



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 350 307**

51 Int. Cl.:

A61K 9/36 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 31/74 (2006.01)

A61K 31/787 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01963438 .5**

96 Fecha de presentación : **05.09.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1323418**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.07.2003**

54 Título: **Preparaciones granulares para administración oral.**

30 Prioridad: **06.09.2000 JP 2000-269526**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.01.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.01.2011

73 Titular/es:
MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
2-6-18, Kitahama, Chuo-ku
Osaka 541-8505, JP

72 Inventor/es: **Nomura, Tatsuo**

74 Agente: **García-Cabrerizo y del Santo, Pedro María**

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

Campo técnico

La presente invención se refiere a una preparación en forma de gránulos para administración oral. Más específicamente, la invención se refiere a una
5 preparación en forma de gránulos para administración oral que tiene una propiedad excelente para una toma fácil.

Técnica antecedente

Los jarabes secos, suspendidos *in situ* antes de la administración, han estado convencionalmente disponibles en el mercado para preparaciones de
10 resina de intercambio iónico que necesitan una gran dosis. Sin embargo, los jarabes secos son poco convenientes, dado que necesitan tiempo para la administración y requieren una gran dosis única. También se han estudiado algunos comprimidos, sin embargo, no se ha realizado ninguna investigación sobre una relación entre un tamaño o una formulación de recubrimiento de
15 comprimidos y una propiedad para una toma fácil. Por consiguiente, se ha deseado una preparación que consiga un mayor cumplimiento terapéutico.

Se requiere que un comprimido que contiene una resina de intercambio aniónico como componente principal no se disgregue en la boca, sino que se disgregue rápidamente en el cuerpo para mostrar su eficacia. Ningún libro
20 publicado describe cual es el grado de no disgregación en la boca suficiente. En un diseño para gránulos cuyo objetivo es enmascarar el sabor desagradable de un fármaco (PHARM TEC JAPAN, VOL. 6, Nº 7, p 77 (1990)), se emplearon ensayos sensoriales prácticos colocando agentes en la boca durante aproximadamente 20 segundos y a continuación escupiendo los agentes para
25 evaluación con el fin de la prevención del sabor durante de 20 a 30 segundos. En lo que respecta a recubrimientos de comprimidos que contienen una resina de intercambio aniónico como ingrediente activo, se conoce un método de recubrimiento en el que se disuelve ácido esteárico con calentamiento en polietilenglicol usando una resina de colestiramina sin disolvente (Publicación
30 de Patente Japonesa No Examinada (KOKAI) Nº (Hei)3-236326, correspondiente al documento EP0387885. Sin embargo, los comprimidos resultantes tienen una mala estabilidad en almacenamiento en condiciones sin cerrar. El comprimido se disgregará en varias horas a temperatura ambiente, y por consiguiente, presentan un problema de estabilidad extremadamente mala
35 después de sacarlo del envase. Además, La película de recubrimiento tiene

una baja resistencia y un alto riesgo de desgaste y desgarro. Por lo tanto, los comprimidos también presentan el problema de que sufren rotura durante el proceso de envasado o el transporte.

Además, se conoce un método en el que se realiza un recubrimiento usando una solución de hidroxipropilmetilcelulosa (Publicación de Patente Japonesa No Examinada (KOKAI) N° (Hei) 7-97330, correspondiente al documento EP 0637447). El documento US 6066336 describe comprimidos que comprenden la resina de intercambio iónico colestiramina y un recubrimiento que comprende hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos recubiertos solamente con celulosas producirán viscosidad debido a la disolución de las celulosas de la superficie de los comprimidos en la boca. Cuando un comprimido como una dosificación tiene un gran tamaño, o hay que tomar varios comprimidos, la viscosidad puede no provocar un problema directo en términos de una propiedad para una toma fácil. Sin embargo, cuando una única dosificación comprende aproximadamente de 50 a 100 gránulos para una toma fácil de una resina de intercambio aniónico, que requiere una dosificación de gran volumen, las celulosas de la superficie de las preparaciones en forma de gránulos se disolverán para provocar adherencia y agregación de las preparaciones en forma de gránulos en la boca, lo que da como resultado un notable deterioro de la sensación de toma.

