 5 a 60% em termos da massa do grupo de ligação de hidrogênio por unidade de massa de resina. Exemplos do grupo de ligação de hidrogênio incluem grupo hidroxila, grupo amino, grupo tiol, grupo carboxila, grupo ácido sulfônico e grupo fosfato. Como a resina de elevada ligação de hidrogênio utilizada no material de revestimento acima mencionado, uma resina tendo um alto teor de grupo hidroxila é mais adequada. Exemplos de resina de elevada ligação de hidrogênio acima mencionada incluem álcoois polivinílicos e polissacarídeos, e a resina de elevada ligação de hidrogênio é de preferência um álcool polivinílico ou carboximetilcelulose de sódio, mais preferivelmente um álcool polivinílico. O álcool polivinílico pode conter um derivativo do mesmo. É notado aqui que a resina de elevada ligação de hidrogênio pode ser utilizada em combinação desde que a quantidade da mesma esteja dentro da variação e que não altere as propriedades de barreira ao gás.

O álcool polivinílico acima mencionado se refere a um que é geralmente obtido por saponificação de acetato de polivinila e abrange parcialmente álcoois polivinílicos saponificados na qual o grupo acetato permanece numa quantidade de vários 10%, bem como álcoois polivinílicos totalmente saponificados em que o grupo de acetato permanece numa quantidade de apenas poucos %. O grau de saponificação do álcool polivinílico é de preferência de 70 a 97 moles %. O grau de médido de polimerização é de preferência de 200 a 3.000, mais de preferência de 600 a 2.400. Aqui, como o álcool polivinílico acima mencionado, dois ou mais álcoois polivinílicos tendo graus de saponificação e graus médios de

polimerização diferentes podem ser usados em combinação. Para misturar de dois ou mais álcoois polivinílicos, por exemplo, existe um método no qual um álcool polivinílico tendo um baixo grau de polimerização é adicionado e, em seguida, um álcool polivinílico tendo um alto grau de polimerização é misturado.

5 Exemplos de álcool polivinílico incluem vários tipos de Poval (Kuraray Co., Ltd.) e Gohsenol (Nippon sintético Chemical Industry Co., Ltd.).

O termo "argila expansiva" se refere a uma argila tendo uma propriedade de inchaçamento. Mais particularmente, o termo se refere, entre aquelas substâncias de pó fino que exibem viscosidade e plasticidade quando
10 contém uma quantidade adequada de água, uma substância tendo uma propriedade de inchamento.

Como a argila expansiva, que é negativamente carregada devido ao balanço da composição das espécies de sal de metal é preferida, e exemplos das mesmas incluem esmectitas tais como o silicato de alumínio
15 hidratado tendo uma estrutura de três camadas.

O termo "negativamente carregada" se refere a uma condição na qual a argila expansiva tem uma propriedade de troca catiônica, e a quantidade da carga é expressada na capacidade de troca catiônica (CTC). Aqui, a unidade de capacidade de troca catiônica é equivalente em
20 miligrama/100g (normalmente, expressada como "meq/100g") e geralmente expressada em número de equivalentes correspondentes à molaridade dos íons monovalentes.

Exemplos de esmectitas incluem beidellite, nontronita, saponita, hectorite, sauconite, bentonita e silicato de alumínio e magnésio, e
25 estes podem ser usados individualmente ou dois ou mais dos mesmos podem ser usados em combinação, conforme apropriado. Entre tais esmectitas, silicato de alumínio e magnésio, e uma bentonita são preferidos, e uma bentonita é a mais preferida. É notado aqui que a argila expansiva acima mencionada pode ser utilizada em combinação desde que a quantidade da mesma

está dentro da variação e que não altera as propriedades de barreira ao gás.

O termo "formulação sólida" se refere a uma formulação em forma sólida, e exemplos das mesmas incluem comprimidos (incluindo os comprimidos sublinguais e comprimidos de desintegração oral), cápsulas (incluindo cápsulas moles e microcápsulas), grânulos, grânulos finos, pós, 5 bolas, trociscos e películas.

Exemplos do método de revestir a formulação sólida incluem, nos casos em que a formulação sólida está na forma de um comprimido, aqueles métodos de revestimento utilizando uma máquina de revestimento com pote ou máquina de revestimento de comprimidos, e nos casos em que a 10 formulação sólida está na forma de grânulos ou em pó, aqueles métodos que utilizam uma máquina de revestimento de leito fluidizado ou máquina de revestimento fluidizado de tombamento.

O termo "estrutura laminada" se refere a uma estrutura na qual 15 uma pluralidade de estruturas em camadas são laminadas, e o termo "planarmente orientar" significa organizar em paralelo com referência ao plano. Ou seja, o termo "uma película de revestimento em que as estruturas laminadas da argila expansiva são orientadas planarmente e dispersadas em uma forma de rede" se refere a uma película de revestimento em que as 20 bandas da argila expansiva são laminadas em 10 a 100 camadas para formar estruturas laminadas que são dispostas em quase paralela à seção transversal da película de revestimento (seção transversal paralela à superfície da película de revestimento) e as bandas estão dispersadas num modo de rede na película de revestimento. Neste caso, não só as bandas são orientadas completamente 25 em paralelo, mas também podem ser orientadas com ondulações ou de tal forma que as bandas correm perto ou longe de outras bandas em execução em todas as direções.

Uma vez que o material de revestimento acima mencionado para uma formulação sólida pode formar uma película fina de revestimento

que impede a permeação de oxigênio e vapor d'água na superfície da
formulação sólida, o material de revestimento pode conferir propriedades de
barreira ao gás equivalentes ou superiores às daquelas de um material de
embalagem tais como folha de PTP (coeficiente de permeabilidade ao
5 oxigênio: menos de $1 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3 \cdot \text{mm} / \text{cm}^2 \cdot 24\text{h} \cdot \text{atm}$; permeabilidade ao vapor
d'água: menos de $1 \cdot 10^{-4} \text{ g} \cdot \text{mm} / \text{mm} / \text{cm}^2 \cdot 24\text{h} \cdot \text{atm}$) para a formulação sólida.

No material de revestimento acima mencionado, a relação
entre a área ocupada pelas estruturas laminadas planarmente orientadas é, no
que diz respeito à área da seção longitudinal (seção transversal perpendicular
10 à superfície da película de revestimento) da película de revestimento acima
mencionada, de preferência, não menos de 30%, mais de preferência não
menos de 35%, ainda mais, de preferência não menos de 42%.

Além disso, no material de revestimento acima mencionado, é
preferido que a relação em massa da resina de elevada ligação de hidrogênio e
15 da argila expansiva seja de 4:6 a 6:4. Quando a relação em massa da resina de
elevada ligação de hidrogênio e a argila expansiva não for superior a 3:7, o
material de revestimento se torna altamente viscoso, de modo que a
pulverização do mesmo pode se tornar difícil. Neste caso, a pulverização pode
se tornar possível, reduzindo a concentração do material de revestimento, no
20 entanto, poderá surgir outro problema, como o tempo de produção
prolongado. Além disso, quando a relação em massa da resina de elevada
ligação de hidrogênio e a argila expansiva não é inferior a 7:3, propriedades
de barreira de gás equivalentes ou superiores às de um material de
embalagem, tais como folha de PTP, não podem ser atingidas.

25 O termo "tensoativo do tipo derivado de álcool de açúcar" se
refere a um tensoativo tendo um esqueleto de álcool de açúcar na molécula.
Exemplos do tipo de álcool de açúcar incluem o manitol, xilitol, maltitol,
trealose, inositol e sorbitol. Exemplos de tensoativo tendo uma estrutura na
qual um grupo hidrofóbico é ligado ao álcool de açúcar através de uma

ligação de éster incluem ésteres de ácidos graxos de sorbitano, ésteres de ácidos graxos de polioxialquileno sorbitano, ésteres de ácidos graxos de sacarose, ésteres de ácidos graxos de sorbit, ésteres de ácidos graxos de polioxialquileno de sorbit, polygliceróis, ésteres de ácidos graxos de poliglicerol, ésteres de ácidos graxos de glicerol e ésteres de ácidos graxos de polioxialquileno glicerol.

