

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 856 347**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.02.2015 PCT/JP2015/053880**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2015 WO15122477**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2015 E 15748550 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2021 EP 3106152**

54 Título: **Comprimido desintegrante oralmente recubierto con película**

30 Prioridad:

12.02.2014 JP 2014024524

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

27.09.2021

73 Titular/es:

**Sawai Pharmaceutical Co., Ltd. (100.0%)
2-30, Miyahara 5-chome Yodogawa-ku
Osaka-shi, Osaka 532-0003, JP**

72 Inventor/es:

**OIKAWA, MICHINORI;
YAMAMOTO, HIROYUKI y
KIKUOKA, HIROAKI**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 856 347 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Comprimido desintegrante oralmente recubierto con película

5 CAMPO TÉCNICO

[0001] La presente invención se refiere a un comprimido que se desintegra por vía oral recubierto con una película.

TÉCNICA ANTERIOR

10

[0002] Los comprimidos que se desintegran por vía oral son preparaciones sólidas orales que se desintegran rápidamente en una cavidad oral sólo en la saliva de la cavidad oral o en una pequeña cantidad de agua en aproximadamente 30 segundos o menos. Dado que los comprimidos que se desintegran por vía oral se desintegran rápidamente en la cavidad oral, los comprimidos son preparaciones que los pacientes pueden tomar fácilmente y, en particular, las necesidades de los comprimidos de los ancianos y los niños, que tienen dificultades para tragar, han ido en aumento.

15

20

[0003] Sin embargo, incluso inmediatamente después de producirse, muchos comprimidos bucodispersables generalmente tienen una menor dureza de los comprimidos de preparaciones sólidas orales típicos y son higroscópicas debido a la influencia de los azúcares, desintegrantes, y otros ingredientes que están contenidos en los comprimidos con el fin de mejorar la propiedad de desintegración de las tabletas. Por lo tanto, muchas tabletas que se desintegran por vía oral son difíciles de almacenar en condiciones de alta humedad y de empaquetar en un paquete de dosis única.

25

30

[0004] Además, en general, la película de revestimiento sobre una preparación sólida oral, tal como un comprimido y un gránulo, ha sido ampliamente aplicada para el propósito de mantener la dureza y el control de la higroscopicidad de la misma. El revestimiento de película se aplica con el propósito de proteger o estabilizar un ingrediente activo de factores ambientales, como la humedad y la luz. Alternativamente, el recubrimiento de película también se aplica con el propósito de dar resistencia a la humedad a una tableta para mantener la dureza de la tableta. Alternativamente, el recubrimiento de película se aplica a menudo con el fin de enmascarar el amargor y el olor de un medicamento farmacéutico. Además, en el caso de que un ingrediente activo sea un ingrediente hiperactivo, como un agente anticanceroso o un agente que actúe sobre la hormona, se debe evitar que no solo un proceso de distribución, sino también los profesionales de la salud en la primera línea de atención médica sean expuestos al ingrediente hiperactivo, y no es deseable exponer innecesariamente al propio paciente al ingrediente hiperactivo. También en términos de medidas de seguridad contra tal exposición, el revestimiento de película se considera útil. Junto con una cantidad adecuada de agua, un paciente toma tal preparación sólida oral recubierta con película convencional en el estado en que se encuentra. Es decir, un paciente toma una preparación sólida oral revestida con película convencional en un estado en donde una capa de revestimiento con película de la preparación no está completamente disuelta en la cavidad oral del paciente.

35

40

45

[0005] Como se describió anteriormente, muchos comprimidos bucodispersables generalmente tienen una dureza menor que los comprimidos de preparaciones sólidas orales típicos y son higroscópicos, y por lo tanto, se espera que la técnica de recubrimiento anterior de la película se aplique a comprimidos de desintegración oral, y de hecho, dicha aplicación ha pasado por algunas pruebas. Sin embargo, en la aplicación de esta técnica de recubrimiento de película a comprimidos que se desintegran por vía oral, existen problemas específicos de los comprimidos que se desintegran por vía oral. Un comprimido que se desintegra por vía oral recubierto con una película debe ser tal que su capa de recubrimiento se disuelva rápidamente en la cavidad oral de un paciente y, posteriormente, el cuerpo del comprimido también se desintegra rápidamente. Además, naturalmente, en la disolución de la capa de recubrimiento de película de un comprimido que se desintegra por vía oral recubierto con una película en la cavidad bucal de un paciente, también deben tenerse en cuenta el sabor y la sensación en la boca.

50

[0006] Además, los comprimidos de desintegración oral tienen la propiedad de disolución rápida con una pequeña cantidad de agua, y por lo tanto, una tableta de desintegración oral revestida con película necesita una medida, por ejemplo, para evitar que el comprimido se desintegre durante un proceso de recubrimiento de película, y por tanto, la aplicación de un revestimiento de película a una tableta que se desintegra por vía oral es extremadamente difícil.

55

60

65

[0007] La **Literatura de Patentes 1** proporciona una preparación sólida oral que está recubierta con un agente de recubrimiento de película en donde la relación en peso de mezcla de metilcelulosa a un polímero acrílico es de 5:95 a 60:40. Además, la Literatura de Patentes 1 describe una técnica de recubrimiento de partículas de granulación con dicho agente de recubrimiento de película y luego moldear una tableta que se desintegra oralmente sin recubrimiento. Sin embargo, la Literatura de Patentes 1 no describe una técnica para aplicar un recubrimiento de película a una tableta que se desintegra por vía oral. Además, de acuerdo con la descripción de los ejemplos de la Literatura de Patentes 1, en las partículas de los ejemplos recubiertos por la técnica anterior, el tiempo transcurrido antes de que se sintiera el amargor, es decir, el tiempo transcurrido antes de que se disolviera una capa de recubrimiento de película fue de 30 segundos o más. Por lo tanto, en el caso en el que toda la superficie de una tableta de desintegración oral sin recubrimiento esté recubierta con una película con el agente de recubrimiento de película descrito en los ejemplos de la Literatura de Patentes 1, es difícil esperar que la capa de recubrimiento de la película en la superficie de la tableta de desintegración oral se disuelva rápidamente. Por lo tanto, incluso si el agente de recubrimiento de película descrito en la Literatura de Patentes 1 se aplica a un comprimido que se desintegra por vía oral, se cree que es difícil obtener un comprimido que se desintegra

por vía oral recubierto con una película que tiene una propiedad de desintegración rápida.

5 **[0008]** La Literatura de Patente 2 describe que una tableta de desintegración oral recubierta en seco que comprende un núcleo interno y una capa de revestimiento se recubre con un agente de revestimiento producido mediante la adición de Macrogol 6000 y óxido de titanio a un derivado de celulosa, tal como celulosa de propilo hidroximetilo, hidroximetilcelulosa o metilcelulosa.

10 **[0009]** La Literatura de Patente 3 describe una técnica de recubrimiento de película de un comprimido de desintegración por vía oral con un líquido de recubrimiento en donde un compuesto seleccionado a partir de polímeros de polivinilo de alcohol y un óxido metálico inductor de decoloración se dispersan con el fin de imprimir caracteres por láser UV y similares en la superficie de la tableta de desintegración oral con el fin de mejorar la distinción.

15 **[0010]** Sin embargo, de acuerdo con la especificación de la Literatura de Patente 2, los inventores de la Literatura de Patente 2 pensaron que comprimidos de desintegración oral comunes principalmente no tienen dureza suficiente, y por lo tanto, el recubrimiento de película no se puede aplicar a dichos comprimidos y, por tanto, los inventores produjeron una nueva preparación, es decir, un comprimido recubierto en seco capaz de disolverse en la cavidad bucal. Además, la técnica descrita en la Literatura de Patentes 2 consiste en recubrir el comprimido recubierto en seco capaz de disolverse en una cavidad oral con el agente de recubrimiento anterior y, por lo tanto, esta técnica no se puede aplicar a los comprimidos habituales que se desintegran oralmente. En cuanto a las tabletas de desintegración oral de los ejemplos descritos en la Literatura de Patentes 3, el tiempo transcurrido antes de que una tableta de desintegración oral sin recubrimiento se desintegre en una cavidad oral fue de aproximadamente 30 segundos, en contraste, el tiempo transcurrido antes de que una tableta de desintegración oral recubierta se desintegre en una cavidad oral fue aproximadamente 60 segundos. Por tanto, un líquido de recubrimiento descrito en la Literatura de Patentes 3 tiene un problema práctico porque se requieren otros 30 segundos para la desintegración oral debido al recubrimiento de película.

