Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 10-125889

54. **TÍTULO** PREPARACION SOLIDA DE DESINTEGRACION ORAL

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO OSAKA, JAPON

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,**

(FORMA P-10)

13-10-2010

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-125889- -00000-0000
Fecha: 2010-10-11 12:24:52 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 317

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón.

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka 541-0045,
Japón

Domicilio: Osaka,
Japón

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número 35.456.344 T.P 23.555

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Takashi KURASAWA**
c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited
17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka 532-8686,
Japón

2. **Yasuko WATANABE**
c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited
17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka 532-8686,
Japón

3. **Yoshihiro OMACHI**
c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited
17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka 532-8686,
Japón

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2009/054983 Fecha: 10 de marzo de 2009
Publicación Internacional No. WO 2009/113703 A3 Fecha: 17 de septiembre de 2009

6 Título (54)

PREPARACIÓN SÓLIDA DE DESINTEGRACIÓN ORAL (Folio 314)

7 Clasificación Internacional (51) A61K 009/020 A61K 31/4439, A61K 9/50

8 Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	JP JP	11 de marzo de 2008 26 de diciembre de 2008	2008-061673 2008-334920

9

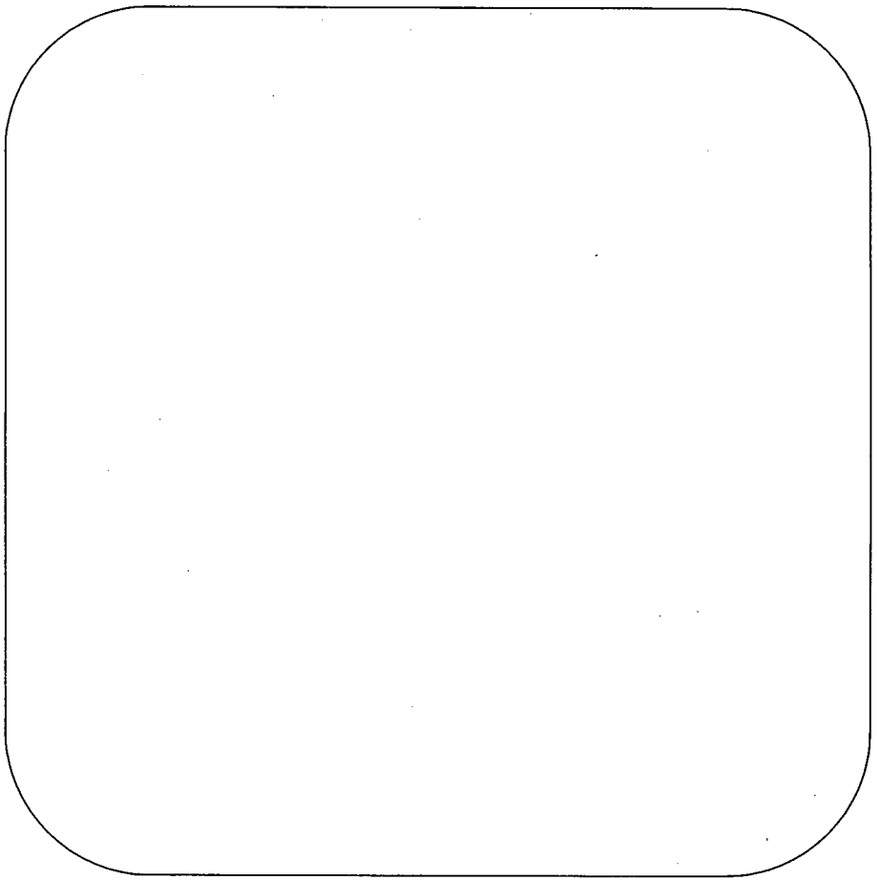
Comprobante de pago No.: 10-83,193 **Fecha:** 05 de octubre de 2010
Comprobante de pago No.: 10-78,511 **Fecha:** 20 de septiembre de 2010
Comprobante de pago No.: 10-83,165 **Fecha:** 05 de octubre de 2010

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 554.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 29 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $754.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11 **FIGURA CARACTERÍSTICA**