Como o tensoativo do tipo derivado de álcool de açúcar usado no material de revestimento acima mencionado, um éster de ácido graxo de sorbitano e um éster de ácido graxo de sacarose são os preferidos, e um éster de ácido graxo de sorbitano é o mais preferido. Além disso, entre os ésteres de ácidos graxos de sorbitano, aqueles que têm uma alta relação de monoéster são preferidos, e aqueles que têm um HLB (balanço hidrofílico lipofílico) na faixa de 4 a 10 são os preferidos. Além disso, o grupo acila constituindo o grupo hidrofóbico pode ser qualquer um dos grupos saturados, insaturados, linear ou ramificada de acila, e é preferido que o grupo acila tenha 12 a 18 átomos de carbono. Exemplos de tais ésteres de ácidos graxos de sorbitano incluem monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, e monoleate de sorbitano, e estes podem ser adequadamente usados no material de revestimento acima mencionado. É notado aqui que o tensoativo do tipo derivado de álcool de açúcar pode ser usado em combinação, desde que a quantidade do mesmo está dentro da faixa que não altera as propriedades de barreira de gás.

Quando o material de revestimento acima mencionado compreende o tensoativo do tipo derivado de álcool de açúcar, a relação em massa da resina de elevada ligação de hidrogênio e a argila expansiva é de preferência 2:8 a 5:5, mais preferivelmente 2:8 a 4:6, ainda mais preferivelmente 2:8 - 3:7. Quando a relação em massa da resina de elevada ligação de hidrogênio de alta e a argila expansiva não for superior a 1:9, o material de revestimento se torna altamente viscoso, tornando a operação de revestimento difícil. Neste caso, o revestimento pode se tornar possível,

reduzindo a concentração do material de revestimento com adição de um solvente; no entanto, poderá surgir outro problema, como o tempo de produção prolongado. Além disso, quando a relação em massa da resina de elevada ligação de hidrogênio e a argila expansiva torna-se não inferior a 6:4, propriedades de barreira de gás equivalentes ou superiores às de um material de embalagem, tais como folha de PTP, não podem ser atingidas.

Embora o teor de tensoativo do tipo derivado de álcool de açúcar varia de acordo com a relação entre a resina de elevada ligação de hidrogênio e a argila expansiva acima mencionada é de preferência 7 a 35%, mais preferivelmente 10 a 30%, ainda mais preferivelmente 12 a 24%. Aqui, o termo "o teor de tensoativo do tipo derivado de álcool de açúcar" se refere a uma relação (%) de tensoativo do tipo derivado de álcool de açúcar com relação à mistura total obtida pela adição do tensoativo do tipo derivado de álcool de açúcar a resina de elevada ligação de hidrogênio e a argila expansiva. Ao adicionar tal tensoativo do tipo derivado de álcool de açúcar, o revestimento da formulação sólida torna-se fácil e as propriedades de barreira de gás da película de revestimento resultante são melhoradas; no entanto, dependendo da razão em massa da resina de elevada ligação de hidrogênio e a argila expansiva, quando o teor de tensoativo do tipo derivado de álcool de açúcar se torna não superior a 6% e não menos de 36%, as propriedades de barreira de gás equivalente ou superior às daquelas de um material de embalagem, tais como folha de PTP, não podem ser alcançadas.

No material de revestimento acima mencionado, um aditivo farmacologicamente aceitável pode ser adicionado desde que a quantidade do mesmo está dentro da faixa que não altera as propriedades de barreira de gás. Por exemplo, pela adição de um açúcar ou álcool de açúcar, tais como maltose, maltitol, sorbitol, xilitol, frutose, glicose, lactitol, isomaltose, lactose, eritritol, trealose, manitol e sacarose, croscarmelose sódica ou hidroxipropil celulose pouco substituída como um agente de propriedade de inchamento-

desintegração, a propriedade de desintegração da película de revestimento pode ser melhorada, e adicionando citrato de trietila, polietileno glicol ou glicerina como um plastificante, a resistência da película de revestimento pode ser melhorada.

5 Além disso, um aditivo que é convencionalmente usado no revestimento da película por aqueles técnicos no assunto pode ainda ser adicionado ao material de revestimento acima mencionado. Exemplos de tais aditivos incluem agentes de coloração tais como corantes de extrato de planta e agentes de mascaramento tais como óxido de titânio, carbonato de cálcio e
10 dióxido de silício.

A formulação sólida de acordo com a presente invenção é caracterizada por ser revestida com o material de revestimento acima mencionado.

Exemplos de formulação sólida acima mencionada incluem comprimidos (incluindo os comprimidos sublinguais e comprimidos de
15 desintegração oral), cápsulas (incluindo cápsulas moles e microcápsulas), grânulos, grânulos finos, pós, bolas, trociscos e películas.

A formulação sólida acima mencionada pode ser uma que tem uma película de revestimento do material de revestimento acima mencionado sobre a superfície do mesmo tendo outra película de revestimento feita de
20 uma substância macromolecular solúvel gástrica ou solúvel entérica ou similar, ou uma que tem outra película de revestimento feita de uma substância macromolecular solúvel gástrica ou solúvel entérica ou similar sobre a superfície do mesmo com uma película de revestimento do material de
25 revestimento acima mencionado.

EXEMPLOS

A presente invenção será agora concretamente descrita por meio de exemplos do mesmo; no entanto, a presente invenção não está restrita aos mesmos.

A condição de dispersão da argila expansiva, coeficiente de permeabilidade ao oxigênio e permeabilidade ao vapor d'água foram medidos através de uma película de revestimento (película) obtido a partir do material de revestimento.

5 (Método de avaliar a condição de dispersão da argila expansiva)

De acordo com um método de feixe de íons focalizados, a película de revestimento foi feita fina por um feixe de íon de gadolínio (FB-2000A; Hitachi High-Tech Manufacturing & Service Corporation). Assim obtida película de revestimento fina foi observada em um microscópio eletrônico de transmissão (H-9000UHR; Hitachi High-Tech Manufacturing & Service Corporation) para visualmente medir o número de camadas laminadas da argila expansiva.

Quando a argila expansiva é planarmente orientada a seção transversal da película de revestimento (seção transversal paralela à superfície da película de revestimento), uma micrografia clara e focalizada é obtida, de modo que uma única camada de argila expansiva (espessura de cerca de 1 nm) e uma estrutura laminada da mesma podem ser observadas. Por outro lado, quando argila expansiva não é planarmente orientada, uma micrografia desfocada e distorcida é obtida. Portanto, a relação entre a estrutura laminada da argila expansiva planarmente orientada a a seção transversal da película de revestimento foi calculada dividindo-se a área da micrografia focalizada da estrutura laminada pela área da região de observação ($2,5\mu\text{m} \times 2,5 \mu\text{m}$ quadrados). A área foi expressa em um valor numérico realizando análise de imagem com NIHimage.

(Método de medição do coeficiente de permeabilidade ao oxigênio)

De acordo com a especificação padrão na técnica, JIS K7126-1 (2006) (Método de ensaio de Permeabilidade ao gás por cromatografia

gasosa), o coeficiente de permeabilidade ao oxigênio foi medido a uma temperatura de $23 \pm 2^\circ\text{C}$ em umidades relativas de 0% (0 % RH) e 90% (90% RH) usando um aparelho de medição do coeficiente de permeabilidade ao oxigênio (GTR 30XAD2 e G2700T.F; GTR Tec Corporation). A seguir, a

5 umidade relativa é abreviada como "RH".