25 **[0011]** La Literatura de Patente 4 describe una tableta de disolución oral estable recubierta que contiene un fármaco que no sea nalfurafina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el comprimido está recubierto con una capa de recubrimiento que contiene una sustancia soluble en agua y una resina de alcohol polivinílico, la capa de revestimiento que tiene la relación en peso de la resina de alcohol polivinílico a la sustancia soluble en agua de 1:0,1 a 1:9, siendo la sustancia soluble en agua al menos una de entre maltosa, maltitol, sorbitol, xilitol, fructosa, glucosa, lactitol, isomaltosa, lactosa, eritritol, manitol, trehalosa y sacarosa, disolviéndose en una cantidad de 1 g o más en menos de 10 mL de agua a 20°C, teniendo un grupo hidroxilo en su molécula, y con un peso molecular no superior a 200 por unidad de grupo hidroxilo.

30 **[0012]** La Literatura de Patente 5 describe una tableta de desintegración oral revestida con película que comprende una capa de recubrimiento de película, conteniendo la capa: al menos un polímero soluble en agua seleccionado de entre el grupo constituido por hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, derivados de vinilo solubles en agua, y almidones; y al menos un plastificante seleccionado del grupo que consiste en polietilenglicol, polisorbato, propilenglicol, triacetina y citrato de trietilo.

35 **[0013]** Sin embargo, en las Literaturas de Patente 4 a 5, aunque se consideran el tiempo de disolución y la plasticidad de la capa de recubrimiento de película, la sensación de una tableta de desintegración oral cuando se toma la tableta, tales como el sabor o sensación en la boca, que es lo más importante para la tableta, y la facilidad de producción no se examinan en detalle.

40 **[0014]** Después de una solicitud de patente sobre la que se basa la presente invención, la Literatura de Patente 6 da a conocer una tableta de desintegración oral revestida con película que contiene al menos un edulcorante y está recubierta con película con al menos una resina de celulosa seleccionada de entre metilcelulosa, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa y succinato de acetato de hipromelosa.

50 LISTA DE CITAS

LITERATURA DE PATENTES

55 **[0015]**

Literatura de Patente 1: Solicitud de Patente Japonesa Abierta N° 2001-192344
 Literatura de Patente 2: Solicitud de Patente Japonesa Abierta N° 2008-280316
 Literatura de Patente 3: Solicitud de Patente Japonesa Abierta N° 2013-155148
 Literatura de Patente 4: WO 2010/113841
 Literatura de Patente 5: Solicitud de Patente Japonesa abierta al público N° 2010-248106
 Literatura de Patente 6: WO 2014/157264

60 RESUMEN DE LA INVENCION

65 PROBLEMA TÉCNICO

5 [0016] Como se describió anteriormente, en el caso en el que el recubrimiento de película se aplica a una tableta que se desintegra por vía oral, una capa de recubrimiento de película de la tableta no solo debe disolverse rápidamente, sino que también debe tener un buen sabor y sensación en la boca cuando se toma la tableta. Por otro lado, existe la necesidad de prevenir, por ejemplo, un cambio en el aspecto de la tableta, como una grieta en la capa de recubrimiento de la película, y una disminución en la dureza de la tableta incluso cuando la tableta está en un estado sin empaquetar. para que se pueda aplicar al comprimido lo que se denomina envase de dosis única. Además, se desea que un método de producción de la tableta no requiera un aparato especial ni un proceso de producción complicado, y sea lo más simple posible.

10 [0017] Sin embargo, como se ha descrito anteriormente, cuando se aplica recubrimiento de película convencional a una tableta de desintegración oral, el tiempo transcurrido antes de que el comprimido se desintegra en la cavidad oral es a menudo más tiempo, y por lo tanto, no es fácil de resolver todos los problemas anteriores. Por lo tanto, hasta ahora solo ha habido unos pocos ejemplos de aplicación práctica de una tableta de desintegración oral recubierta con una película y, por lo tanto, se han necesitado más estudios.

15 [0018] Un objeto de la presente invención es proporcionar una tableta de desintegración oral revestida con película que permite que el tiempo transcurrido antes de que una película se disuelve sea más corto, tiene una buena sensación cuando se toma la pastilla, y es capaz de producirse fácilmente en masa.

20 SOLUCIÓN A LOS PROBLEMAS

25 [0019] De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona una tableta de desintegración oral revestida con una película, caracterizada porque la tableta está revestida con una composición de revestimiento de película, comprendiendo la composición de revestimiento de película: una base de recubrimiento de película insoluble en etanol; y al menos un plastificante seleccionado del grupo que consiste en propilenglicol y polietilenglicol en estado líquido o semisólido a temperatura ambiente, y la composición de revestimiento de película contiene el plastificante en más del 100% en peso con respecto al peso de la base de recubrimiento de película soluble en agua e insoluble en etanol.

30 [0020] De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona una tableta de desintegración oral recubierta con película, caracterizada porque el comprimido está recubierto con una composición de revestimiento de película, comprendiendo la composición de revestimiento de película: una base de revestimiento de película soluble en agua e insoluble en etanol; y al menos un plastificante seleccionado del grupo que consiste en propilenglicol y polietilenglicol en estado líquido o semisólido a temperatura ambiente, y que contiene el plastificante en más del 100% en peso con respecto al peso de la base de recubrimiento de película.

35 [0021] En el comprimido de desintegración oral, la composición de recubrimiento de película puede comprender además un excipiente y/o un disgregante.

[0022] En el comprimido de desintegración oral, la base de recubrimiento de película puede ser hipromelosa.

40 [0023] En el comprimido de desintegración oral, el polietilenglicol puede ser Macrogol 200, Macrogol 300, Macrogol 400, Macrogol 600, Macrogol 1500, o Macrogol 1540.

EFECTOS VENTAJOSOS DE LA INVENCION

45 [0024] Según la presente invención, se proporciona una tableta de desintegración oral recubierta de película que da lugar a un tiempo de disolución de la película más corto. Además, se proporciona una tableta que se desintegra por vía oral recubierta con una película que un paciente puede tomar fácilmente debido a su sabor, sensación en la boca y similares. Además, se proporciona un comprimido que se desintegra por vía oral recubierto con una película capaz de producirse en masa fácilmente.

50 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0025]

55 La FIG. 1 muestra los resultados del examen sobre una base de recubrimiento de película de un comprimido que se desintegra oralmente recubierto con una película de acuerdo con un ejemplo de la presente invención.

FIG. 2 muestra los resultados del examen en un plastificante de una tableta de desintegración oral recubierta con una película según un ejemplo de la presente invención.

60 FIG. 3 muestra los resultados del examen sobre la relación de contenido de una base de revestimiento de película a un plastificante en una tableta que se desintegra por vía oral revestida con una película de acuerdo con un ejemplo de la presente invención.

FIG. 4 muestra los resultados del examen sobre la relación de contenido de una base de revestimiento de película a un plastificante en una tableta que se desintegra por vía oral revestida con una película de acuerdo con un ejemplo de la presente invención.

65 FIG. 5 muestra los resultados del examen sobre un excipiente de un comprimido que se desintegra por vía oral recubierto con una película según un ejemplo de la presente invención.

FIG. 6 muestra los resultados del examen en un desintegrante de un comprimido que se desintegra por vía oral recubierto con una película según un ejemplo de la presente invención.

FIG. 7 muestra los resultados del examen sobre el grado de hipromelosa (también denominada hidroxipropilmetilcelulosa o HPMC) que sirve como base de recubrimiento de película de un comprimido que se desintegra oralmente recubierto con una película de acuerdo con un ejemplo.

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES

[0026] Como resultado de los estudios, los inventores encontraron que el tiempo transcurrido antes de que se disuelva una capa de revestimiento de película se puede acortar suficientemente revistiendo una tableta que se desintegra por vía oral con una composición de revestimiento de película, comprendiendo la composición de revestimiento de película una base de revestimiento de película soluble en agua e insoluble en etanol y un plastificante en un estado líquido o semisólido a temperatura ambiente y que contiene el plastificante en una proporción predeterminada con respecto al peso de la base de revestimiento de película. En consecuencia, los inventores encontraron que se puede lograr una buena propiedad de desintegración y una buena sensación en la boca en la cavidad bucal mientras se mantiene la ventaja del recubrimiento de película al mismo tiempo, y así los inventores completaron la invención.