Descripción de la invención

Los presentes inventores realizaron diversas investigaciones en vista de los anteriores problemas. Como resultado, descubrieron que una preparación en forma de gránulos para administración oral con una excelente propiedad para una toma fácil, que comprende resinas de intercambio aniónico como componentes activos, puede obtenerse recubriendo gránulos desnudos que tienen un diámetro de 3 a 4 mm con una solución de un polímero de celulosa soluble en agua, y recubriendo además con una dispersión acuosa de etilcelulosa.

Breve explicación del dibujo

La figura 1 representa una relación entre la cantidad de recubrimiento en un comprimido recubierto (porcentaje en peso en base al peso de un gránulo desnudo) y el tiempo de inicio de la disgregación (segundos).

Mejor modo de realizar la invención

La parte esencial de la presente invención es una preparación en forma

de gránulos para administración oral que comprende una resina de intercambio aniónico como ingrediente activo, que se obtiene recubriendo gránulos desnudos que tienen un diámetro de 3 a 4 mm con del 2 al 8% en peso de solución de celulosa polimérica soluble en agua y del 0,5 al 4% en peso de dispersión acuosa de etilcelulosa (por ejemplo, nombre comercial "AQUACOAT"; Asahi Kasei Corporation), en la que la cantidad de recubrimiento total es del 6 al 8,5% en peso (en lo sucesivo la cantidad de recubrimiento se indicará mediante "% en peso" en base al peso del gránulo desnudo). Se requiere una gran dosificación para una resina de intercambio aniónico, y si el diámetro de los gránulos es tan pequeño como de 3 a 4 mm, el número de gránulos para una dosificación se vuelve de hasta aproximadamente 50 a 100. Cuando se usa solamente una solución de polímero de celulosa soluble en agua para el recubrimiento, se producirá la adherencia de cada uno de los gránulos en la boca debido a la peculiar viscosidad. En general, para eliminar la viscosidad, a menudo se añade del 30 al 50% de etilcelulosa en polvo o hidroxipropilcelulosa de baja sustitución antes del recubrimiento a la solución de polímero de celulosa soluble en agua como material de base de recubrimiento. Sin embargo, se sabe que la adición de dichos componentes sólidos insolubles en agua pueden degradar la resistencia de la capa de recubrimiento y deteriora significativamente la estabilidad de los comprimidos en condiciones húmedas (Publicación de Patente Japonesa No Examinada (KOKAI) N° (Hei) 7-97330, documento EP 0637447). Los presentes inventores descubrieron que una preparación en forma de gránulos estable libre de viscosidad puede obtenerse mediante un recubrimiento de base con una celulosa polimérica soluble en agua y además un recubrimiento externo con una cantidad adecuada de una dispersión acuosa de etilcelulosa. Una gran cantidad de recubrimiento que supere el 8,5% de la cantidad de recubrimiento total requerirá demasiado tiempo para el recubrimiento y no será aplicable en la práctica en vista de la mala productividad. Además, una preparación en forma de gránulos que está recubierta con el 3% en peso de una solución de polímero de celulosa soluble en agua y el 4 o el 5% de una dispersión acuosa de etilcelulosa generará pequeñas grietas en la película que contiene una gran cantidad de componentes insolubles en agua, lo que da como resultado una reducción de la resistencia de la película.

Además, las resinas de intercambio aniónico tienen un sabor parecido a

la arena, y la disgregación de una preparación en la boca deteriorará notablemente una sensación de toma. En otras palabras, una alta adsorción de humedad hinchará la preparación, lo que producirá adhesión a la mucosa en la boca y dificultad para tragar debido a la significativa hinchazón en la boca: Por lo tanto, se requiere que no se produzca disgregación en la boca en el momento de la toma. Como resultado de los intensivos estudios, se ha descubierto que el tiempo de disgregación de una preparación en forma de gránulos puede retardarse y controlarse mediante un recubrimiento con una solución de polímero de celulosa soluble en agua y una dispersión acuosa de etilcelulosa en combinación. Sobre la base de los anteriores descubrimientos, los inventores proporcionaron con éxito una preparación que no se disgrega en agua durante de 20 a 30 segundos. Un agente que rebaja el colesterol para administración oral obtenido de este modo está libre de una sensación desagradable en la toma tal como la causada por un gran comprimido, y el agente necesita una dosificación más pequeña que la de los gránulos, atribuible a una alta densidad, y proporciona una buena sensación en la toma.