(Método de medição da permeabilidade ao vapor d'água)

A especificação padrão na técnica, JIS K8123 (1994), foi parcialmente modificada para medir a permeabilidade ao vapor d'água. Primeiro, uma película de revestimento preparada pelo método descrito a

10 seguir foi mantida pela luz e uma peça circular com um diâmetro de 3,5 cm foi retirada de uma parte da película de revestimento sem furo e espessura uniforme. A espessura da película de revestimento foi medida em 5 pontos arbitrários. Em seguida, 3 g de cloreto de cálcio (tamanho de partícula de 850 a 2.000 μm) foram colocados em um copo de alumínio (diâmetro de 30 mm),

15 e a película de revestimento, assim a película de revestimento extirpado circular e um anel de fixação da película foram colocados na ordem mencionada para o copo de alumínio. O anel foi fixado colocando um peso do mesmo. Nesta condição, a parafina fundida foi vertida para a margem do copo de alumínio. Depois que a cera de parafina foi solidificada, o peso foi retirado

20 e que a massa do copo de alumínio inteiro foi medida como a massa inicial. Em seguida, o copo de alumínio foi colocado em um banho termostatizado a 40°C e 75% RH. O copo de alumínio foi removido a cada 24 horas para medir a massa do mesmo, e da permeabilidade ao vapor de água foi calculada usando a seguinte equação. Deve-se notar aqui que, em todos os testes

25 descritos abaixo para medir a permeabilidade ao vapor de água, a seguinte aplicou: $r = 1,5\text{ cm}$, $t = 24\text{ horas}$ e $C = 1\text{ atm}$.

Permeabilidade ao vapor d'água P ($\text{g}\cdot\text{mm}/\text{cm}^2 \cdot 24\text{h} \cdot \text{atm}$) =
 $W.A/B.t.C$

W: Massa aumentada em 24 horas (g)

R: Espessura média da película de revestimento em 5 pontos (mm)

B: Área de permeação πr^2 área (cm²)

t: tempo decorrido (h)

5 C: Pressão atmosférica (atm)

(Exemplo de Referência 1) Preparação de uma película de revestimento à base de álcool polivinílico

10 A 42,5 partes em massa de água, 7,5 partes em massa de Opadry II HP (marca registrada) (Colorcon Japão) foram adicionadas, e a mistura resultante foi agitada para obter uma dispersão. Depois, a assim dispersão obtida foi vertida em uma bandeja de polipropileno tendo um fundo plano e secada durante toda a noite em um forno a 50°C em uma condição nivelada para obter uma película de revestimento. Esta película de revestimento era uma película de revestimento à base de álcool polivinílico (PVA). A seguir, álcool polivinílico é abreviado como "PVA".

(Exemplo de Referência 2) Preparação de uma película de revestimento à base de álcool polivinílico modificada

20 A 45,0 partes em massa de água, 3,5 partes em massa de POVACOAT (marca registrada) (Nisshin Kasei Co., Ltd.), 1,0 partes em massa de óxido de titânio e 0,5 partes em massa de talco foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada para obter uma dispersão. A película de revestimento foi então obtida da mesma maneira como no exemplo de referência 1. Esta película era uma película de revestimento à base de PVA modificada.

25 (Exemplo de Referência 3) Preparação de uma película de revestimento à base de carboximetilcelulose de sódio

A 46,5 partes em massa de água, 3,5 partes em massa de OPAGLOS2 (marca registrada) (Colorcon Japão) foram adicionadas, e a mistura resultante foi agitada para obter uma dispersão. A película de

revestimento foi obtida da mesma maneira como no exemplo de referência 1. Esta película era uma película de revestimento à base de carboximetilcelulose de sódio (CMC). A seguir, carboximetilcelulose de sódio é abreviado como "CMC".

5 A Tabela 1 mostra os resultados das medições do coeficiente de permeabilidade ao oxigênio e da permeabilidade ao vapor d'água das películas de revestimento dos exemplos de referência 1 a 3 usados para formulações de revestimento sólido.

[Tabela 1]

		Material de embalagem de PTP (PTP resistente à umidade)	Exemplo de Referência 1 (película de revestimento à base de PVA)	Exemplo de Referência 2 (película de revestimento à base de PVA modificada)	Exemplo de Referência 3 (película de revestimento à base de CMC)
Coeficiente de permeabilidade ao oxigênio ($\text{cm}^3 \cdot \text{mm} / \text{cm}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm}$)	23°C, 0% RH	Sem dado	$1,5 \cdot 10^{-2}$	Sem dado	$3,0 \cdot 10^{-6}$
	23°C, 90% RH	$4,0 \cdot 10^{-5}$	$4,4 \cdot 10^{-4}$	$3,6 \cdot 10^{-4}$	$2,6 \cdot 10^{-4}$
Permeabilidade ao vapor de água ($\text{g} \cdot \text{mm} / \text{cm}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm}$)	40°C, 75% RH	$3,3 \cdot 10^{-5}$	$3,1 \cdot 10^{-3}$	$6,1 \cdot 10^{-4}$	$5,3 \cdot 10^{-3}$

10 Da Tabela 1, se tornou aparente que apenas o material de embalagem de PTP tinha tanto o coeficiente de permeabilidade ao oxigênio e da permeabilidade ao vapor d'água a menos de $1 \cdot 10^{-4}$ e que as propriedades de barreira de gás das películas de revestimento de exemplos de referência 1 a 3 utilizados para formulações de revestimento sólido foram marcadamente inferiores comparadas com às do material de embalagem de PTP.(Exemplo 1)

15 À 42,55 partes em massa de água, 1,2 partes em massa de PVA (EG-05; Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) e 56,25 partes em massa de solução de bentonita a 3,2% foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada com um homogeneizador (Polytron modelo KR) para obter uma dispersão. A solução de bentonite a 3,2% foi preparada pela adição

de 32 partes em massa de bentonita (F Kunipia; Kunimine Industries Co., Ltd.) (capacidade de troca catiônica: 115 meq/100 g) a 968 partes em massa de água agitada; dispersar uniformemente a mistura resultante usando um homogeneizador e, em seguida, filtração por sucção do resultante através de um filtro de papel. A seguir, a bentonita é abreviada como "BT".

A assim dispersão obtida foi pulverizada sobre a parte de trás da bandeja de equilíbrio de polipropileno e imediatamente secada com ar quente usando um secador. Depois de repetir várias rodadas de pulverização e secagem com secador, a bandeja de equilíbrio foi totalmente colocada em um forno a 50° C e secadas durante a noite. Posteriormente, uma película de revestimento foi separada da bandeja de equilíbrio para obter a película de revestimento do Exemplo 1.

(Exemplo 2)

A 137,0 partes em massa de água, 2,64 partes em massa de PVA (EG-05; Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.), 192,5 partes em massa de solução de BT a 3,2% e 1,2 partes em massa de monolaurato de sorbitano (Span20; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada usando o homogeneizador (Polytron modelo KR) para obter uma dispersão. A partir desta dispersão, a película de revestimento do Exemplo 2 foi obtida de acordo com o método do Exemplo 1.

(Exemplo Comparativo 1)

A 42,55 partes em massa de água, 1,2 partes em massa de hidroxipropilmetil celulose (TC-5W; Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) e 56,25 partes em massa de solução BT a 3,2% foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada usando o homogeneizador (Polytron modelo KR) para obter uma dispersão. A partir desta dispersão, a película de revestimento do Exemplo comparativo foi obtida de acordo com o método do Exemplo 1. A seguir, hidroxipropilmetil celulose é abreviada como "HPMC".