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/113703 A3

   Descripción:

   Páginas 134 en el idioma original

   Páginas 139 en español

   Reivindicaciones: Número (s) 39

   Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

14656
0 8085

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of industrial secrets in general the civil, penal, and administrative [illegible] suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters [illegible] Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

REPUBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas
NOTARIO
ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
06 OCT 2010
NOTARIO ENCARGADO

© CAVELIER ABOGADOS

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

06 OCT 2010

NOTARIO ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas C.
NOTARIO
ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004

en/in Osaka, Japan

por/by

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D. Signature
Executive Director
Member of the Board, General Manager,
Intellectual Property Dept.
Authorized Signing Officer



© CAVELIER ABOGADOS


COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VIST
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
06 OCT 2010
NOTARIO ENCARGADO
REPUBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas C
NOTARIO
ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

7

REGISTER NUMBER 334 / 2004

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December, 2004

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Kiyoomi Fujita

Kiyoomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
06 OCT 2010
NOTARIO ENCARGADO
REPUBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas
NOTARIO
ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA


COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
06 OCT 2010
NOTARIO ENCARGADO
REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIO
ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

8

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Kiyoomi FUJITA
3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of — Kiyoomi FUJITA, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**
6. DEC. 17. 2004
7. by **the Ministry of Foreign Affairs**
8. No. 04149
9. Seal/stamp:
10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C.
06 OCT 2010
NOTARIO ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas C
NOTARIO
ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

9

大阪法務局所属　公証人役場

認証登簿　平成１６年 第　334　号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役　知的財産部長 秋元浩は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成　１６　年　１２　月　１４　日

大阪市西区江戸堀１丁目１０番８号（帝人殖産ビル内）

公証人　**藤田清臣**　役場において

大阪法務局所属

公証人　藤田清臣

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

06 OCT 2010

NOTARIO ENCARGADO

REPÚBLICA DE COLOMBIA

Jaime Vargas Ortiz

NOTARIO ENCARGADO

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA


COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
06 OCT 2010
NOTARIO ENCARGADO
REPÚBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas
NOTARIO
ENCARGADO
NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ

10

THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.
FAX : (06)6944-6248 TEL : (06)6944-~~5412~~ 6411
URL : http://www.osaka.cci.or.jp/

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(The former company name in English was Takeda Chemical Industries, Ltd. until June 29, 2004.)

Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. - COLOMBIA
06 OCT 2010
NOTARIO ENCARGADO

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas Ch...
NOTARIO ENCARGADO
NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ

A M 009149

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -4 A 2:33

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia

CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento , es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

085749

LA PRESENTE APARECE EN EL LIBRO DE REGISTRO DESEMPEÑA FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

06 OCT 2010

NOTARIO ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA
Derechos $23.oo

Jaime Vargas Cano
NOTARIO ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

総第 3603 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　藤田清臣

平成 16 年 12 月 14 日付

平成 16 年 登簿 第 334 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成 16 年 12 月 17 日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　梅津和宏

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Act has been executed by Notary,duly authorized and practicing in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04.12.17

Director of the General Affairs Bureau

COMO NOTARIO SEXTA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. CERTIFICO QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
06 OCT 2010
NOTARIO ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas Cabrera
NOTARIO ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

12

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMIMTED** domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.
Director Ejecutivo
Miembro de la Junta, Gerente General,
Departamento de Propiedad Intelectual
Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO **334** / 2004

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA
06 OCT 2010
NOTARIO ENCARGADO

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas Ch.
NOTARIO ENCARGADO
NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

13

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

Kiyoomi Fujita
Notario adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. - REPUBLICA DE COLOMBIA
06 OCT 2010
NOTARIO ENCARGADO
REPUBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas Ch
NOTARIO ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

1. País: **JAPÓN**
   Este documento público
2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA
3. actuando en calidad de Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio
4. lleva el sello/estampilla de Kiyoomi FUJITA, Notario Público

14

La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

Legalización de la firma anterior con el **No. 085749** expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

Es traducción fiel y completa de la cual se dio en mi oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-001-0

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE ME TUVO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
06 OCT 2010
NOTARIO ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas Ch.
NOTARIO ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