[0027] En lo sucesivo, una tableta de desintegración oral revestida con película de acuerdo con la presente invención se describirá en detalle. Cabe señalar que el comprimido que se desintegra por vía oral recubierto con una película según la presente invención no se limita a las siguientes realizaciones y ejemplos.

[0028] Un comprimido de disolución oral recubierto con película de acuerdo con la presente invención se caracteriza porque el comprimido está recubierto con una composición de recubrimiento de película, conteniendo la composición de revestimiento de película una base de recubrimiento de película soluble en agua y insoluble en etanol y un plastificante en un estado líquido o semisólido a temperatura ambiente. Además, una tableta de desintegración oral recubierta con una película de acuerdo con la presente invención se caracteriza porque la tableta está recubierta con una composición de recubrimiento de película, la composición de recubrimiento de película comprende una base de recubrimiento de película soluble en agua e insoluble en etanol y un plastificante en un líquido o en estado semisólido a temperatura ambiente y conteniendo el plastificante en más del 100% en peso con respecto al peso de la base de recubrimiento de película.

(Composición de revestimiento de película)

[0029] En esta memoria descriptiva, el término "insoluble en etanol" significa ligeramente soluble, muy ligeramente soluble, o prácticamente insoluble o insoluble en etanol, con base en la sección acerca de la solubilidad en la Farmacopea Japonesa, 16ª edición. Como base de revestimiento de película soluble en agua e insoluble en etanol para añadir a una composición de revestimiento de película de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, hipromelosa (también denominada hidroxipropilmetilcelulosa o HPMC), alcohol polivinílico (también denominado PVA) y Kollicoat (marca registrada) IR, es decir, se puede emplear un copolímero de injerto de alcohol polivinílico y polietilenglicol, pero la base de recubrimiento de película no se limita a estos. El uso de una base de revestimiento de película soluble en agua e insoluble en etanol permite que una composición de revestimiento de película de acuerdo con la presente invención tenga tanto la dureza requerida de la tableta como un tiempo más corto transcurrido entre de disolverse una capa de revestimiento de película. Por el contrario, una base de revestimiento de película soluble en etanol no es adecuada como base de revestimiento de película de acuerdo con la presente invención incluso si la base es soluble en agua. Como base de revestimiento de película a utilizar para la composición de revestimiento de película según la presente invención, la hipromelosa es la más preferible.

[0030] Además, en el caso en donde hipromelosa se emplea como base de recubrimiento de película para la composición de revestimiento de película según la presente invención, la hipromelosa puede ser adecuadamente seleccionada de hipromelosas que tienen diferentes grados (diferentes viscosidades de una solución al 2% a 20°C y pesos moleculares), de acuerdo con la calidad requerida para una tableta de desintegración oral recubierta con película. Por ejemplo, el uso de hipromelosa que tiene una Viscosidad: 3,0 mPa·s/Peso molecular: 16000 (por ejemplo, TC-5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) hace posible lograr una rápida disolución de la película. Además, el uso de hipromelosa con Viscosidad: 4,5 mPa·s/Peso molecular: 22000 (por ejemplo, TC-5M, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) o hipromelosa con Viscosidad: 6,0 mPa·s/Peso molecular: 35600 (por ejemplo, TC-5R, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) hace posible lograr tanto una rápida disolución de la película como excelentes propiedades físicas, como una mayor dureza, de una preparación. Una combinación adecuada del grado y la cantidad de estas hipromelosis permite obtener una amplia gama de películas de calidad.

[0031] A medida que el plastificante que se añade a la composición de revestimiento de película de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, al menos un plastificante seleccionado del grupo que consiste en propilenglicol (también conocido como PG) y polietilenglicol en un líquido o semisólido puede emplearse un estado a temperatura ambiente (también denominado PEG). En la especificación, el término "semisólido" significa el estado de un sólido liso similar a la vaselina. Como polietilenglicol a añadir a la composición de revestimiento de película según la presente invención, se pueden emplear Macrogol 200, Macrogol 300, Macrogol 400, Macrogol 600, Macrogol 1500 o Macrogol 1540.

[0032] Para la composición de recubrimiento de película de acuerdo con la presente invención, un plastificante en un

estado sólido a temperatura ambiente no es adecuado en términos de sensación en la boca en el momento de tomar el comprimido. En la especificación, el término "sensación en la boca" significa una sensación viscosa en el momento de tomar la tableta y la dureza de la película. Además, la triacetina y el citrato de trietilo tienen un sabor desagradable y la glicerina da una sensación en la boca desagradable y, por tanto, incluso si son plastificantes en estado líquido o semisólido a temperatura ambiente, no es preferible utilizarlos solos como plastificante. Sin embargo, se pueden añadir triacetina, citrato de trietilo y glicerina en combinación con polietilenglicol en estado líquido o semisólido a temperatura ambiente o propilenglicol.

[0033] Cuando una composición de recubrimiento de película de acuerdo con la presente invención contiene un plastificante en más de 100% en peso con respecto al peso de una base de recubrimiento de película, el tiempo transcurrido antes de disolverse la película se puede hacer suficientemente más corto. Un contenido de plastificante más bajo con respecto a la base de revestimiento de película hace que el tiempo transcurrido antes de que se disuelva una película sea más largo, lo que no es preferible. Además, en la composición de revestimiento de película de acuerdo con la presente invención, el peso total de una base de revestimiento de película y un plastificante es preferiblemente aproximadamente 80% en peso con respecto al peso total de los ingredientes de la composición de revestimiento de película, pero no se limita a esta. El peso total de una base de revestimiento de película y un plastificante se puede ajustar arbitrariamente en la medida en que se pueda formar una película.

[0034] La composición de revestimiento de película de acuerdo con la presente invención puede contener además al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable seleccionado de excipientes comúnmente utilizados, disgregantes, lubricantes, correctores, y agentes colorantes. Como excipiente, se prefieren azúcares solubles en agua y, por ejemplo, pueden emplearse eritritol, D-manitol, lactosa hidratada, xilitol, isomalta y maltosa, pero el excipiente no se limita a estos. Además, a la composición de revestimiento de película según la presente invención, pueden añadirse dos o más excipientes en combinación. La adición de estos excipientes permite no solo dar un efecto refrescante y similares a una capa de recubrimiento pelicular, sino también promover la introducción de agua en el momento de tomar el comprimido. Como resultado, la película se puede disolver aún más rápidamente. El contenido de excipiente de la composición de revestimiento de película de acuerdo con la presente invención no se limita a valores particulares, sino que se puede ajustar arbitrariamente en la medida en que se puede formar una película y se puede obtener una resistencia de película deseada.

[0035] El disgregante que se añade a la composición de recubrimiento de película de acuerdo con la presente invención solamente se requiere que sea farmacéuticamente aceptable. Como desintegrante a añadir a la composición de revestimiento de película de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, pueden emplearse crospovidona, almidón glicolato de sodio, croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (también conocida como L-HPC), pero el desintegrante no se limita a estos.

[0036] El lubricante que se añade a la composición de recubrimiento de película de acuerdo con la presente invención solamente se requiere que sea farmacéuticamente aceptable. Como lubricante a añadir a la composición de revestimiento de película de acuerdo con la presente invención, se pueden emplear, por ejemplo, talco, ácido silícico anhidro ligero, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio y ésteres de ácidos grasos y sacarosa, pero el lubricante no se limita a estos. El contenido de lubricante de la composición de revestimiento de película de acuerdo con la presente invención no está particularmente limitado, sino que se puede ajustar arbitrariamente en la medida en que se pueda formar una película.

[0037] El corrector que se añade a la composición de recubrimiento de película de acuerdo con la presente invención solamente se requiere que sea farmacéuticamente aceptable. Como corrector a añadir a la composición de revestimiento de película de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, azúcares, tales como sacarosa, lactosa y glucosa, alcoholes de azúcar, tales como manitol, eritritol, xilitol y sorbitol, sucralosa, aspartamo, acesulfamo K, y taumatina pueden emplearse, pero el corrector no se limita a estos, pero el contenido de corrector de la composición de revestimiento de película de acuerdo con la presente invención no se limita a valores particulares, sino que el corrector se añade en pequeñas cantidades, es decir, en varios porcentajes en peso con respecto al peso total de los aditivos que constituyen la composición de revestimiento de película.