(Exemplo Comparativo 2)

A 96,4 partes em massa de água, 10,0 partes em massa de PVA foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada com um agitador para obter uma dispersão. A partir desta dispersão, a película de revestimento do Exemplo comparativo 2 foi obtida de acordo com o método do Exemplo 1.

5 (Exemplo comparativo 3)

A 56,7 partes em massa de água, 2,64 partes em massa de PVA, 6,16 partes em massa de talco e 1,2 partes em massa de monolaurato de sorbitano foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada usando o homogeneizador para obter uma dispersão. A partir desta dispersão, a película de revestimento de Exemplo comparativo 3 foi obtida de acordo com o método do Exemplo 1.

A tabela 2 mostra os resultados das medições do coeficiente de permeabilidade ao oxigênio e da permeabilidade ao vapor d'água das películas de revestimento obtidas nos Exemplos 1 e 2 e Exemplos Comparativos 1 a 3.

[Tabela 2]

	Exemplo 1	Exemplo 2	Exemplo Comparativo 1	Exemplo Comparativo 2	Exemplo Comparativo 3
PVA ou HPMC/BT ou talco/monolaurato de sorbitano (relação em massa)	4/6/0	26.4/61.6/12	4/6/0	10/0/0	26.4/61.6/12
Coeficiente de permeabilidade ao oxigênio (cm ³ .mm/cm ² .24hr.atm) de 23°C, 90% RH	7,0 10 ⁻⁶	3,2 10 ⁻⁶	Sem dado	5,7 10 ⁻⁵	Sem dado
Coeficiente de permeabilidade ao vapor d'água (g.mm/cm ² .24hr.atm) de 40°C, 75% RH	3,4 10 ⁻⁵	1,9 10 ⁻⁵	3,9 10 ⁻⁴	9,1 10 ⁻⁴	1,1 10 ⁻³

Como um resultado, foi revelado que, em comparação com HPMC, PVA, ou seja, uma resina de elevada ligação de hidrogênio, mostrou o efeito mais proeminente para diminuir o coeficiente de permeabilidade ao oxigênio e da permeabilidade ao vapor d'água da película de revestimento (comparação entre o Exemplo 1 e Exemplo Comparativo 1). Além disso, quando a BT, ou seja, uma argila expansiva, estava contida na película de

revestimento, o coeficiente de permeabilidade ao oxigênio e a permeabilidade ao vapor d'água da película de revestimento foram ambos muito reduzidos (comparação entre o Exemplo 1 e Exemplo Comparativo 2), e este efeito foi mais proeminente comparado ao caso em que o talco foi utilizado em substituição da BT (comparação entre Exemplo 2 e Exemplo Comparativo 3). A partir desses resultados, foi revelado que a película de revestimento do Exemplo 1 que compreende PVA e BT em uma relação particular e a película de revestimento do Exemplo 2 que compreende PVA, BT e monolaurato de sorbitano em uma relação particular, tinha tanto o coeficiente de permeabilidade ao oxigênio e a permeabilidade ao vapor d'água inferior a 10^{-4} e que, portanto, essas películas de revestimento tinham propriedades de barreira de gás equivalentes ou superiores às daquelas do material de embalagem de PTP.

(Medição das películas de revestimento sob um microscópio eletrônico de transmissão)

Usando um método de feixe de íons focalizados, a seção longitudinal das películas de revestimento de Exemplos 1 e 2 foram observadas em microscópio eletrônico de transmissão. Figs. 1 e 2 mostram micrografias dos Exemplos 1 e 2, respectivamente.

(Exemplo 3)

A 51,6 partes em massa de água, 1,5 partes em massa de PVA e 46,9 partes em massa de solução BT a 3,2% foram adicionados, e a película de revestimento do Exemplo 3 foi obtida de acordo com o método do Exemplo 1. Usando um método de feixe de íons focalizados, a seção longitudinal da película de revestimento do Exemplo 3 foi observada em um microscópio eletrônico de transmissão. A micrografia da mesma é mostrada na Figura 3.

(Exemplo Comparativo 4)

A 33,5 partes em massa de água, 0,9 partes em massa de PVA

e 65,6 partes em massa de solução de BT a 3,2% foram adicionados, e a película de revestimento do Exemplo Comparativo 4 foi obtida de acordo com o método do Exemplo 1. A seção transversal à película de revestimento foi observada de acordo com o método do Exemplo 3. A micrografia da mesma é mostrada na Figura. 4.

(Exemplo Comparativo 5)

A 89,9 partes em massa de água, 2,25 partes em massa de PVA e 7,8 partes em massa de solução de BT a 3,2% foram adicionados, e a película de revestimento de Exemplo Comparativo 5 foi obtida de acordo com o método do Exemplo 1. A seção transversal à película de revestimento foi observada de acordo com o método do Exemplo 3. A micrografia da mesma é mostrada na Figura. 5.

A Tabela 3 mostra a condição de dispersão da BT, bem como o coeficiente de permeabilidade ao oxigênio e da permeabilidade ao vapor d'água das películas de revestimento obtidas nos Exemplos de 1 a 3 e Exemplos Comparativos 4 e 5.

[Tabela 3]

	Exemplo 1	Exemplo 2	Exemplo 3	Exemplo Comparativo 4	Exemplo Comparativo 5
PVA/BT/monolaurato de sorbitano	4/6/0	26,4/61,6/12	5/5/0	3/7/0	9/1/0
Relação das estruturas laminadas planarmente orientadas (%)	51	42	53	20	4
Estruturas de rede da BT	presente	presente	presente	presente	ausente
Coeficiente de permeabilidade ao oxigênio (cm ³ ·mm/cm ² ·24hr·atm)	7,0 10 ⁻⁶	3,2 10 ⁻⁶	2,6 10 ⁻⁵	8,3 10 ⁻³	Sem dado
Permeabilidade ao vapor d'água (g·mm/cm ² ·24hr·atm)	3,4 10 ⁻⁵	1,9 10 ⁻⁵	2,5 10 ⁻⁵	5,2 10 ⁻⁵	2,3 10 ⁻⁴

Como um resultado, foi revelado que as propriedades de barreira de gás equivalentes ou superiores às daquelas do material de embalagem de PTP podem ser alcançadas quando a relação entre as estruturas laminadas da BT planarmente orientadas à seção transversal da película de revestimento não seja inferior a 30%.

(Exemplo 4)

Após a constituição mostrada na Tabela 4, água, PVA e

solução de BT foram misturadas, e uma película de revestimento foi obtida de acordo com o método do Exemplo 1. O coeficiente de permeabilidade ao oxigênio (23°C, 90% RH) e da permeabilidade ao vapor d'água (40°C, 75% RH), foram medidos.

5 (Exemplo comparativo 6)

Após a constituição mostrada na Tabela 4, água, solução de PVA e BT foram misturados, e uma dispersão foi obtida de acordo com o método do Exemplo 1. A película de revestimento foi então obtida pelo método do Exemplo 1, e o coeficiente de permeabilidade ao oxigênio (23°C, 90% RH) e da permeabilidade ao vapor de água (40°C, 75% RH), foram medidos.

A Tabela 4 mostra os efeitos da razão em massa de PVA e BT (PVA/BT) sobre o coeficiente de permeabilidade ao oxigênio e da permeabilidade ao vapor d'água.

[Tabela 4]

	PVA/BT	Coefficiente de permeabilidade ao oxigênio (cm ³ ·mm/cm ² ·24hr·atm)	Permeabilidade ao vapor d'água (g·mm/cm ² ·24hr·atm)
Exemplo 1	4/6	7,0 10 ⁻⁶	3,4 10 ⁻⁵
Exemplo 3	5/5	2,6 10 ⁻⁵	2,5 10 ⁻⁵
Exemplo 4	6/4	1,6 10 ⁻⁵	3,2 10 ⁻⁵
Exemplo Comparativo 4	3/7	8,3 10 ⁻³	5,2 10 ⁻⁵
Exemplo Comparativo 6	7/3	Sem dado	1,6 10 ⁻⁴

15 Como resultado, foi revelado que, quando a razão em massa de PVA e BT (PVA/BT) é 4:6 a 6:4 (4/6 a 6/4), o coeficiente de permeabilidade ao oxigênio e da permeabilidade ao vapor d'água ambos se tornam inferior a 1 10⁻⁴ e que, portanto, propriedades de barreira de gás equivalentes ou superiores às daquela do material de embalagem de PTP pode ser alcançada.