Vargas Z.
JAIME VARGAS Z.
INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Diego Fernando Borja

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB 2005

CODEX JURIS CIVILES

REPUBLICA DE COLOMBIA
Notario Sexto
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

313395

FIRMA QUE APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

06 OCT 2010

NOTARIO ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas Cifuentes
NOTARIO
ENCARGADO
NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ

15

Certificado

5. en **Osaka** 6. DIC 17 DE 2004

7. por el **Ministerio de Relaciones Exteriores**

8. **No. 04149**

DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

9. **Sello/estampilla** 10. **Firma:**

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES · JAPÓN ·

Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA
2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-~~5412~~ 6411
URL: http://www.osaka.cci.or.jp/

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
06 OCT 2010
NOTARIO ENCARGADO
REPUBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas C.
NOTARIO ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

El presente es para certificar que la siguiente compañía está registrada como miembro de esta Cámara.

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(El nombre anterior de la compañía en inglés fue Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el 29 de junio de 2004.)

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

Número de Membresía: KT-01-00080

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Diego Fernando Vargas

CORRESPONDE A LA FIRMA INSCRITA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB 2005

CODEX JURIS CIVILIS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

2005 FEB -8 P 2:39

JUNTA DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

Diego Vargas

FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

BOGOTÁ D.C. - REPÚBLICA DE COLOMBIA

06 OCT 2010

NOTARIO ENCARGADO

REPÚBLICA DE COLOMBIA

Jaime Vargas

NOTARIO ENCARGADO

NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ

16

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

Poder conferido el : 14/12/2004

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. N° 31.929
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
T.P.A. N° 23.555
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
06 OCT 2010
NOTARIO ENCARGADO
REPUBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas C.
NOTARIO ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C. 05 NOV 2009

Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,

NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE

BOGOTA, D.C.

Compareció(eron) Emilio Torres

Williamson Luis Clemencia

Cruz de Ruiz

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

438019 T.P. 31929

35956344 T.P. 23568

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Torres

Luz Clemencia Cruz de Ruiz

REPÚBLICA DE COLOMBIA

Amparo Quintero Arturo

NOTARIA

NOTARÍA SEXTA BOGOTÁ

EL NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

CERTIFICA: QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA

06 OCT 2010

NOTARIO ENCARGADO

REPÚBLICA DE COLOMBIA

Jaime Vargas Ramírez

NOTARIO

ENCARGADO

NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a Nº 72-35
BOGOTA, D – COLOMBIA

374

72-17

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)
1.
2.
3.

domiciliado(s) en

de la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

constituida y existente de conformidad con las leyes de

domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Takashi KURASAWA
2. Yasuko WATANABE
3. Yoshihiro OMACHI

of

1.-3. c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8686 Japan

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

ORALLY-DISINTEGRATING SOLID PREPARATION

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

Takeda Pharmaceutical Company Limited

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Japan

domiciled in 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

____ day of _____ 2010

en/in _____

Firma/Signature

1. Takashi Kurasawa Takashi KURASAWA
2. Yasuko Watanabe Yasuko WATANABE
3. Yoshihiro Omachi Yoshihiro OMACHI

© CAVELIER ABOGADO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Masaharu KEMMA

3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of — Masaharu KEMMA, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**

6. AUG. 20. 2010

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. 4920

9. Seal/stamp:

10. Signature:

Naomi ASANO

For the Minister for Foreign Affairs

大阪法務局所属　公証人役場

認証登簿　平成２２年 第　387　号

嘱託人　倉沢　卓、渡部　康子　および　大町　佳宏　は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成　２２　年　８　月　１９　日

大阪市西区江戸堀１丁目１０番８号

公証人　見　満　正　治　役場において

大阪法務局所属

公証人　見満正治

REGISTER NUMBER 387 / 2010

I hereby certify that this document was signed before me and that the signatures appearing on the same are the true signatures of Messrs. Takashi KURASAWA, Yasuko WATANABE and Yoshihiro OMACHI.

Dated this 19th day of August, 2010

10-8, Edobori 1-chome,

Nishi-ku, Osaka, Japan.