[0038] El agente colorante que se añade a la composición de revestimiento de película de acuerdo con la presente invención solamente se requiere que sea farmacéuticamente aceptable. Como agente colorante a añadir a la composición de revestimiento de película de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, óxidos metálicos, tales como óxido de magnesio, óxido de zinc, óxido de aluminio, anatasa o dióxido de titanio de rutilo, óxido férrico y óxido férrico amarillo, y pueden emplearse tintes de alquitrán comestible solubles en agua, tales como Food Yellow No. 5 y Food Blue No. 2, pero el agente colorante no se limita a estos.

(Tableta de desintegración oral sin recubrimiento)

[0039] Un cuerpo de comprimido de la tableta de desintegración oral revestida con película de acuerdo con la presente invención, es decir, una tableta de desintegración oral no recubierta no se limita a los comprimidos particulares, pero es una tableta de desintegración oral común. Además, se puede emplear una técnica bien conocida como método para producir la tableta y, por tanto, el método de producción no se limita a métodos particulares.

(Método de producción)

[0040] Una composición de revestimiento de película se prepara mediante la disolución de una base de recubrimiento de película y un plastificante en un disolvente, tal como agua purificada. Además, en este momento, se puede añadir al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre excipientes, desintegrantes, lubricantes, correctores y agentes colorantes. En particular, los azúcares que sirven como excipientes y desintegrantes dan un efecto refrescante a una capa de recubrimiento pelicular y promueven la introducción de agua en el momento de tomar la tableta, permitiendo así que la película se disuelva rápidamente, y por tanto, se añaden preferiblemente los excipientes y desintegrantes a la composición de revestimiento de película según la presente invención.

[0041] Un método para la aplicación de recubrimiento de película a una tableta de desintegración oral no recubierta no se limita a métodos particulares, y puede ser tal que una tableta de desintegración oral no recubierta se introduce en una máquina de recubrimiento de propósito general o recipiente de recubrimiento de azúcar y se le añade una composición de recubrimiento de película de acuerdo con la presente invención.

[0042] Como se describió anteriormente, el recubrimiento con una composición de revestimiento de película que tiene una composición específica da suficiente resistencia de la pastilla y estabilidad a una tableta de desintegración oral revestida con película de acuerdo con la presente invención y permite que se mejore la comodidad en el manejo de la pastilla. Al mismo tiempo, en el comprimido que se desintegra por vía oral recubierto con una película según la presente invención, una parte del comprimido recubierto con una película se disuelve rápidamente y se obtiene una buena sensación en la boca, y también se mantiene una buena propiedad de desintegración oral. Además, también en el caso en donde un comprimido que se desintegra por vía oral sin recubrir que contiene un ingrediente hiperactivo como ingrediente activo, el recubrimiento con película con la composición de recubrimiento con película de acuerdo con la presente invención evita que el ingrediente hiperactivo quede expuesto en la superficie del comprimido, y por lo tanto evita la exposición innecesaria y, por lo tanto, también es útil como medida de seguridad. Además, el comprimido que se desintegra por vía oral recubierto con una película según la presente invención se puede producir utilizando no un proceso y equipo especiales, sino un proceso y equipo comúnmente usados para el recubrimiento con película.

Ejemplos

[0043] El comprimido de desintegración oral descrito anteriormente recubierto con película de acuerdo con la presente invención se describirá en más detalle a modo de ejemplos específicos y resultados de la prueba.

<Ejemplo de Referencia> Método para producir una tableta de desintegración oral sin recubrimiento

[0044] 3,8 g de clorhidrato de fexofenadina, 294,5 g de D-manitol (P, Mitsubishi Shoji Foodtech Co., Ltd.), 45,0 g de hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC (21), Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), 7,5 g de aspartamo (Ajinomoto Co., Inc.) y 1,4 g de jarabe de almidón de maltosa hidrogenado en polvo (Amalty MR-50, Mitsubishi Shoji Foodtech Co., Ltd.) se introdujeron en una amasadora con agitación de alta velocidad (FLS-GS-2J, Fukae Powtec) y se mezclaron y, a continuación, se introdujeron en la misma 100 g de agua purificada y se amasó la mezcla resultante. El producto amasado se tamizó a través de un tamiz N° 8 y luego se secó en un secador de estante (40C, Nikku Industry Co., Ltd.). El producto seco se alimentó a un regulador del tamaño de partículas (P-04-S, Dalton Co., Ltd.) para someterse a la regulación del tamaño de partículas. El producto de tamaño de partícula regulado se mezcló con 11,3 g de crospovidona (CL-F, BASF), 3,8 g de ácido silícico anhídrido ligero (Adsolider 101, Freund Corporation), 0,4 g de un aroma y 7,5 g de estearilfumarato de sodio (PRUV, JRS Pharma) para obtener una mezcla para comprimidos. La mezcla para la formación de comprimidos se comprimó usando una máquina para formar comprimidos (VELA5, Kikusui Seisakusho Ltd.) para obtener un comprimido que se desintegra por vía oral sin revestir que tiene un peso de 250 mg y una dureza de 6,0 kg.

<Ejemplo 1>

[0045] Como en el Ejemplo 1, una composición de recubrimiento de película se preparó utilizando hipromelosa (HPMC) como base de recubrimiento de película. La composición de revestimiento de película se obtuvo de tal manera que hipromelosa (TC-5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), Macrogol 400 (NOF Corporation) como plastificante, eritritol (B Food Science Co., Ltd.) como excipiente, crospovidona (CL-F, BASF) como desintegrante, talco (Fuji Talc Industrial Co., Ltd.) como lubricante, sucralosa (P, San-Ei Gen FFI, Inc.) como corrector y titanio óxido (KA-10M, Titan Kogyo, Ltd.) y una cantidad muy pequeña de óxido férrico amarillo y laca azul N° 2 Al como agentes colorantes se disolvieron y se dispersaron en agua purificada para lograr la proporción de formulación que se muestra en la Fig. 1. Una tableta de desintegración oral sin recubrimiento (Dureza: 6,0 kg) que tiene un peso de 250 mg se preparó de acuerdo con el Ejemplo de referencia y, usando una máquina de recubrimiento (HC-LABO20, Freund Corporation), se recubrió el comprimido que se desintegra por vía oral sin recubrir con la composición de recubrimiento de película para lograr un peso predeterminado, por lo que se produjo un comprimido recubierto con película de desintegración oral del Ejemplo 1.

<Ejemplo 2>

[0046] Como en el Ejemplo 2, una composición de recubrimiento de película se preparó utilizando alcohol de polivinilo (PVA) como base de recubrimiento de película. Se produjo un comprimido que se desintegra por vía oral recubierto con

una película de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se añadió alcohol polivinílico (EG-05, The Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) al agua purificada.

<Ejemplo 3>

[0047] Como en el ejemplo 3, una composición de recubrimiento de película se preparó utilizando Kollicoat IR (marca registrada) como base de recubrimiento de película. Se produjo un comprimido que se desintegra por vía oral recubierto con una película de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se añadió Kollicoat (marca registrada) IR (BASF) al agua purificada.

<Ejemplo Comparativo 1>

[0048] Como en el Ejemplo Comparativo 1, una composición de recubrimiento de película se preparó usando hidroxipropilcelulosa (HPC) como una base de recubrimiento de película. Se produjo un comprimido que se desintegra por vía oral recubierto con una película de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se añadió hidroxipropilcelulosa (SSL, Nippon Soda Co., Ltd.) al agua purificada.

<Ejemplo Comparativo 2>

[0049] Como Ejemplo Comparativo 2, una composición de recubrimiento de película se preparó utilizando polivinilpirrolidona (PVP) como base de recubrimiento de película. Se produjo un comprimido que se desintegra por vía oral recubierto con una película de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se añadió polivinilpirrolidona (K-30, DKS Co. Ltd.) al agua purificada.

[0050] Para la tableta de desintegración oral revestida con películas de los Ejemplos 1 a 3 y Ejemplos Comparativos 1 y 2, una evaluación visual de fabricación, se llevaron a cabo una prueba sensorial, una medición de la dureza, y una medición del tiempo de disolución de la película.

(Evaluación visual de la manufacturabilidad)

[0051] Se evaluó visualmente el emparejamiento (pegarse) entre las tabletas producidas en el momento de aplicar un revestimiento a comprimidos bucodispersables no recubiertos. Se consideró que las tabletas en las que se observó emparejamiento tenían un problema significativo de idoneidad para un proceso de recubrimiento y, por lo tanto, se determinó que la capacidad de recubrimiento (capacidad de fabricación) de las tabletas no era aceptable.