20 (Exemplos 5 a 7 e Exemplos Comparativos 7 a 9)

Água, PVA, solução de BT e respectivos tensoativos foram misturados e uma dispersão foi obtida de acordo com o método do Exemplo 2. Uma película de revestimento foi então obtida pelo método do Exemplo 1, e o coeficiente de permeabilidade ao oxigênio (23°C, 90% RH) e da

permeabilidade ao vapor d'água (40°C, 75% RH), foram medidos.

A Tabela 5 mostra os efeitos do tipo de tensoativo sobre a permeabilidade ao oxigênio e ao coeficiente de permeabilidade ao vapor d'água. As avaliações foram realizadas através da fixação da razão em massa de PVA, BT e o respectivo tensoativo a 26,4:61,6:12 (26,4/61,6/12).

[Tabela 5]

	Tensoativo	Coeficiente de permeabilidade ao oxigênio (cm ³ ·mm/cm ² ·24hr·atm)	Permeabilidade ao vapor d'água (g·mm/cm ² ·24hr·atm)
Exemplo 2	Monolaurato de Sorbitano	3,2 10 ⁻⁶	1,9 10 ⁻⁵
Exemplo 5	Monopalmitato de Sorbitano	1,6 10 ⁻⁵	6,0 10 ⁻⁵
Exemplo 6	Monooleato de Sorbitano	2,2 10 ⁻⁵	2,9 10 ⁻⁵
Exemplo 7	Estearato de Sacarose	1,4 10 ⁻⁵	1,9 10 ⁻⁵
Exemplo Comparativo 7	Sem tensoativo	8,3 10 ⁻³	5,2 10 ⁻⁵
Exemplo Comparativo 8	Pluronic	7,3 10 ⁻⁴	1,9 10 ⁻⁵
Exemplo Comparativo 9	Polioxietileno hidrogenado de óleo de rícino	4,4 10 ⁻²	4,7 10 ⁻⁵

Como resultado, foi revelado que, além da adição de monolaurato de sorbitano, a adição de monopalmitato de sorbitano, monooleato de sorbitano ou estearato de sacarose faz com que ambos os coeficiente de permeabilidade ao oxigênio e da permeabilidade ao vapor d'água se torne inferior a 1 10⁻⁴ e que, portanto, propriedades de barreira de gás equivalentes ou superiores às daquela do material de embalagem de PTP pode ser alcançada. Isto sugere que os tensoativos tipo derivado de álcool de açúcar contribuem para a melhoria das propriedades de barreira de gás. (Exemplos 8 a 10)

Após a constituição mostrada na Tabela 6, água, PVA, solução de BT e monolaurato de sorbitano foram misturados, e uma dispersão foi obtida de acordo com o método do Exemplo 1. A película de revestimento foi

então obtida pelo método do Exemplo 1, e o coeficiente de permeabilidade ao oxigênio (23°C, 90% RH) e da permeabilidade ao vapor d'água (40°C, 75% RH), foram medidos.

(Exemplos Comparativos 10 e 11)

5 Após a constituição mostrada na Tabela 6, água, PVA, solução de BT e monolaurato de sorbitano foram misturados, e uma dispersão foi obtida de acordo com o método do Exemplo 2. A película de revestimento foi então obtida pelo método do Exemplo 1, e o coeficiente de permeabilidade ao oxigênio (23 C, 90% RH) e da permeabilidade ao vapor d'gua (40°C, 75%
10 RH), foram medidos.

A Tabela 6 mostra os efeitos da razão em massa de PVA e BT (PVA/BT) sobre o coeficiente de permeabilidade ao oxigênio e da permeabilidade ao vapor d'água. Aqui, o teor de monolaurato de sorbitano foi fixado em 12% em todos os casos.

[Tabela 6]

	PVA/BT/mono laurato de sorbitano	PVA/B T	Coeficiente de permeabilidade ao oxigênio ($\text{cm}^3 \cdot \text{mm} / \text{cm}^2 \cdot 24$ $\text{hr} \cdot \text{atm}$)	Permeabilidade ao vapor d'água ($\text{g} \cdot \text{mm} / \text{cm}^2 \cdot 24 \text{hr} \cdot \text{atm}$)
Exemplo 8	17,6/70,4/12	2/8	$3,8 \cdot 10^{-5}$	$5,0 \cdot 10^{-5}$
Exemplo 9	35,2/52,8/12	4/6	$3,9 \cdot 10^{-5}$	$5,7 \cdot 10^{-5}$
Exemplo 10	44/44/12	5/5	$5,4 \cdot 10^{-5}$	$2,5 \cdot 10^{-5}$
Exemplo Comparativo 10	52,8/35,2/12	6/4	$1,1 \cdot 10^{-2}$	$4,2 \cdot 10^{-5}$
Exemplo Comparativo 11	52,8/35,2/12	1/9	$1,9 \cdot 10^{-5}$	$1,9 \cdot 10^{-4}$

15 Como resultado, foi revelado que, quando a razão em massa de PVA e BT (PVA/BT) é 02:08 a 5:5 (2/8 a 5/5), a adição de monolaurato de sorbitano faz com que ambos os coeficiente de permeabilidade ao oxigênio e da permeabilidade ao vapor d'água se torne inferior a $1 \cdot 10^{-4}$ e que, portanto, propriedades de barreira de gás equivalentes ou superiores às daquela do
20 material de embalagem de PTP pode ser alcançada.

(Exemplos 11 e 12 e Exemplo Comparativo 12)

Após a constituição apresentada na Tabela 7, água, PVA, solução de BT e monolaurato de sorbitano foram misturados, e uma dispersão foi obtida de acordo com o método do Exemplo 2. A película de revestimento foi então obtida pelo método do Exemplo 1, e o coeficiente de permeabilidade ao oxigênio (23° C, 90% RH) e da permeabilidade ao vapor d'água (40°C, 75% RH), foram medidos.

A Tabela 7 mostra os efeitos do teor de monolaurato de sorbitano no coeficiente de permeabilidade ao oxigênio e da permeabilidade ao vapor d'água. Aqui, as avaliações foram realizadas através da fixação da razão em massa de PVA e BT (PVA/BT) a 5:5 (5/5).

[Tabela 7]

	PVA/BT/ monolaurato de sorbitano	PVA/BT	Coeficiente de permeabilidade ao oxigênio ($\text{cm}^3 \cdot \text{mm} / \text{cm}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm}$)	Permeabilidade ao vapor d'água ($\text{g} \cdot \text{mm} / \text{cm}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm}$)
Exemplo 3	50/50/0	5/5	$2,6 \cdot 10^{-5}$	$2,5 \cdot 10^{-5}$
Exemplo 10	44/44/12	5/5	$5,4 \cdot 10^{-5}$	$3,4 \cdot 10^{-5}$
Exemplo 11	47/47/6	5/5	$1,4 \cdot 10^{-5}$	$3,1 \cdot 10^{-5}$
Exemplo 12	38/38/24	5/5	$5,3 \cdot 10^{-5}$	$5,6 \cdot 10^{-5}$
Exemplo Comparativo 12	32/32/36	5/5	$8,7 \cdot 10^{-5}$	$1,2 \cdot 10^{-4}$

Como resultado, foi revelado que, quando PVA/BT = 5/5, o teor de monolaurato de sorbitano na variação de 0 a 24% faz com que ambos os coeficiente de permeabilidade ao oxigênio e da permeabilidade ao vapor d'água deve ser inferior a $1 \cdot 10^{-4}$ e que, portanto, propriedades de barreira de gás equivalentes ou superiores às daquele do material de embalagem de PTP pode ser alcançada.