Masaharu Kemma

Masaharu KEMMA

Notary attached

to The Osaka Legal Affairs Bureau

Masaharu Kemma
OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
10-8, EDOBORI 1-CHOME
NISHI-KU, OSAKA, JAPAN

20

第　3646　号

証　明

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成22年8月20日
平成　年　月　日

大阪法務局長　石　井　寛　明

Registration *No.*

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date AUG. 20. 2010

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

21

TRADUCCIÓN OFICIAL 282/2010 DE UN DOCUMENTO EN INGLÉS Y ESPAÑOL POR EL CUAL LOS ABAJO FIRMANTES, 1) **TAKASHI KURASAWA**, 2) **YASUKO WATANABE** Y 3) **YOSHIHIRO OMACHI**, DOMICILIADOS EN C/O TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, JUSOHONMACHI 2-CHOME, YODOGAWA-KU, OSAKA-SHI, OSAKA 532-8686 JAPÓN, DECLARAN BAJO JURAMENTO SER LOS INVENTORES ÚNICOS Y VERDADEROS DEL INVENTO **PREPARACIÓN SÓLIDA QUE SE DESINTEGRA ORALMENTE** Y QUE LO CEDEN Y TRANSFIEREN SIN LIMITACIÓN A FAVOR DE LA SOCIEDAD **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**, UNA SOCIEDAD CONSTITUIDA Y EXISTENTE DE CONFORMIDAD CON LAS LEYES DE JAPÓN, DOMICILIADA EN 1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME, CHUO-KU, OSAKA-SHI, OSAKA 541-0045, JAPÓN TODOS LOS DERECHOS INHERENTES A DICHA INVENCIÓN Y QUE LA CITADA COMPAÑÍA QUEDA FACULTADA PARA SOLICITAR EN SU NOMBRE LA PATENTE DE INVENCIÓN CORRESPONDIENTE EN LA REPUBLICA DE COLOMBIA.

DADO Y FIRMADO POR TAKASHI KURASAWA, YASUKO WATANABE Y YOSHIHIRO OMACHI

REGISTRO NÚMERO 387/2010

Por la presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que las firmas que aparecen en el mismo corresponden a las firmas verídicas los señores TAKASHI KURASAWA, YASUKO WATANABE Y YOSHIHIRO OMACHI.

Fechado hoy 19 de agosto de 2010.

10-8, EDOBORI 1-CHOME,

NISHI-KU, OSAKA, JAPÓN

Eduardo Calado N.

Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976

FIRMADO: MASAHARU KEMMA, NOTARIO ADJUNTO A LA OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE OSAKA

SELLO: MASAHARU KEMMA, OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE OSAKA. NOTARIO. 10-8, EDOBORI 1-CHOME, NISHI-KU, OSAKA, JAPÓN

CERTIFICACIÓN

Por la presente certifico que la certificación notarial adjunta ha sido firmada por un notario debidamente autorizado y practicante en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en la misma es genuino. Fecha: 20 de agosto de 2010

Director de la Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por MASAHARU KEMMA

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO DE LA OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE OSAKA

4. lleva el sello/estampilla de MASAHARU KEMMA, NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICADO

5. En OSAKA. 6. el 20 de agosto de 2010

7. Por el Ministerio de Asuntos Exteriores

8. No. 4920

9. Sello/estampilla: MINISTERIO DE ASUNTOS EXTERIORES, JAPÓN

10. Firma: NAOMI ASANO, a nombre del Ministro de Asuntos Exteriores, COLO-14656-841-065-9. 1 hora, 350 palabras

Bogotá, 20 de septiembre de 2010.
ECN\ECN\ID-178815\WPCL002G

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
20 SET 20 12: 2o
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TENOR
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA AS FUNCIONES INDICADAS
032108

Eduardo Calado Nogueira
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
17 September 2009 (17.09.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/113703 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/JP2009/054983

(22) International Filing Date:
10 March 2009 (10.03.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2008-061673 11 March 2008 (11.03.2008) JP
2008-334920 26 December 2008 (26.12.2008) JP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** [JP/JP]; 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **KURASAWA, Takashi** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). **WATANABE, Yasuko** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). **OMACHI, Yoshihiro** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP).