La parte esencial de la presente invención también existe en un método para la fabricación de una preparación en forma de gránulos para administración oral, que comprende las siguientes etapas:

Etapa 1: se añade del 14 al 20% en peso de agua y se mezcla con una resina de intercambio aniónico, y a continuación se mezcla el 2% en peso o menos de dióxido de silicio en base al peso de la resina de intercambio aniónico. Después de haber recuperado la mezcla, se añade un lubricante y lo resultante se somete a compresión de comprimidos para obtener un gránulo desnudo con un diámetro de 3 a 4 mm.

Etapa 2: El gránulo desnudo se recubre con del 2 al 8% en peso de una solución de polímero de celulosa soluble en agua y a continuación con del 0,5 al 4% en peso de una dispersión acuosa de etilcelulosa (30% en peso de un contenido sólido).

En la presente invención, los ejemplos de los agentes que se hinchan en la boca, usados como ingrediente activo, incluyen resinas de intercambio aniónico. Las resinas de intercambio aniónico no están limitadas particularmente. Un ejemplo particularmente preferido incluye copolímero de 2-metilimidazol-epiclorhidrina (en lo sucesivo denominado "MCI-196") obtenido mediante el método descrito en la Publicación de Patente Japonesa No

Examinada (KOKAI) N° (Sho) 60-209523 (correspondiente al documento EP0157410).

Los gránulos desnudos que tienen un diámetro de 3 a 4 mm se preparan usando el ingrediente activo. Los gránulos desnudos pueden ser píldoras y
5 similares, o preparaciones sometidas a compresión, tales como comprimidos.

Del 14 al 20% en peso, preferentemente del 15 al 19% en peso de agua se añade a la resina de intercambio aniónico y se mezcla. Además, el 2% en peso o menos, preferentemente del 0,2 al 1,0% en peso de dióxido de silicio se
10 añade a y se mezcla con la resina de intercambio aniónico, y a continuación la mezcla resultante se granula mediante un molino de alta velocidad. A los gránulos se les añade un lubricante tal como aceite hidrogenado y se mezclan, y a continuación se comprimen usando un punzón y troquel que tienen un tamaño de 3 a 4 mm.

Los gránulos desnudos preparados de este modo que comprenden la
15 resina de intercambio aniónico se recubren con una solución de recubrimiento que contiene un polímero de celulosa soluble en agua tal como hidroxipropilmetilcelulosa usando una máquina de recubrimiento tal como el *High Coater* HCT-30 (Freund Industrial Co., Ltd.) en las condiciones de, por ejemplo, una temperatura de succión de 80 a 90°C y una velocidad de pulverización de 5 a 10 g/minuto. En particular, los gránulos desnudos con un
20 diámetro más pequeño se recubren mediante una máquina de recubrimiento provista de un dispositivo de punzonado para gránulos.

Pueden usarse cualesquiera polímeros de celulosa solubles en agua, siempre que sean polímeros de celulosa que sean solubles en agua. Se
25 prefieren hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y metilcelulosa, y se prefiere particularmente la hidroxipropilmetilcelulosa.

Pueden usarse cualesquiera dispersiones acuosas de etilcelulosa, siempre que sean dispersiones acuosas que contienen etilcelulosa. Se prefiere una dispersión acuosa de un agente de recubrimiento acuoso de tipo látex que
30 contiene etilcelulosa como material de base. Un ejemplo incluye AQUACOAT (nombre comercial, Asahi Kasei Corporation).