(Exemplos 13 e 14 e Exemplos Comparativos 13 e 14)

Após a constituição apresentada na Tabela 8, água, PVA, solução de BT e monolaurato de sorbitano foram misturados, e uma dispersão foi obtida de acordo com o método do Exemplo 2. A película de revestimento foi então obtida pelo método do Exemplo 1, e o coeficiente de permeabilidade ao oxigênio (23°C, 90% RH) e da permeabilidade ao vapor d'água (40°C,

75% RH), foram medidos.

A Tabela 8 mostra os efeitos do teor de monolaurato de sorbitano no coeficiente de permeabilidade ao oxigênio e da permeabilidade ao vapor d'água. Aqui, as avaliações foram realizadas através da fixação da razão em massa de PVA e BT (PVA/BT) a 2:8 (2/8).

[Tabela 8]

	PVA/BT/ monolaurato de sorbitano	PVA/BT	Coeficiente de permeabilidade ao oxigênio ($\text{cm}^3 \cdot \text{mm} / \text{cm}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm}$)	Permeabilidade ao vapor d'água ($\text{g} \cdot \text{mm} / \text{cm}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm}$)
Exemplo 8	17,6/70,4/12	2/8	$3,8 \cdot 10^{-5}$	$5,0 \cdot 10^{-5}$
Exemplo 13	15,2/60,8/24	2/8	Sem dado	$6,9 \cdot 10^{-5}$
Exemplo 14	12,8/51,2/36	2/8	$8,1 \cdot 10^{-5}$	$7,9 \cdot 10^{-5}$
Exemplo Comparativo 13	18,8/75,2/6	2/8	$2,7 \cdot 10^{-3}$	$5,0 \cdot 10^{-5}$
Exemplo Comparativo 14	10,4/41,6/48	2/8	Sem dado	$1,0 \cdot 10^{-4}$

Como resultado, foi revelado que, quando PVA/BT = 2/8, o teor de monolaurato de sorbitano na variação de 12 a 36% faz com que ambos os coeficiente de permeabilidade ao oxigênio e da permeabilidade ao vapor d'água deve ser inferior a $1 \cdot 10^{-4}$ e que, portanto, propriedades de barreira de gás equivalentes ou superiores às daquela do material de embalagem de PTP pode ser alcançada.

(Exemplo Comparativo 15)

(Produção de um comprimido contendo ácido ascórbico)

A fim de avaliar as propriedades de barreira contra oxigênio e vapor d'água, um comprimido contendo ácido ascórbico a qual é instável contra oxigênio e vapor d'água foi produzido.

Primeiro, lactose, celulose cristalina e hidroxipropil celulose-SL foram carregados em um granulador vertical e granulados com a água em que sulfato cúprico pentahidratado foi dissolvido. Os grânulos assim obtidos foram secos durante a noite a 50°C e pulverizados utilizando um comil para

obter grânulos A. Em seguida, os grânulos A e ácido ascórbico foram carregados em um granulador vertical e depois da granulação com etanol, o resultante foi secado a 50°C por 2 horas e pulverizado usando um comil para obter grânulos B. Posteriormente, os grânulos B, uma hidroxipropil celulose de baixa substituição, croscarmelose de sódio e estearato de magnésio foram misturados e o resultante foi transformado em comprimido usando uma máquina rotativa de produzir comprimidos (Kikusui Chemical Industries Co., Ltd.) para obter um comprimido contendo ácido ascórbico (diâmetro de 8 mm, 12R). O assim obtido comprimido contendo ácido ascórbico não revestido com um material de revestimento foi usado como Exemplo Comparativo 15.

(Exemplo 15)

(Produção de um comprimido revestido contendo ácido ascórbico, revestido com a dispersão do Exemplo 2)

15 A uma panela de revestimento (Hi-Revestidor mini; Freund Corporation), 400 g do comprimido de ácido ascórbico do Exemplo Comparativo 15 foi carregada, e a dispersão preparada no Exemplo 2 foi utilizada como o material de revestimento para revestir o comprimido contendo ácido ascórbico. O revestimento com o material de revestimento foi realizado a uma espessura de revestimento de 60 μm para obter um comprimido contendo ácido ascórbico revestido. O assim comprimido revestido contendo ácido ascórbico revestido com a dispersão do Exemplo 2 foi usado como Exemplo 15.

(Exemplo comparativo 16)

25 (Produção um comprimido revestido contendo ácido ascórbico, revestido com a dispersão do Exemplo 3)

A uma panela de revestimento (Hi-Revestidor mini; Freund Corporation), 400 g do comprimido de ácido ascórbico do Exemplo Comparativo 15 foi carregada, e a dispersão preparada no Exemplo 3 foi

utilizada como o material de revestimento para revestir o comprimido contendo ácido ascórbico. O revestimento com o material de revestimento foi realizado a uma espessura de revestimento de 60 μm para obter um comprimido contendo ácido ascórbico revestido. O assim comprimido revestido contendo ácido ascórbico revestido com a dispersão do Exemplo 3 foi usado como Exemplo Comparativo 16.

(A propriedade de desintegração do comprimido revestido contendo ácido ascórbico)

A propriedade de desintegração do comprimido revestido contendo ácido ascórbico do Exemplo 15 foi avaliada utilizando um testador de eluição. Ou seja, um comprimido revestido contendo ácido ascórbico foi colocado em 900 ml de água que foi aquecida a 37°C, e o tempo necessário para a película de revestimento começar a retirar da superfície do comprimido foi medido. Como resultado, o tempo necessário para a película de revestimento começar a retirar da superfície do comprimido foi de cerca de 2 minutos. Conseqüentemente, foi revelado que o comprimido revestido contendo ácido ascórbico do Exemplo 15 tem excelente propriedade de desintegração, e foi sugerido que a dispersão do Exemplo 2 pode ser aplicada para revestimento não somente em formulações de liberação sustentada, mas também em formulações de liberação imediata.

(A estabilidade de armazenamento dos comprimidos revestidos contendo de ácido ascórbico)

O comprimido contendo ácido ascórbico do Exemplo Comparativo 15 e os comprimidos revestidos contendo ácido ascórbico do Exemplo 15 e Exemplo Comparativo 16 foram armazenados por quatro semanas em uma condição aberta ou uma condição hermética em um dessecador a 25°C e 95% de RH para avaliar a relação residual de ácido ascórbico (razão residual do medicamento) com o tempo. O termo "em uma condição aberta" significa colocar cada comprimido como está em um

dessecador, e o termo "em uma condição hermética" significa colocar cada comprimido dentro de uma garrafa de vidro com uma tampa interna de plástico e tampa externa, cuja garrafa é então selada, e colocada a garrafa de vidro no dessecador, mantendo a condição de selada.

5 Fig. 6 é um gráfico que mostra as modificações com o tempo na razão residua de medicamento. Na fig. 6, o triângulo vazio (Δ), triângulo preenchido (\blacktriangle), quadrado vazio (\square), quadrado preenchido (\blacksquare), círculo vazio (\circ) e um círculo preenchido (\bullet) representam os resultados de: o comprimido revestido contendo ácido ascórbico do Exemplo 15 colocado em uma
10 condição hermética; o comprimido revestido contendo ácido ascórbico do Exemplo 15 em uma condição aberta; o comprimido revestido contendo ácido ascórbico do Exemplo Comparativo 16 colocado em uma condição hermética; o comprimido revestido contendo ácido ascórbico do Exemplo Comparativo 16 colocados em uma condição aberta; o comprimido contendo ácido
15 ascórbico do Exemplo Comparativo 15 colocado em uma condição hermética; e o comprimido contendo ácido ascórbico do Exemplo Comparativo 15 colocados em uma condição aberta, respectivamente. Além disso, a ordenada e a abscissa indicam a relação residua de medicamento (%) e do período de armazenamento (W), respectivamente, e W significa semanas.