(Evaluación de la amargura y la sensación en la boca de la película por prueba sensorial)

[0052] Se llevaron a cabo ensayos sensoriales para comprimido de disolución oral recubierto con las películas, y (1) se evaluó la presencia de amargura, y (2) la sensación en la boca durante la disolución de película se evaluó en tres grados, es decir, desagradable, levemente desagradable y sin problemas.

(Dureza del comprimido)

[0053] La dureza de los comprimidos se midió usando un medidor de dureza del comprimido (DC-50, Okada Seiko Co., Ltd.).

(Evaluación del tiempo de disolución de la película por prueba sensorial)

[0054] Se llevaron a cabo ensayos sensoriales de una tableta de desintegración oral revestida con película y una tableta de desintegración oral no recubierta para medir el tiempo transcurrido antes de que los comprimidos respectivos se disuelvan en una cavidad oral. La diferencia entre el tiempo transcurrido antes de que la tableta de desintegración oral recubierta con película se disuelva en una cavidad oral y el tiempo transcurrido antes de que la tableta de desintegración oral no recubierta se disuelva en una cavidad oral se consideró como un tiempo de disolución de la película y se evaluó.

[0055] Los resultados de la evaluación de la tableta de desintegración oral revestida con películas de los Ejemplos 1 a 3 y Ejemplos Comparativos 1 y 2 se resumen en la Fig. 1. Los resultados en la Fig. 1 revelaron que los comprimidos de los Ejemplos 1 a 3, en donde se empleó una base de revestimiento de película soluble en agua e insoluble en etanol que tenía buena capacidad de fabricación y una buena sensación en la boca en el momento de tomar los comprimidos, y la dureza de los comprimidos aumentó debido al revestimiento de película y la solubilidad de la película fue buena. Por el contrario, en los Ejemplos Comparativos 1 y 2 en los que se empleó una base de revestimiento de película soluble en agua pero soluble en etanol, el emparejamiento se produjo en el momento del revestimiento, por lo que no se formó ninguna capa de película.

<Ejemplo 4>

[0056] A continuación, se llevó a cabo un examen de plastificantes. Como en el Ejemplo 4, se preparó una composición

de revestimiento de película usando Macrogol 1500 como plastificante. Se produjo una tableta que se desintegra por vía oral recubierta con una película de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se añadió Macrogol 1500 (polietilenglicol nº 1500, NACALAI TESQUE, INC.) al agua purificada.

5 <Ejemplo 5>

[0057] Como en el Ejemplo 5, una composición de recubrimiento de película se preparó usando propilenglicol (PG) como un plastificante. Se produjo un comprimido que se desintegra por vía oral revestido con una película de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se añadió propilenglicol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) al agua purificada.

10

<Ejemplo Comparativo 3>

[0058] Como Ejemplo Comparativo 3, una composición de recubrimiento de película se preparó utilizando Macrogol 6000 como un plastificante. Se produjo un comprimido que se desintegra por vía oral recubierto con una película de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se añadió Macrogol 6000 (NOF Corporation) al agua purificada.

15

<Ejemplo Comparativo 4>

[0059] Como Ejemplo Comparativo 4, una composición de recubrimiento de película se preparó usando triacetina como plastificante. Se produjo un comprimido que se desintegra por vía oral revestido con una película de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se añadió triacetina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) al agua purificada.

20

<Ejemplo Comparativo 5>

[0060] Como Ejemplo Comparativo 5, una composición de recubrimiento de película se preparó utilizando citrato de trietilo como plastificante. Se produjo un comprimido que se desintegra por vía oral recubierto con una película de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se añadió citrato de trietilo (Morimura Bros., Inc.) al agua purificada.

25

<Ejemplo Comparativo 6>

[0061] Como Ejemplo Comparativo 6, una composición de recubrimiento de película se preparó utilizando glicerina como plastificante. Se produjo un comprimido que se desintegra por vía oral revestido con una película de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se añadió glicerina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) al agua purificada.

30

<Ejemplo Comparativo 7>

[0062] Como Ejemplo Comparativo 7, una composición de recubrimiento de película se preparó utilizando D-sorbitol como plastificante. Se produjo un comprimido que se desintegra por vía oral revestido con una película de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se añadió D-sorbitol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) al agua purificada.

35

<Ejemplo Comparativo 8>

[0063] Como Ejemplo Comparativo 8, una composición de recubrimiento de película se preparó utilizando D-sorbitol como plastificante de manera que se establece la relación de mezcla de hipromelosa a D-sorbitol en 1:3. Se produjo una tableta que se desintegra por vía oral recubierta con una película de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se añadieron hipromelosa (TC-5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y D-sorbitol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) al agua purificada, y se cambió la proporción de mezcla de hipromelosa a plastificante.

40

[0064] Los resultados de la evaluación de la tableta de desintegración oral revestida con películas de los Ejemplos 1, 4 y 5 y Ejemplos Comparativos 3 a 8 se resumen en la Fig. 2. Los resultados mostrados en la Fig. 2 revelaron que los comprimidos de los Ejemplos 1, 4 y 5, en los que se empleó un plastificante en estado líquido o semisólido a temperatura ambiente, tenía buena capacidad de fabricación y tenía una dureza aumentada por recubrimiento de película y buena solubilidad de película. Además, las tabletas de los Ejemplos 1, 4 y 5 tenían una buena sensación en la boca en el momento de tomar las tabletas. Por el contrario, el comprimido del Ejemplo Comparativo 3, en donde se empleó un plastificante en estado sólido a temperatura ambiente, tenía una sensación de boca desagradable en la película. Además, los comprimidos de los Ejemplos Comparativos 4 y 5 tenían amargor y una sensación en la boca desagradable, en los que se empleó triacetina o citrato de trietilo, incluso si eran plastificantes en estado líquido o semisólido a temperatura ambiente. El comprimido del Ejemplo Comparativo 6 en donde se empleó glicerina tenía una sensación en la boca desagradable. Además, el comprimido del Ejemplo Comparativo 7 en donde se empleó D-sorbitol tenía una mala sensación en la boca, y cuando se cambió la relación de mezcla de hipromelosa a D-sorbitol, se produjo el emparejamiento en el momento del recubrimiento, por lo que no se formó ninguna capa de película (Ejemplo comparativo 8).

50

55

60

[0065] A continuación, mediante la adopción de Macrogol 400 como un ejemplo, se examinó el límite inferior del contenido de plastificante. Se añadieron hipromelosa (TC-5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y Macrogol 400 (NOF Corporation) como plastificante al agua purificada para lograr la proporción de formulación que se muestra en la Fig. 3. En la mezcla, talco (Fuji Talc Industrial Co., Ltd.) como lubricante y óxido de titanio (KA-10M, Titan Kogyo, Ltd.) se disolvieron y

65

dispersaron para preparar una composición de revestimiento de película. Se preparó una tableta de desintegración oral sin recubrimiento (Dureza: 6,0 kg) que tenía un peso de 250 mg y, usando una máquina de recubrimiento (HC-LABO20, Freund Corporation), la tableta de desintegración oral sin recubrimiento se recubrió con la composición de recubrimiento de película preparada para producir un comprimido de desintegración oral recubierto con película.

[0066] Los resultados de los exámenes sobre el contenido de plastificante se resumen en la Fig. 3. Los resultados mostrados en la Fig. 3, revelaron que un mayor contenido de plastificante permitió que la solubilidad de una película fuera mejorada dependiente de la dosis. Cuando una composición de revestimiento de película contenía un plastificante en un 10% en peso o más con respecto al peso de una base de revestimiento de película, el tiempo transcurrido antes de que una película se disolviera se controló en 10 segundos.

<Ejemplo 6>

[0067] A continuación, se realizó un examen adicional de la relación de un plastificante a una base de recubrimiento de película. El examen se realizó usando hipromelosa como base de recubrimiento de película y usando Macrogol 400 o propilenglicol, o una combinación de glicerina y Macrogol 400 o propilenglicol como plastificante. Como en el Ejemplo 6, se produjo una tableta que se desintegra por vía oral recubierta con una película de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se prepararon hipromelosa (TC-5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y Macrogol 400 (NOF Corporation) como plastificante se añadió a agua purificada y se cambió la relación de mezcla del plastificante a la base de revestimiento de película.

<Ejemplo 7>

[0068] Como en el Ejemplo 7, una tableta de desintegración oral revestida con película se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que hipromelosa (TC-5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), y Macrogol 400 (NOF Corporation) y glicerina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como plastificantes se añadieron al agua purificada y se cambió la relación de mezcla de los plastificantes a la base de revestimiento de película.