Una cantidad de recubrimiento del polímero de celulosa soluble en agua (en lo sucesivo denominado como "recubrimiento de base") es del 2 al 8% en peso, y de la forma más preferente del 4 al 6% en peso. Además, una cantidad
35 de recubrimiento de la dispersión acuosa de etilcelulosa (en lo sucesivo

denominada como “recubrimiento externo”) es del 0,5 al 4% en peso, más preferentemente del 1 al 2% en peso de, por ejemplo, AQUACOAT (nombre comercial, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) para realizar el recubrimiento.

5 Las preparaciones en forma de gránulos para administración oral de la presente invención tienen un diámetro de 3 a 4 mm, y están libres de la viscosidad peculiar de la celulosa. Además, las preparaciones no causan la adherencia de cada uno de los gránulos en la boca después de la toma, y tienen una excelente sensación de toma sin la sensación desagradable causada por los grandes comprimidos.

10 Una dosificación de la preparación en forma de gránulos para administración oral de la presente invención es de 1 a 10 g, preferentemente de 1,5 a 4 g por día para un adulto, que puede tomarse de una a tres veces al día como dosis divididas antes o después de las comidas, o entre comidas.

Ejemplos

15 La presente invención se explicará con más detalle mediante los Ejemplos.

Ejemplo 1

526 g de MCI-196 (contenido de agua del 5%), 4,5 g de hidroxipropilcelulosa, 2,5 g de dióxido de silicio hidratado se colocaron y se
20 mezclaron en una amasadora de alta velocidad (Okada Seiko Co., Ltd.). 52,8 g de agua purificada se añadieron además para amasar. Después de la recuperación, la mezcla se granuló mediante un molino de alta velocidad (Okada Seiko Co., Ltd.). Se añadieron y se mezclaron 1,88 g de aceite
hidrogenado, y a continuación los resultantes se comprimieron usando una
25 máquina compresora equipada con un punzón y troquel que tienen un tamaño de 3 mm para obtener gránulos desnudos.

Los gránulos desnudos resultantes se sometieron a recubrimiento usando un aparato *High Coater* HCT-30 en las condiciones de 80°C de temperatura de succión y 5 g/minuto de velocidad de pulverización. El
30 recubrimiento se realizó en dos etapas. La primera solución de recubrimiento, cuya composición se muestra como Formulación 1, se preparó disolviendo hidroxipropilmetilcelulosa en agua, añadiendo óxido de titanio, talco y polietilenglicol y mezclando bien la mezcla, y pasando la mezcla a través de un tamiz de malla 80 para usar para el recubrimiento. La cantidad de
35 recubrimiento era del 4,25% en peso en base al peso de los gránulos

desnudos. Además, el recubrimiento se realizó sucesivamente con una solución de recubrimiento de la composición descrita como Formulación 2. La cantidad de recubrimiento era del 2,17% en peso en base al peso de los gránulos desnudos. Después del recubrimiento, se añadieron 0,12 g de aceite

5 hidrogenado y se realizó el pulido.

Formulación 1: Composición de la solución de recubrimiento de base

Hidroxipropilmetilcelulosa	4,0% en peso
Óxido de titanio	0,5
Talco	0,5
Polietilenglicol	0,8
Agua purificada	94,2
Total	100,0% en peso

Formulación 2: Composición de la solución de recubrimiento externo

10

Dispersión acuosa de etilcelulosa (nombre comercial: AQUALCOAT, 30% de contenido sólido)	50,0% en peso
Triacetina	4,5
Agua purificada	45,5
Total	100,0% en peso

Ejemplo 2

Se prepararon gránulos desnudos de la misma manera que en el Ejemplo 1 y las soluciones de recubrimiento tenían las mismas composiciones,

15 excepto que cambiaron las cantidades de recubrimiento de base y recubrimiento externo (cada una en % en peso).

Cantidad de recubrimiento de base	Cantidad de recubrimiento externo
4%	2 y 3%
5%	1, 2 y 3%

Ejemplo Comparativo 1

Se prepararon gránulos desnudos de la misma manera que en el Ejemplo 1 y las soluciones de recubrimiento tenían las mismas composiciones, excepto que cambiaron las cantidades de recubrimiento de base y recubrimiento externo (cada una en % en peso).