(74) Agent: **TAKASHIMA, Hajime**; Meiji Yasuda Seimei Osaka Midosuji Bldg., 1-1, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410044 (JP).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

(88) Date of publication of the international search report:
17 June 2010

(54) Title: ORALLY-DISINTEGRATING SOLID PREPARATION

(57) Abstract: The present invention provides an orally-disintegrating solid preparation such as a tablet produced by tabletting fine granules showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient and an additive, and the like, and the orally-disintegrating solid preparation containing fine granules coated with a coating layer containing a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100 - about 700%. With the preparation, breakage of fine granules during tabletting can be suppressed in the production of an orally-disintegrating solid preparation containing fine granules showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient.

WO 2009/113703 A3

DESCRIPTION

ORALLY-DISINTEGRATING SOLID PREPARATION

Technical Field

[0001]

The present invention relates to an orally-disintegrating solid preparation comprising fine granules coated with a coating layer, which comprises a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100% - about 700%, to control release of a pharmaceutically active ingredient. Moreover, the present invention relates to a method of suppressing breakage of fine granules showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient, which are comprised in an orally-disintegrating tablet obtained by tabletting the fine granules and an additive, which method comprises, during production of the tablet, coating the fine granules with a coating layer comprising a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100 - about 700%.

[0002]

(Background of the Invention)

With an aging population and their changes in life environment, it is desired to develop an orally-disintegrating solid preparation capable of being administered without water, retaining the convenience for use which is a characteristic of a tablet, and being administered on demand easily, anytime and anywhere, without water.

When the pharmaceutically active ingredient has a bitter taste, masking of the bitter taste by coating is preferable for drug compliance. When the pharmaceutically active ingredient is easily decomposed by an acid, it is necessary to coat the ingredient to prevent decomposition by the gastric acid and ensure sufficient delivery to the intestine. To solve these problems, coated tablets, capsules and the like are generally used.

To meet these requirements, tablets containing coated

fine granules have conventionally been developed. For example, JP-A-6-502194 (USP 5,464,632) discloses a rapidly disintegratable multiparticular tablet comprising a pharmaceutically active ingredient in the form of coated fine particles and the like. In addition, JP-A-2000-281564 and JP-A-2000-103731 disclose orally-disintegrating tablets containing coated fine granules.

During the production of solid preparations such as tablet containing coated fine granules and the like, however, fine granules may be broken during tabletting as evidenced by partial destruction of a coating layer of fine granules and the like, resulting in problems such as a decreased masking effect on the aforementioned bitter taste, acid resistance and the like.

patent document 1: JP-A-6-502194

patent document 2: JP-A-2000-281564

patent document 3: JP-A-2000-103731

Disclosure of the Invention

Problems to be Solved by the Invention

[0003]

The present invention aims to provide an orally-disintegrating solid preparation (tablet and the like) containing fine granules showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient, which is capable of easy control of the properties such as disintegration property of fine granules, dissolution property of a pharmaceutically active ingredient, and the like, by suppressing breakage of the fine granules during tabletting in the production of the orally-disintegrating solid preparation.

Means of Solving the Problems

[0004]

The present inventors have found that, in an orally-disintegrating solid preparation such as tablet and the like, which is produced by tabletting fine granules showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient and

an additive, breakage of the fine granules during the tabletting can be reduced by coating the fine granules with a coating layer containing a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100% - about 700%, which resulted in the completion of the present invention.

[0005]

Accordingly, the present invention provides the following.

[1] An orally-disintegrating solid preparation comprising fine granules showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient, which has a coating layer comprising a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100% - about 700%.

[2] The preparation of [1] further comprising a plasticizer, wherein the polymer is an enteric polymer.

[3] The preparation of [1], wherein the fine granules are obtained by coating fine granules comprising the pharmaceutically active ingredient with a coating layer comprising a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100 - about 700%.

[4] The preparation of [3], wherein the fine granules comprising the pharmaceutically active ingredient are enteric fine granules.

[5] The preparation of [1], wherein the polymer is an enteric polymer.