<Ejemplo 8>

[0069] Como en el Ejemplo 8, una tableta de desintegración oral revestida con película se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que hipromelosa (TC-5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y propilenglicol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como plastificante se añadieron a agua purificada y se cambió la relación de mezcla del plastificante a la base de revestimiento de película.

<Ejemplo 9>

[0070] Como en el Ejemplo 9, una tableta de desintegración oral revestida con película se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que hipromelosa (TC-5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), y propilenglicol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y glicerina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como plastificantes se añadieron al agua purificada y se cambió la relación de mezcla de los plastificantes con la base de revestimiento de película.

<Ejemplo 10>

[0071] Como en el Ejemplo 10, una tableta de desintegración oral revestida con película se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que hipromelosa (TC-5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), y propilenglicol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y glicerina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como plastificantes se añadieron al agua purificada y se cambió la relación de mezcla de los plastificantes con la base de revestimiento de película.

<Ejemplo 11>

[0072] Como en el Ejemplo 11, una tableta de desintegración oral revestida con película se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que hipromelosa (TC-5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), y propilenglicol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y glicerina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como plastificantes se añadieron al agua purificada y se cambió la relación de mezcla de los plastificantes con la base de revestimiento de película.

<Ejemplo 12>

[0073] Como en el Ejemplo 12, una tableta de desintegración oral revestida con película se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que hipromelosa (TC-5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), y propilenglicol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como plastificante se añadieron a agua purificada y, además, se añadió maltosa (PH, Hayashibara Co., Ltd.) como excipiente.

<Ejemplo 13>

[0074] Como en el Ejemplo 13, una tableta de desintegración oral revestida con película se produjo de la misma manera

que en el Ejemplo 1 excepto que hipromelosa (TC-5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), y propilenglicol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como plastificante se añadieron a agua purificada y se cambió la relación de mezcla del plastificante a la base de revestimiento de película.

5 **[0075]** Los resultados de los exámenes sobre el contenido de plastificante se resumen en la Fig. 4. Los resultados mostrados en la Fig. 4 revelaron que un aumento en el contenido de plastificante con respecto al recubrimiento de película contenido de la base hace posible una rápida disolución de la película. Además, los resultados revelaron que la glicerina no se usa preferiblemente sola como plastificante, pero, cuando se usa glicerina en combinación con polietilenglicol o propilenglicol, tal uso no causa problemas en la sensación en la boca. Además, cuando se añadió maltosa en la misma cantidad que un plastificante, se obtuvo una capa de recubrimiento pelicular capaz de disolverse rápidamente y tener una buena sensación en la boca y proporcionar una sensación agradable en el momento de tomar la tableta. Además, los resultados del Ejemplo 13 revelaron que el uso de una composición de revestimiento de película que contiene un plastificante en un 20% en peso o más con respecto al peso de una base de revestimiento de película permite una tableta de desintegración oral revestida con una película que tiene buena capacidad de fabricación, una mayor dureza mediante el recubrimiento de la película, y se puede obtener una buena solubilidad de la película.

<Ejemplo 14>

20 **[0076]** A continuación, se llevó a cabo un examen de excipientes. Se preparó una composición de revestimiento de película usando hipromelosa (HPMC) como base de revestimiento de película y usando Macrogol 400 como plastificante. La composición de revestimiento de película se obtuvo de tal manera que hipromelosa (TC-5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), Macrogol 400 (NOF Corporation) como plastificante, talco (Fuji Talc Industrial Co., Ltd.) como lubricante, y óxido de titanio (KA-10M, Titan Kogyo, Ltd.) como agente colorante se disolvieron y se dispersaron en agua purificada para lograr la proporción de formulación que se muestra en la Fig. 5. Se preparó una tableta sin recubrimiento que se desintegra por vía oral (Dureza: 6,0 kg) con un peso de 250 mg de acuerdo con el Ejemplo de referencia, y usando una máquina de recubrimiento (HC-LABO20, Freund Corporation), el comprimido que se desintegra por vía oral sin revestir se revistió con la composición de revestimiento de película para lograr un peso predeterminado, por lo que se produjo un comprimido que se desintegra por vía oral revestido con la película del Ejemplo 14.

30 <Ejemplo 15>

35 **[0077]** Ejemplo Como 15, hipromelosa (TC-5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), Macrogol 400 (NOF Corporation) como un plastificante, talco (Fuji Talc Industrial Co., Ltd.) como un lubricante, sucralosa (P, San-Ei Gen FFI, Inc.) como corrector, y óxido de titanio (KA-10M, Titan Kogyo, Ltd.) como agente colorante se disolvieron y dispersaron en agua purificada para lograr la relación de formulación mostrada en la Fig. 5, mediante la cual se obtuvo una composición de revestimiento de película. Se preparó un comprimido que se desintegra por vía oral sin recubrir (Dureza: 6,0 kg) con un peso de 250 mg de acuerdo con el Ejemplo de referencia y, usando una máquina de recubrimiento (HC-LABO20, Freund Corporation), se recubrió con la composición de película el comprimido que se desintegra por vía oral sin recubrimiento para lograr un peso predeterminado, por lo que se produjo una tableta de desintegración oral revestida con la película del Ejemplo 15.

40 <Ejemplo 16>

45 **[0078]** Como en el Ejemplo 16, la hipromelosa (TC-5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), Macrogol 400 (NOF Corporation) como un plastificante, D-manitol (P, Mitsubishi Shoji Foodtech Co., Ltd.) como excipiente, talco (Fuji Talc Industrial Co., Ltd.) como lubricante, sucralosa (P, San-Ei Gen FFI, Inc.) como corrector y óxido de titanio (KA-10M, Titan Kogyo, Ltd.) como agente colorante se disolvieron y dispersaron en agua purificada para lograr la relación de formulación mostrada en la Fig. 5, con lo que se obtuvo una composición de revestimiento de película. Se preparó un comprimido que se desintegra por vía oral sin recubrir (Dureza: 6,0 kg) con un peso de 250 mg de acuerdo con el Ejemplo de referencia y, usando una máquina de recubrimiento (HC-LABO20, Freund Corporation), se recubrió con la composición de película el comprimido que se desintegra por vía oral sin recubrimiento para lograr un peso predeterminado, por lo que se produjo una tableta de desintegración oral revestida con la película del Ejemplo 16.

<Ejemplo 17>

55 **[0079]** Como en el Ejemplo 17, una composición de recubrimiento de película se prepara usando eritritol como excipiente. Se produjo un comprimido que se desintegra por vía oral recubierto con una película de la misma manera que en el Ejemplo 16, excepto que se añadió eritritol (B Food Science Co., Ltd.) al agua purificada.

<Ejemplo 18>

60 **[0080]** Como en el Ejemplo 18, una composición de recubrimiento de película se preparó utilizando hidrato de lactosa como excipiente. Se produjo un comprimido que se desintegra por vía oral recubierto con una película de la misma manera que en el Ejemplo 16, excepto que se añadió lactosa hidratada (200 M, DMV) al agua purificada.

65 <Ejemplo 19>

[0081] Como en el Ejemplo 19, una composición de recubrimiento de película se prepara usando xilitol como un excipiente. Se produjo un comprimido que se desintegra por vía oral recubierto con una película de la misma manera que en el Ejemplo 16, excepto que se añadió xilitol (ROQUETTE) al agua purificada.

5 <Ejemplo 20>

[0082] Como en el Ejemplo 20, una composición de recubrimiento de película se preparó utilizando isomalt como excipiente. Se produjo un comprimido que se desintegra por vía oral recubierto con una película de la misma manera que en el Ejemplo 16, excepto que se añadió isomalt (galenIQ810, BENEOPalatinin) al agua purificada.

10

[0083] Los resultados de los exámenes en los excipientes se resumen en la Fig. 5. Los resultados mostrados en la Fig. 5 revelan que el uso de cualquiera de los azúcares o los alcoholes de azúcar como un excipiente permite que la tableta tenga una buena capacidad de fabricación, un aumento de la dureza por recubrimiento de película y buena solubilidad de película. Se confirmó que, también en el caso de usar xilitol o isomalt, que es ligeramente altamente higroscópico, no hubo problemas en la capacidad de fabricación de la tableta y las propiedades físicas inmediatamente después de la producción de la tableta.