Cantidad de recubrimiento de base	Cantidad de recubrimiento externo
3%	0, 1, 2 y 3%
4%	0 y 1%
5%	0%

Ejemplo Comparativo 2

En el Ejemplo, se prepararon gránulos desnudos que tenían el diámetro de 4,5 mm. La composición de cada solución de recubrimiento y cada cantidad de recubrimiento eran las mismas que las del Ejemplo 1.

Ejemplo Comparativo 3

Se prepararon gránulos desnudos de la misma manera que en el Ejemplo 1. Se mezclaron celulosa polimérica soluble en agua y dispersión acuosa de etilcelulosa, y de acuerdo con la composición mostrada en la Formulación 3, se aplicó el 7% en peso de recubrimiento a los gránulos desnudos.

Composición 3

Hidroxipropilmetilcelulosa	4,0% en peso
Óxido de titanio	0,5
Talco	0,5
Dispersión acuosa de etilcelulosa (nombre comercial: AQUALCOAT, 30% de contenido sólido)	0,0% en peso
Triacetina	4,5
Agua purificada	40,5
Total	100,0% en peso

20

Ejemplo de ensayo 1

Para las preparaciones del Ejemplo 2 y el Ejemplo Comparativo 1, se

compararon los tiempos de inicio de la disgregación de cada una de las preparaciones en agua. Puede entenderse que el tiempo de inicio de la disgregación de la preparación en agua se retardaba marcadamente mediante el recubrimiento de base y la pequeña cantidad sucesiva de recubrimiento externo de acuerdo con la presente invención. El tiempo de inicio de la disgregación de cada preparación mostrado en la figura 1 se determinó colocando 50 ml de agua purificada a 37°C en un matraz de 100 ml, añadiendo 6 piezas de la preparación y midiendo un tiempo antes de la rotura de la película de recubrimiento. Se indican valores promedio.

10 Ejemplo de ensayo 2

Se realizaron evaluaciones sensoriales para preparaciones fabricadas en los Ejemplos 1 y 2, y los Ejemplo Comparativos 1 a 3. Los siguientes 5 tipos de preparaciones y comprimidos de 500 mg disponibles en el mercado se sometieron a la evaluación sensorial. Las preparaciones B y C corresponden a
15 ejemplos de trabajo.

Tabla 1

Tipo de preparación	Forma	Cantidad de recubrimiento de base	Cantidad de recubrimiento externo
Preparación en forma de gránulos A	3 mm de diámetro	5%	0%
Preparación en forma de gránulos B	3 mm de diámetro	5%	1%
Preparación en forma de gránulos C	3 mm de diámetro	4,25%	2,17%
Preparación en forma de gránulos D	3 mm de diámetro	recubrimiento mixto 7%	
Preparación en forma de gránulos E	4,5 mm de diámetro	4,25%	2,17%

Comprimido modificado de 500 mg	Comprimido de aproximadamente 17 mm de longitud y 7 mm de anchura	2,7%	0%
---------------------------------------	---	------	----

Las evaluaciones sensoriales se realizaron empleando ocho sujetos de ensayo, cada uno recibió una dosificación de 2 g (3 comprimidos solamente para el comprimido de 500 mg), para los siguientes elementos. Para los
5 comprimidos de 500 mg, los gránulos desnudos se recubrieron a aproximadamente el 2,7% en peso usando la formulación de recubrimiento de base (Formulación 1). Se asignaron tres grados para la evaluación sensorial, y como se describe a continuación, se dieron valores más altos en forma de gradiente a los resultados preferidos. Los valores totales para cada elemento
10 de evaluación se resumen en la Tabla 2.