20 No comprimido contendo ácido ascórbico de Exemplo Comparativo 15 e os comprimidos revestidos contendo de ácido ascórbico do Exemplo Comparativo 16 em uma condição aberta, o razão residua de medicamento diminuiu com o tempo, porém, no comprimido revestido contendo ácido ascórbico do Exemplo 15 em uma condição aberta, a
25 degradação do medicamento não foi observada mesmo após o armazenamento de 4 semanas e a estabilidade foi mantida a um nível equivalente ao caso em que o comprimido foi colocado em uma condição hermética. Assim, foi revelado que o comprimido revestido contendo ácido ascórbico do Exemplo 15 tem altas propriedades de barreira contra oxigênio e vapor d'água.

(Exemplo comparativo 17)

(Produção de um comprimido contendo brometo de propantelina)

A fim de avaliar as propriedades de barreira de gás, um comprimido contendo brometo de propantelina conhecido por ser extremamente instável em condições desembaladas foi produzido. O comprimido contendo brometo de propantelina (Methaphyllin (marca registrada); Eisai Co., Ltd.) foi pulverizado usando uma argamassa em uma caixa seca para evitar absorção de umidade, e os grânulos assim obtidos do comprimido pulverizado foram novamente transformados em comprimidos usando uma máquina rotativa de produzir comprimidos (Kikusui Chemical Industries Co., Ltd.) para obter um comprimido contendo brometo de propantelina (diâmetro de 8 mm, 12R). O assim obtido comprimido não revestido contendo brometo de propantelina com um material de revestimento foi usado como Exemplo Comparativo 17.

15 (Exemplo 16)

(Produção de um comprimido revestido contendo brometo de propantelina revestido com a dispersão do Exemplo 2)

A panela de revestimento (Hi-Revestidor mini; Freund Corporation), 400 g do comprimido contendo brometo de propantelina do Exemplo Comparativo 17 foi carregada, e a dispersão preparada no Exemplo 2 foi usada como material de revestimento para revestir o comprimido contendo brometo de propantelina. O revestimento com o material de revestimento foi realizado a uma espessura de revestimento de 60 μm para obter um comprimido revestido contendo brometo de propantelina. O comprimido revestido contendo brometo de propantelina assim obtido foi usado como Exemplo 16.

(Exemplo Comparativo 18)

(Produção de um comprimido revestido contendo brometo de propantelina revestido com uma solução de formulação de revestimento de uso geral

comercialmente disponível)

À água destilada, uma mistura de hidroxipropilmetil celulose 2910, o óxido de titânio e o Macrogol 400 (Opadry OY-7300 (marca registrada); Colorcon Japão) foi adicionada e dissolvida para obter uma
5 solução de formulação de revestimento de uso geral comercialmente disponível. Para a panela de revestimento (Hi-Revestidor mini; Freund Corporation), 400 g do comprimido contendo brometo de propantelina do Exemplo Comparativo 17 foi carregado, e a solução de formulação de revestimento de uso geral comercialmente disponível foi utilizada como o
10 material de revestimento para revestir o comprimido. O revestimento com o material de revestimento foi realizado com uma espessura de revestimento de 60 µm. O comprimido revestido contendo brometo de propantelina assim obtido foi usado como Exemplo 18.

(Exemplo Comparativo 19)

15 (Produção de um comprimido revestido contendo brometo de propantelina revestido com uma solução de formulação de revestimento resistente à umidade comercialmente disponível)

Lauril sulfato de sódio (15 g) foi adicionado à água destilada (875 g) e o resultante foi agitado até que o lauril sulfato de sódio fosse
20 completamente dissolvido. Em seguida, copolímero de aminoalquil metacrilato E (Eudragit EPO (marca registrada); Degussa Co.) (100 g) foi adicionado e agitado, e quando estava uniformemente dispersado, ácido esteárico (10 g) foi adicionado. O resultante foi novamente agitado para obter uma formulação de solução resistente à umidade comercialmente disponível.
25 Para a panela de revestimento (Hi-Revestidor mini; Freund Corporation), 400 g comprimido contendo brometo de propantelina do Exemplo Comparativo 17 foi carregada, e a solução de formulação de revestimento resistente à umidade comercialmente disponível foi usada como o material de revestimento para revestir o comprimido. O revestimento com o material de

revestimento foi realizado com uma espessura de revestimento de 60 μm . O comprimido revestido contendo brometo de propantelina assim obtido foi usado como Exemplo Comparativo 19.

(Exemplo Comparativo 20)

5 (Comprimido revestido de açúcar e brometo de propantelina)

Um comprimido de brometo de propantelina (Pro-Banthine (marca registrada); Pfizer Inc.) como é, foi usado como o revestido de açúcar e brometo de propantelina do Exemplo Comparativo 20.

10 (A estabilidade de armazenamento dos comprimidos revestidos contendo brometo de propantelina e o comprimido revestido de açúcar e brometo de propantelina)

O comprimido contendo brometo de propantelina do Exemplo Comparativo 17, os comprimidos revestidos de brometo de propantelina do Exemplo 16 e Exemplos Comparativos 18 e 19, e o comprimido revestido de açúcar e brometo de propantelina do Exemplo Comparativo 20 foram armazenados por dois meses em uma condição aberta em um dessecador a 30 C e 75% RH para avaliar a razão residual do brometo de propantelina (razão residual do medicamento) com o tempo. Aqui, o termo "em uma condição aberta" significa colocar cada comprimido numa garrafa de vidro e colocar a garrafa de vidro como está sem qualquer cobertura no dessecador.

25 Fig. 7 é um gráfico que mostra as modificações com o tempo na razão residual de brometo de propantelina (razão residual do medicamento). Na fig. 7, o círculo vazio (\circ), círculo preenchido (\bullet), quadrado preenchido (\blacksquare) triângulo preenchido (\blacktriangle) e triângulo vazio (\triangle) representam os resultados de: o comprimido revestido contendo brometo de propantelina do Exemplo 16; o comprimido contendo brometo de propantelina do Exemplo Comparativo 17, o comprimido revestido contendo brometo de propantelina do Exemplo Comparativo 18, o comprimido revestido contendo brometo de propantelina do Exemplo Comparativo 19, e o comprimido revestido de

açúcar e brometo de propantelina do Exemplo Comparativo 20, respectivamente. Além disso, a ordenada e a abscissa indicam a razão residual do medicamento (%) e o período de armazenamento (W), respectivamente, e W significa semanas.

5 Como resultado, o comprimido contendo brometo de propantelina do Exemplo Comparativo 17, bem como nos comprimidos revestidos contendo brometo de propantelina do Exemplo Comparativo 18 e Exemplo Comparativo 19, a razão residual do medicamento diminui
10 aberta, porém, no comprimido revestido contendo brometo de propantelina do Exemplo 16 e o comprimido revestido de açúcar e brometo de propantelina do Exemplo Comparativo 20, a degradação do medicamento não foi observada mesmo após o armazenamento de 4 semanas em uma condição aberta.

 Além disso, o comprimido revestido contendo brometo de propantelina do Exemplo 16 e o comprimido revestido de açúcar e brometo de propantelina do Exemplo Comparativo 20, quando eles foram armazenados
15 em uma condição aberta durante 8 semanas, uma pequena diminuição em sua razão residual do medicamento foi observada; no entanto, não houve diferença significativa em suas razões residuais do medicamento. Portanto, foi
20 revelado que o comprimido revestido contendo brometo de propantelina do Exemplo 16 tem propriedades de barreira elevadas a um nível equivalente ao comprimido revestido de açúcar e brometo de propantelina.