[6] The preparation of any one of [3] to [5], wherein the polymer is coated in an amount of about 5 - about 80 wt% of the fine granules comprising the pharmaceutically active ingredient.

[7] The preparation of [1], wherein the fine granules has an average particle size of about 500 μm or below.

[8] The preparation of [1], wherein the coating layer is formed on the outermost layer of the fine granules.

[9] The preparation of [1], further comprising a coating layer comprising a water-soluble sugar alcohol on the outermost layer of the fine granules.

[10] The preparation of [2], wherein the content of the plasticizer is about 1 - about 20 wt% of the weight of the solid content of the polymer.

[11] The preparation of [2], wherein the plasticizer is triethyl citrate.

[12] The preparation of [4], wherein the enteric fine granules comprising the pharmaceutically active ingredient are pH-dependent controlled release fine granules.

[13] The preparation of [12], wherein the pH-dependent controlled release fine granules are obtained by coating core granules comprising the pharmaceutically active ingredient with a controlled release film.

[14] The preparation of [13], wherein the controlled release film comprises a polymer substance that dissolves at not less than pH 6.0 and not more than pH 7.5.

[15] The preparation of [13], wherein the core granules further comprise a basic inorganic salt.

[16] The preparation of [13] or [14], wherein the controlled release film is formed via an intermediate coating layer formed on the core granules.

[17] The preparation of [14], wherein the polymer substance comprises a mixture of one or more kinds selected from the group consisting of hypromellose phthalate, cellulose acetate phthalate, carboxymethyl ethyl cellulose, methyl methacrylate - methacrylate copolymer, methacrylate - ethyl acrylate copolymer, methacrylate - methyl acrylate - methyl methacrylate copolymer, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, polyvinyl acetate phthalate and shellac.

[18] The preparation of [16], wherein the controlled release film has a polymer substance content of about 30 - about 100 wt% of the fine granules.

[19] The preparation of [16], wherein the controlled release film has a polymer substance content of about 50 - about 100 wt% of the fine granules.

[20] The preparation of [1], wherein the pharmaceutically

active ingredient is unstable to acid.

[21] The preparation of [20], wherein the pharmaceutically active ingredient unstable to acid is a proton pump inhibitor (PPI).

[22] The preparation of [21], wherein the PPI is lansoprazole or an optically active form thereof or a salt thereof.

[23] An orally-disintegrating solid preparation comprising (1) fine granules A showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient and (2) fine granules B with a different release rate of a pharmaceutically active ingredient from that of the fine granules of (1), which has a coating layer comprising a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100% - about 700%.

[24] The preparation of [23], wherein the pharmaceutically active ingredient of the fine granules A and that of the fine granules B are the same.

[25] The preparation of [23], wherein the fine granules B have an average particle size of about 500 μm or below.

[26] The preparation of [23], wherein the fine granules B are enteric fine granules that dissolve at not less than pH 5.0 and not more than pH 6.0.

[27] The preparation of [23], wherein the fine granules B are coated with a coating layer comprising an enteric polymer that dissolves at not less than pH 5.0 and not more than pH 6.0.

[28] The preparation of [26], wherein the enteric fine granules comprise one or more kinds of aqueous enteric polymer bases selected from hypromellose phthalate, cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, methacrylate - ethyl acrylate copolymer, methacrylate - methyl acrylate - methyl methacrylate copolymer, carboxymethyl ethyl cellulose and shellac.

[29] The preparation of [24], wherein the fine granules B are pH-dependent controlled release fine granules obtained by coating core granules comprising the pharmaceutically active ingredient with a controlled release film comprising a polymer

substance that dissolves at not less than pH 6.0 and not more than pH 7.5, wherein the controlled release film is formed via an intermediate coating layer formed on the core granules, and the controlled release film has a polymer substance content of about 10 - about 70 wt% of the fine granules.

[30] The preparation of [24], wherein the fine granules A and the fine granules B comprise the pharmaceutically active ingredient at a weight ratio of 1:10 - 10:1.

[31] The preparation of [23], further comprising an additive.

[32] The preparation of [31], wherein the additive comprises a water-soluble sugar alcohol.

[33] The preparation of [31], wherein the additive comprises a disintegrant.