15

[0084] A continuación, se realizó un examen sobre el contenido desintegrante. Se disolvieron hipromelosa (TC-5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) como base de recubrimiento de película, Macrogol 400 (NOF Corporation) como plastificante y eritritol (B Food Science Co., Ltd.) como excipiente en agua purificada para lograr la relación de formulación mostrada en la Fig. 6. Como desintegrante, se añadió a la mezcla una cantidad predeterminada de crospovidona (CL-F, BASF). Además, el talco (Fuji Talc Industrial Co., Ltd.) como lubricante, la sucralosa (P, San-Ei Gen FFI, Inc.) como corrector y el óxido de titanio (KA-10M, Titan Kogyo, Ltd.) y se disolvió y dispersó en la mezcla una cantidad muy pequeña de óxido férrico amarillo y laca azul N° 2 Al como agentes colorantes, con lo que se obtuvo una composición de revestimiento de película. Se preparó una tableta de desintegración oral sin recubrimiento (Dureza: 6,0 kg) con un peso de 250 mg y, usando una máquina de recubrimiento (HC-LABO20, Freund Corporation), se recubrió la tableta de desintegración oral sin recubrimiento con la composición de recubrimiento de película preparada para producir una tableta de desintegración oral recubierta con una película.

20

25

[0085] Los resultados de los exámenes sobre el contenido de disgregante se resumen en la Fig. 6. Los resultados mostrados en la Fig. 6 revelaron que la adición del disgregante trajo una mejora en la solubilidad de la película.

30

[0086] Por último, se realizó un examen del grado de hipromelosa. Como hipromelosa, tres tipos, a saber, TC-5E (Viscosidad de una solución al 2% a 20°C: 3,0 mPa·s/Peso molecular: 16000), TC-5M (Viscosidad de una solución al 2% a 20°C: 4,5 mPa·s/Peso molecular: 22000) y TC-5R (Viscosidad de una solución al 2% a 20°C: 6,0 mPa·s/Peso molecular: 35600), cada uno fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., fueron usados. Se disolvieron hipromelosa como base de recubrimiento de película, propilenglicol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como plastificante y eritritol (B Food Science Co., Ltd.) como excipiente en agua purificada para lograr la proporción de formulación mostrada en la Fig. 7. Como desintegrante, se añadió crospovidona (CL-F, BASF) a la mezcla y, además, talco (Fuji Talc Industrial Co., Ltd.) como lubricante, sucralosa (P, San-Ei Gen FFI, Inc.) como corrector, y óxido de titanio (KA-10M, Titan Kogyo, Ltd.) y una cantidad muy pequeña de óxido férrico amarillo y laca Blue No. 2 Al como agentes colorantes se disolvieron y dispersaron en la mezcla, por lo que se obtuvo una composición de recubrimiento de película. Se preparó una tableta de desintegración oral sin recubrimiento (Dureza: 6,0 kg) con un peso de 250 mg y, usando una máquina de recubrimiento (HC-LABO20, Freund Corporation), se recubrió la tableta de desintegración oral sin recubrimiento con la composición de recubrimiento de película preparada para producir una tableta de desintegración oral recubierta con una película.

35

40

45

[0087] Los resultados de los exámenes en grado de hipromelosa se resumen en la Fig. 7. Los resultados mostrados en la Fig. 7 revelan que el uso de TC-5E provoca una rápida disolución de la película. Además, se reveló que el uso de TC-5M o TC-5R aporta excelentes propiedades físicas de una preparación, así como una rápida disolución de la película. Además, se reveló que, incluso cuando aumenta el contenido de óxido de titanio de una composición de revestimiento de película, no surge ningún problema en la solubilidad de la película y las propiedades físicas de una preparación.

50

55

REIVINDICACIONES

1. Una tableta de desintegración oral revestida con una película, **caracterizada porque** la tableta está revestida con una composición de revestimiento de película,
5 la composición de revestimiento de película incluye una base de revestimiento de película soluble en agua e insoluble en etanol; y al menos un plastificante seleccionado del grupo que consiste en propilenglicol y polietilenglicol en estado líquido o semisólido a temperatura ambiente, y
10 la composición de revestimiento de película contiene el plastificante en más del 100% en peso con respecto a un peso de la base de recubrimiento de película soluble en agua e insoluble en etanol.
2. Comprimido de desintegración oral recubierto con película según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la composición de recubrimiento de película comprende además un excipiente y/o un desintegrante.
3. Comprimido de desintegración oral recubierto de película según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la base de recubrimiento de película es hipromelosa.
15
4. Comprimido de desintegración oral recubierto con película según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el polietilenglicol es Macrogol 200, Macrogol 300, Macrogol 400, Macrogol 600, Macrogol 1500 o Macrogol 1540.
20
5. El comprimido de desintegración oral recubierto con película según según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el excipiente es un azúcar soluble en agua.
6. El comprimido de desintegración oral recubierto con película según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el azúcar soluble en agua se selecciona del grupo que consiste en eritritol, D-manitol, lactosa hidratada, xilitol, isomalta, maltosa y una combinación de los mismos.
25
7. El comprimido de desintegración oral recubierto con película según la reivindicación 3, **caracterizado porque** la hipromelosa es una hipromelosa que tiene una viscosidad de una solución al 2% a 20°C como 4,5 mPa·s y un peso molecular de 22000 o una hipromelosa que tiene una viscosidad de una solución al 2% a 20°C como 6,0 mPa·s y peso molecular de 35600.
30

35

ES 2 856 347 T3

FIG. 1

		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo Comparativo 1	Ejemplo Comparativo 2
Aditivo		Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)
Base de película	HPMC	2,27				
	PVA		2,27			
	Kollocoat IR			2,27		
	HPC				2,27	
	PVP					2,27
Plastificante	Macrogol 400	2,27	2,27	2,27	2,27	2,27
Excipiente	Eritritol	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Desintegrante	Crospovidona	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
Lubricante	Talc	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40
Corrector	Sucralosa	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Dióxido de titanio	TiO ₂	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
Agente colorante	Óxido férrico amarillo	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña
	Laca azul N° 2	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña
Total		5,59	5,59	5,59	5,59	5,59
Recubrimiento		Bueno	Bueno	Bueno	No aceptable	No aceptable
Emparejamiento en momento de recubrimiento		No observado	No observado	No observado	Observado	Observado
Sensación bucal de la película cuando se toma la tableta		Sin problemas	Sin problemas	Sin problemas	-	-
Amargor de la película		No observado	No observado	No observado	-	-
Dureza	Tableta de desintegración oral sin recubrir (kg)	6,0	6,0	6,0	-	-
	Tableta de desintegración oral recubierta (kg)	6,6	8,1	6,9	-	-
	Creciente proporción (%)	10	35	15	-	-
Tiempo de disolución de la(s) película(s)		6 - 7	5 - 6	5 - 6	-	-

FIG. 2

Aditivo		Ejemplo 1	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo Comparativo 3	Ejemplo Comparativo 4	Ejemplo Comparativo 5	Ejemplo Comparativo 6	Ejemplo Comparativo 7	Ejemplo Comparativo 8
		Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)
Base de película	HPMC	2,27	2,27	2,27	2,27	2,27	2,27	2,27	2,27	1,13
	Macrogol 400	2,27								
	Macrogol 1500		2,27							
	PG			2,27						
	Macrogol 6000				2,27					
	Triacetina									
	Citrato trietilico									
	Glicerina							2,27		
	D-sorbitol								2,27	
	Eritritol	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	3,41
	Desintegrante	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
	Lubrificante	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40
	Corrector	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
	Dióxido de titanio	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
Agente colorante	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña
Laca azul N° 2	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña
Total	5,59	5,59	5,59	5,59	5,59	5,59	5,59	5,59	5,59	5,59
Recubrimiento	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno
Emparejamiento en momento de recubrimiento	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado	Observado
Limitación de temperatura en momento del recubrimiento	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Sensación bucal de la película cuando se toma la tableta	Sin problemas	Sin problemas	Sin problemas	Sin problemas	Ligeramente desagradable	Desagradable	Desagradable	Ligeramente desagradable	Ligeramente desagradable	-
Amargor de la película	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado	Observado	Observado	No observado	No observado	-
Dureza	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	-
Tableta de desintegración oral sin recubrir (kg)										
Tableta de desintegración oral recubierta (kg)	6,6	7,4	9,1	7,2	9,3	7,9	7,0	7,7	7,7	-
Creiente proporción (%)	10	23	52	20	55	32	17	28	28	-
Tiempo de disolución de la(s) película(s)	6 - 7	5 - 6	4 - 5	7 - 8	9 - 10	6 - 7	7 - 8	6 - 7	6 - 7	-