(las cifras entre paréntesis indican los valores)

Aspecto (aspecto visible); fácil de tomar (3), ligeramente difícil de tomar (2), y difícil de tomar (1)

Viscosidad en la boca; sin adhesión (3), adhesión (2) y ligera adhesión (1)

15 Disgregación en la boca; no es rápida (3), ligeramente rápida (2) y rápida (1)

Capacidad de tragar; fácil de tragar (3), ligeramente fácil de tragar (2) y difícil de tragar (1)

Como resultado, el diámetro y la viscosidad de cada preparación en forma de gránulos y el comprimido tenían un efecto significativo sobre la
20 sensación durante la toma. La evaluación reveló que el diámetro de 3 mm era suficiente para una toma fácil, mientras que el diámetro de 4.5 mm originó dificultad en la toma. Además, cuando la celulosa polimérica soluble en agua y la dispersión acuosa de etilcelulosa se mezclaron y se sometieron a recubrimiento de los comprimidos, no se eliminó la viscosidad, lo que indica la
25 necesidad del doble recubrimiento para la eliminación de la viscosidad. La viscosidad se eliminaba cuando la cantidad de recubrimiento externo era del 1% o más en peso.

Como se ha mostrado anteriormente, las preparaciones en forma de gránulos B y C como ejemplos de trabajo dieron valores más altos que los de
30 las otras preparaciones y dieron, por lo tanto, mejores resultados.

Tabla 2

Tipo de preparación	Aspecto (aspecto visible)	Viscosidad en la boca	Disgregación en la boca	Capacidad de tragado	Total
Preparación en forma de gránulos A	22	8	18	16	64
Preparación en forma de gránulos B	22	22	21	22	87
Preparación en forma de gránulos C	22	24	24	24	94
Preparación en forma de gránulos D	22	10	19	15	66
Preparación en forma de gránulos E	10	24	24	11	69
Comprimido modificado de 500 mg	8	20	24	8	60

Aplicabilidad industrial

- 5 De acuerdo con la presente invención, al aplicar una capa de recubrimiento interno de un polímero de celulosa soluble en agua y un recubrimiento externo de etilcelulosa sobre un gránulo desnudo, que comprende una resina de intercambio aniónico como ingrediente activo y que tiene un diámetro de 3 a 4 mm, puede proporcionarse una preparación en
- 10 forma de gránulos para administración oral que está libre de viscosidad, que es peculiar de la celulosa, y de adherencia de cada uno de los gránulos en la boca en la toma, y que tiene una excelente sensación para la toma sin una sensación desagradable, tal como la causada por un gran comprimido.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación en forma de gránulos para administración oral que comprende un agente hinchable en la boca como componente activo, en la que
5 la preparación tiene una capa de recubrimiento interno de un polímero de celulosa soluble en agua y una capa de recubrimiento externo de una etilcelulosa sobre un gránulo desnudo que tiene un diámetro de 3 a 4 mm, en la que el agente hinchable en la boca es una resina de intercambio aniónico.
- 10 2. Una preparación en forma de gránulos para administración oral de acuerdo con la reivindicación 1, que puede obtenerse recubriendo un gránulo desnudo que tiene un diámetro de 3 a 4 mm con una solución de un polímero de celulosa soluble en agua, y a continuación recubriendo con una dispersión acuosa de una etilcelulosa.
- 15 3. La preparación en forma de gránulos para administración oral de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el agente hinchable en la boca es un copolímero de 2-metilimidazol-epiclorhidrina.
- 20 4. La preparación en forma de gránulos para administración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que puede obtenerse mediante el recubrimiento con la solución del polímero de celulosa soluble en agua en una cantidad del 3,5 al 8% en peso y el recubrimiento con la dispersión acuosa de etilcelulosa en una cantidad del 0,5 al 4% en peso, en la
25 que la cantidad de recubrimiento total es del 5,5 al 8,5% en peso en base al peso del gránulo desnudo.
- 30 5. La preparación en forma de gránulos para administración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que puede obtenerse mediante el recubrimiento con la solución del polímero de celulosa soluble en agua en una cantidad de 4 al 6% en peso y el recubrimiento con la dispersión acuosa de etilcelulosa en una cantidad del 1 al 2% en peso, en la que la cantidad de recubrimiento total es del 6 al 8% en peso en base al peso del gránulo desnudo.

6. La preparación en forma de gránulos para administración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada porque** el polímero soluble en agua es hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o metilcelulosa.

5

7. La preparación en forma de gránulos para administración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada porque** la dispersión acuosa de la etilcelulosa es un agente de recubrimiento acuoso de tipo látex, que contiene etilcelulosa como material de base.

10

Fig. 1