[34] The preparation of [31], wherein the fine granules A is comprised at 10 - 50 wt%, the fine granules B is comprised at 10 - 30 wt%, and the additive is comprised at 20 - 80 wt%, each relative to the whole preparation.

[35] The preparation of [1] or [23], wherein the total weight of the preparation is about 1000 mg or below.

[36] The preparation of [1] or [23], wherein the oral disintegration time is about 90 seconds or less.

[37] The preparation of [23], which is capable of achieving an average pH in the stomach of not less than 4 at 0.5 hr after oral administration and maintaining said pH or higher pH for 14 hours or longer.

[38] The preparation of [23], wherein the pharmaceutically active ingredient is R-lansoprazole or a salt thereof, which reaches the maximum blood drug concentration in about 5 hr and maintains the maximum blood drug concentration of not less than 100 ng/mL for about 4 hr or longer, when 30 mg of the pharmaceutically active ingredient is administered orally.

[39] A method of suppressing breakage of fine granules showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient, which are comprised in an orally-disintegrating tablet obtained by tabletting the fine granules and an additive,

which method comprises, during production of the tablet, coating the fine granules with a coating layer comprising a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100 - about 700%.

Effect of the Invention

[0006]

The orally-disintegrating solid preparation of the present invention shows reduced breakage of fine granules during tabletting. Therefore, with the orally-disintegrating solid preparation comprising fine granules comprising a pharmaceutically active ingredient, particularly, a pharmaceutically active ingredient unstable to acid, the release of the pharmaceutically active ingredient in the presence of acid, for example, in the stomach, can be controlled to achieve a desired elution profile. In addition, variation of elution profiles for preparations or lots (elution variation) can also be improved.

[0007]

Since the orally-disintegrating solid preparation of the present invention shows suppressed breakage of fine granules, it can control release of the pharmaceutically active ingredient as desired for a long time. Consequently, a treatment effective concentration can be maintained for a prolonged time, administration frequency can be reduced, and an effective treatment with a small dose can be realized. Moreover, effects such as reduction of side effects caused by slow rise of blood concentration and the like can be achieved.

[0008]

Since the orally-disintegrating solid preparation of the present invention shows superior disintegration property or dissolution property in the oral cavity, it is used for the treatment or prophylaxis of various diseases as a preparation conveniently taken by elderly persons and children even without water. In addition, since the fine granules comprising the pharmaceutically active ingredient having a size

preventing dusty texture are blended, the preparation is smooth in the mouth.

[0009]

(Detailed Description of the Invention)

The present invention relates to an orally-disintegrating solid preparation comprising fine granules coated with a coating layer, which comprises a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100% - about 700%, to control release of a pharmaceutically active ingredient (hereinafter to be also referred to as the preparation of the present invention).

[0010]

The polymer to be used in the present invention is a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100 - about 700%.

When the elongation at break is less than about 100%, the effect of suppressing the breakage of fine granules during tabletting becomes insufficient, and when it exceeds about 700%, problems of easy clogging of spray nozzle, easy coagulation of fine granules and the like occur in the step of applying the coating layer comprising the polymer.

The elongation at break is measured according to JIS-K7127. That is, a test piece (width 10 mm, length 150 mm, thickness 1 mm) is stretched (rate 200 mm/min) in a tensile tester, the length at which the test piece has been broken is determined, and the elongation at break is calculated by the following formula:

elongation at break (%)=(L-L0)/L0×100

L0: test piece length before test, L: test piece length at breakage.

In a tensile test of a polymer, the elongation of a casting film is partly recovered as an elastic strain after breakage, after which it remains in the material as a permanent strain or residual strain. The elongation at break is obtained by stretching a polymer film by applying a load

until the film is finally broken yielding to the load, and expressing the length of elongation as a residual strain in a numerical value, where the unit is %. For example, when a load is applied to a 100 cm film and the film is broken at 130 cm, the elongation at break of the film is 30%.