FIG. 3

Aditivo		Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)
Base de película	HPMC	4,14	3,78	3,49	2,27
Plastificante	Macrogol 400	0,40	0,76	1,05	2,27
Lubricante	Talc	0,40	0,40	0,40	0,40
Dióxido de titanio	TiO ₂	0,06	0,06	0,06	0,06
Total		5,00	5,00	5,00	5,0
Proporción del plastificante a la base		9,7%	20,1%	30,1%	100,0%
Recubrimiento		Bueno	Bueno	Bueno	Bueno
Emparejamiento en momento de recubrimiento		No observado	No observado	No observado	No observado
Limitación de temperatura en momento del recubrimiento		No	No	No	No
Amargor de la película		Sin problemas	Sin problemas	Sin problemas	Sin problemas
Dureza	Tableta de desintegración oral sin recubrir (kg)	6,0	6,0	6,0	6,0
	Tableta de desintegración oral recubierta (kg)	9,4	9,1	8,2	6,7
	Creciente proporción (%)	57	52	37	12
Tiempo de disolución de la(s) película(s)		10 - 11	9 - 10	7 - 8	7 - 8

FIG. 4

Aditivo	Ejemplo 1	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 5	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13
	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)
Base de película	2,270	1,130	1,130	2,270	1,130	1,130	1,130	1,130	1,130	3,780
Plastificante	HPMC									
	Macrogol 400 PG	3,410	2,842	2,270	3,410	3,350	2,842	1,705	1,705	0,760
Excipiente	Glicerina		0,568			0,060	0,568	1,705		
	Eritritol	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500
	Maltosa								1,705	
	D-manitol									
Desintegrante	Crospovidona	0,060	0,060	0,060	0,060	0,060	0,060	0,060	0,060	0,060
	Talc	0,400	0,400	0,400	0,400	0,400	0,400	0,400	0,400	0,400
Lubrificante	0,030	0,030	0,030	0,030	0,030	0,030	0,030	0,030	0,030	0,030
Corrector	0,060	0,060	0,060	0,060	0,060	0,060	0,060	0,060	0,060	0,060
Dióxido de titanio										
Agente colorante	Oxido férrico amarillo	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña
	Laca azul N° 2	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña
Total	5,590	5,590	5,590	5,590	5,590	5,590	5,590	5,590	5,590	5,590
Proporción del plastificante a la base	100,0%	301,8%	301,8%	100,0%	301,8%	301,8%	301,8%	301,8%	150,9%	20,1%
Proporción de Macrogol 400 o PG a la base	100,0%	301,8%	251,5%	100,0%	301,8%	296,5%	251,5%	150,9%	150,9%	20,1%
Recubrimiento	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno
Emparejamiento en momento de recubrimiento	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado
Limitación de temperatura en momento del recubrimiento	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Sensación bucal de la película cuando se toma la tableta	Sin problemas	Sin problemas	Sin problemas	Sin problemas	Sin problemas	Sin problemas	Sin problemas	Sin problemas	Sin problemas	Sin problemas
Amargor de la película	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado
Dureza	Tableta de desintegración oral sin recubrir (kg)	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
	Tableta de desintegración oral recubierta (kg)	6,6	6,5	6,4	9,1	7,2	8,0	6,5	6,4	9,5
Tiempo de disolución de la(s) película(s)	Creciente proporción (%)	10	8	7	52	20	33	8	7	58
	6 - 7	4 - 5	4 - 5	4 - 5	4 - 5	4 - 5	4 - 5	4 - 5	4 - 5	6 - 7

FIG. 5

Aditivo		Ejemplo 14	Ejemplo 15	Ejemplo 16	Ejemplo 17	Ejemplo 18	Ejemplo 19	Ejemplo 20
		Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)
Base de película	HPMC	2,27	2,27	2,27	2,27	2,27	2,27	2,27
Plastificante	Macrogol 400	2,27	2,27	2,27	2,27	2,27	2,27	2,27
Corrector	Sucralosa		0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Excipiente	D-manitol		0,50					
	Eritritol				0,50			
	Hidrato de lactosa					0,50		
	Xilitol						0,50	
	Isomaltitol							0,50
Desintegrante	Crospovidona							
	Talc	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40
Lubricante	TiO ₂	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
Agente colorante	Óxido férrico amarillo							
	Laca azul N° 2							
Total		5,00	5,03	5,53	5,53	5,53	5,53	5,53
Recubrimiento	Recubrimiento	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno
	Emparejamiento en momento de recubrimiento	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado
Limitación de temperatura en momento del recubrimiento	Limitación de temperatura en momento del recubrimiento	No	No	No	No	No	No	No
	Sensación bucal de la película cuando se toma la tableta	Desagradable	Ligeramente desagradable	Ligeramente desagradable	Ligeramente desagradable	Ligeramente desagradable	Ligeramente desagradable	Ligeramente desagradable
Amargor de la película	Amargor de la película	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado
	Dureza	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
Tiempo de disolución de la(s) película(s)	Tableta de desintegración oral sin recubrir (kg)	6,7	6,4	6,9	6,5	6,8	6,9	7,0
	Tableta de desintegración oral recubierta (kg)	12	7	15	8	13	15	17
Creciente proporción (%)	Creciente proporción (%)	7 - 8	7 - 8	7 - 8	6 - 7	6 - 7	6 - 7	6 - 7

FIG. 6

Aditivo		Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)
Base de película	HPMC	2,27	2,27	2,27	2,27
Plastificante	Macrogol 400	2,27	2,27	2,27	2,27
Excipiente	Eritritol	0,50	0,50	0,50	0,50
Desintegrante	Crospovidona		0,03	0,06	0,12
Lubricante	Talc	0,40	0,40	0,40	0,40
Corrector	Sucralosa	0,03	0,03	0,03	0,03
Dióxido de titanio	TiO ₂	0,06	0,06	0,06	0,06
Agente colorante	Óxido férrico amarillo			Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña
	Laca azul N° 2			Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña
Total		5,53	5,56	5,59	5,65
Recubrimiento		Bueno	Bueno	Bueno	Bueno
Emparejamiento en momento de recubrimiento		No observado	No observado	No observado	No observado
Limitación de temperatura en momento del recubrimiento		No	No	No	No
Amargor de la película		Sin problemas	Sin problemas	Sin problemas	Sin problemas
Dureza	Tableta de desintegración oral sin recubrir (kg)	6,0	6,0	6,0	6,0
	Tableta de desintegración oral recubierta (kg)	6,5	6,9	6,6	6,8
	Creciente proporción (%)	8	15	10	13
Tiempo de disolución de la(s) película(s)		6 - 7	6 - 7	6 - 7	5 - 6

FIG. 7

Aditivo		Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)	Cantidad de mezcla (mg)
Base de película HPMC	Viscosidad: 3,0mPa·s/Peso molecular: 16000	1,13			
	Viscosidad: 4,5mPa·s/Peso molecular: 22000		1,13		2,36
	Viscosidad: 6,0mPa·s/Peso molecular: 35600			1,13	
Plastificante	PG	3,41	3,41	3,41	2,36
Lubricante	Sucralosa	0,03	0,03	0,03	0,05
Excipiente	Eritritol	0,50	0,50	0,50	0,75
Desintegrante	Crospovidona	0,06	0,06	0,06	0,09
Lubricante	Talc	0,03	0,03	0,03	0,03
Dióxido de titanio	TiO ₂	0,06	0,06	0,06	2,25
Agente colorante	Óxido férrico amarillo	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	
	Laca azul N° 2	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	Cantidad muy pequeña	
Total		5,59	5,59	5,59	8,46
Recubrimiento		Bueno	Bueno	Bueno	Bueno
Emparejamiento en momento de recubrimiento		No observado	No observado	No observado	No observado
Limitación de temperatura en momento del recubrimiento		No	No	No	No
Sensación bucal de la película cuando se toma la tableta		Sin problemas	Sin problemas	Sin problemas	Sin problemas
Amargor de la película		No observado	No observado	No observado	No observado
Dureza	Tableta de desintegración oral sin recubrir (kg)	6,0	6,0	6,0	6,0
	Tableta de desintegración oral recubierta (kg)	7,2	8,7	8,9	7,8
	Creciente proporción (%)	20	45	48	30
Tiempo de disolución de la(s) película(s)		3 - 4	4 - 5	5 - 6	5 - 6