 Além disso, o comprimido revestido de açúcar e brometo de propantelina do Exemplo Comparativo 20, quando foi armazenado em uma
25 condição aberta durante 8 semanas foi confirmada uma adesão à parede do frasco de vidro e entre os comprimidos revestidos de açúcar e brometo de propantelina causada por derretimento do revestimento de açúcar e uma deterioração na qualidade foi observada; no entanto, no comprimido revestido contendo brometo de propantelina do Exemplo 16, tal como uma adesão à

parede do frasco de vidro e entre o comprimido revestido contendo brometo de propantelina não foi observado totalmente. Portanto, foi revelado que o comprimido revestido contendo brometo de propantelina do Exemplo 16, em uma condição aberta a 30°C e 75% RH, tem uma estabilidade superior aparente em comparação com o comprimido revestido de açúcar e brometo de propantelina do Exemplo Comparativo 20.

Pelos Exemplos acima, foi demonstrado que o material de revestimento de barreira de gás de acordo com a presente invenção é útil como um material de revestimento versátil para formulações sólidas, especialmente como uma película de revestimento de formulações sólidas que contêm um medicamento instável contra oxigênio e ou vapor d'água.

APLICAÇÃO INDUSTRIAL

O material de revestimento de acordo com a presente invenção é útil como um material de revestimento para formulações sólidas, especialmente como uma película de revestimento de formulações sólidas que contêm um medicamento instável contra oxigênio e/ou vapor d'água.

REIVINDICAÇÕES

1. Material de revestimento para uma formulação farmacêutica sólida, caracterizado pelo fato de que compreende álcool polivinílico e bentonita, em que a quantidade de bentonita no material de revestimento varia
5 de 38% em peso a 70% em peso, que forma, quando revestido em uma formulação sólida e seca, uma película de revestimento em que estruturas laminadas da dita bentonita são orientadas planarmente e dispersadas em forma de rede, em que a razão em massa de álcool polivinílico e bentonita é 4:6 a 6:4, ou

10 em que a razão em massa do dito álcool polivinílico e da dita bentonita é 2:8 a 5:5, em que o material de revestimento compreende um tensoativo tipo derivado de álcool de açúcar, em que dito o tensoativo tipo derivado de álcool de açúcar é pelo menos um selecionado do grupo consistindo de monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano,
15 monooleato de sorbitano e estearato de sacarose.

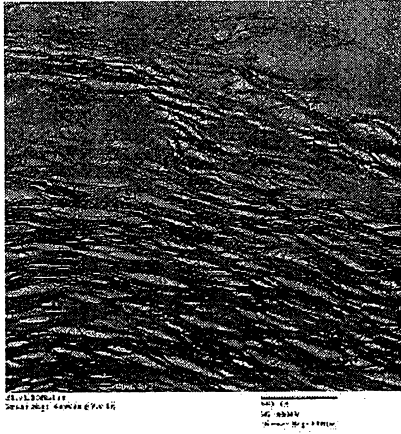
2. Material de revestimento de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a razão da área ocupada pelas ditas estruturas laminadas planarmente orientadas não é menos do que 30% com relação à área da seção longitudinal da dita película de revestimento.

20 3. Material de revestimento de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o teor do dito tensoativo tipo derivado de álcool de açúcar é de 7 a 35%.

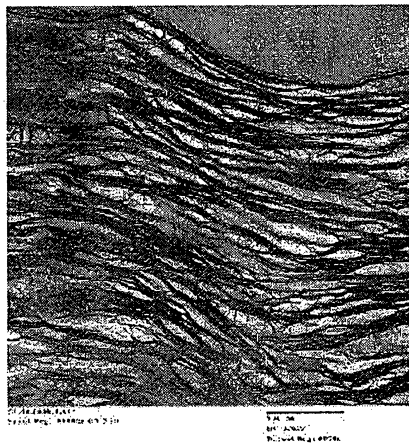
25 4. Formulação farmacêutica sólida, caracterizada pelo fato de ser revestida com um material de revestimento como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3.

FIGURAS

[Fig. 1]

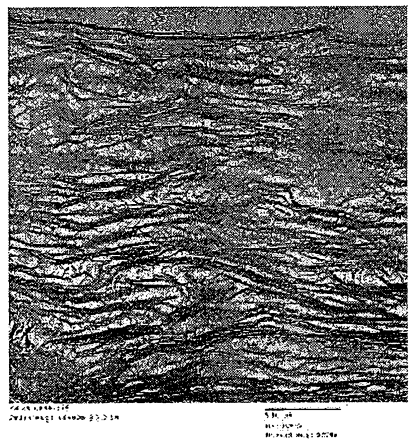


[Fig. 2]



5

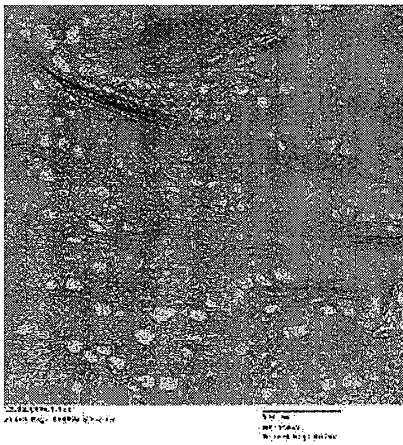
[Fig. 3]



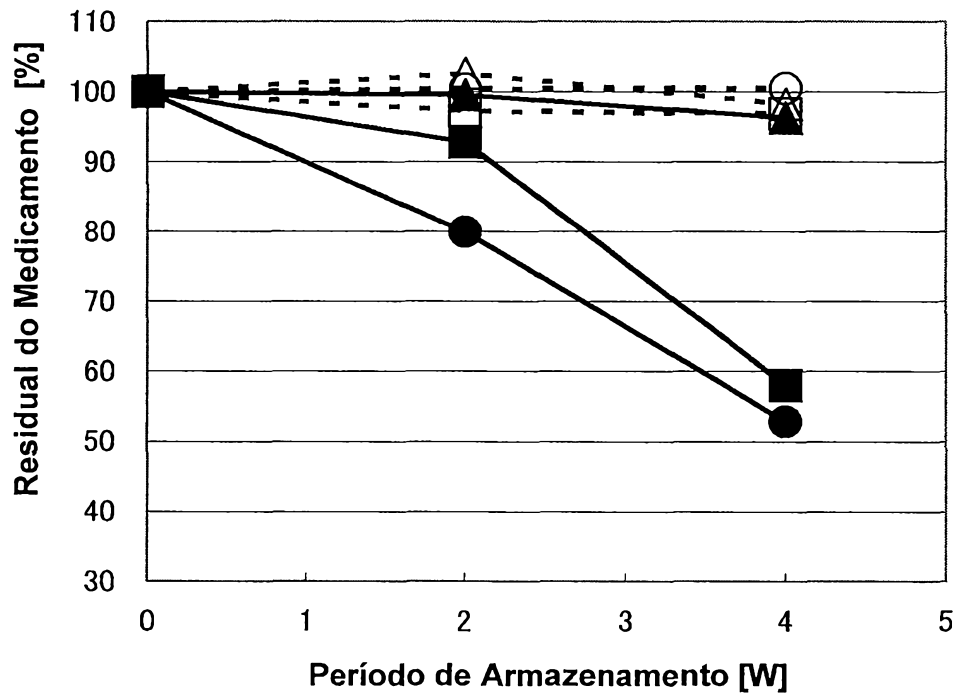
[Fig. 4



[Fig. 5]



[Fig. 6]



[Fig. 7]