Examples of the polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100 - about 700% in the present invention include hypromellose phthalate, cellulose acetate phthalate, carboxymethyl ethyl cellulose, methyl methacrylate - methacrylate copolymer, methacrylate - ethyl acrylate copolymer, methacrylate - methyl acrylate - methyl methacrylate copolymer, ethyl acrylate - methyl methacrylate - methacrylate trimethylammoniumethyl chloride copolymer, butyl methacrylate - methacrylate 2-dimethylaminoethyl-methyl methacrylate copolymer, ethyl acrylate - methyl methacrylate copolymer, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, polyvinyl acetate phthalate, shellac and the like. More specific examples thereof include commercially available products such as Eudragit FS30D (methacrylate - methyl acrylate - methyl methacrylate copolymer: elongation at break: 300% (when comprising 10 wt% triethyl citrate)), Eudragit RS100 (ethyl acrylate - methyl methacrylate - methacrylate trimethylammoniumethyl chloride copolymer, aminoalkylmethacrylate copolymer RS: elongation at break: 250% (when comprising 20 wt% triethyl citrate)), Eudragit E100 (methyl methacrylate - butyl methacrylate - methacrylate dimethylaminoethyl copolymer, aminoalkylmethacrylate copolymer E: elongation at break: 200%), Eudragit NE30D (methyl methacrylate - ethyl acrylate copolymer: elongation at break: 600%) and the like.

Among those mentioned above, an enteric polymer is preferable, and a methacrylate - methyl acrylate - methyl methacrylate copolymer is particularly preferable.

The aforementioned polymer may be a combination of two or more kinds (preferably 2 - 3 kinds).

When plural kinds of polymers are mixed for use in the present invention, the elongation at break means that of a mixed polymer.

The layer comprising a polymer may contain a plasticizer. Examples of the plasticizer include triethyl citrate, polyethylene glycol, diethyl phthalate, triacetine, glycerol, glycerol fatty acid ester, sesame oil, castor oil and the like.

The content of the plasticizer in the aforementioned film layer comprising a polymer is about 1 - about 20 wt%, preferably about 3 - about 15 wt%, more preferably about 5 - about 12 wt%, relative to the weight of the solid content of the polymer.

When a plasticizer is added to a polymer in the present invention, the elongation at break means that of a polymer containing a plasticizer.

[0011]

An active pharmaceutical active ingredient used in the present invention may be in any form of a solid, a powder, a crystal, oil, a solution and the like. The efficacy thereof is not particularly limited. Examples of the active pharmaceutical active ingredient include a tonic, an antipyretic analgesic antiphlogistic, a psychotropic agent, an antianxiety agent, an antidepressant, a hypnotic sedative, an anticonvulsant, a central nervous system drug, a brain metabolism improving agent, a brain circulation improving agent, an antiepileptic agent, a sympathomimetic stimulant, a gastrointestinal agent, an antacid, an antiulcer agent, an antitussive expectorant, an antiemetic, a respiratory accelerator, a bronchodilator, an antiallergy agent, a dental agent for oral use, an antihistamine, an inotropic agent, an agent for arrhythmia, a diuretic, a blood pressure lowering agent, a vasoconstrictor, a coronary vasodilator, a peripheral vasodilator, an agent for hyperlipemia, a cholagogue, an antibiotic, a chemotherapeutic agent, an agent for diabetes, an agent for osteoporosis, an antirheumatic, a skeletal muscle

relaxant, a hormone agent, an alkaloidal narcotic, a sulfa drug, a gout remedy, a blood coagulation inhibitor, an anti-malignant tumor agent, an Alzheimer's disease remedy and the like, and one or more selected from the aforementioned ingredients are used.

Examples of the tonic include vitamins such as vitamin A, vitamin D, vitamin E (d-α-tocopherol acetate, etc.), vitamin B1 (dibenzoylthiamine, fursultiamine hydrochloride, etc.), vitamin B2 (riboflavin butyrate, etc.), vitamin B6 (pyridoxine hydrochloride, etc.), vitamin C (ascorbic acid, sodium L-ascorbate, etc.), and vitamin B12 (hydroxocobalamin acetate, cyanocobalamin, etc.), minerals such as calcium, magnesium and iron, proteins, amino acids, oligosaccharides, galenicals, and the like.

Examples of the antipyretic analgesic antiphlogistic include aspirin, acetaminophen, ethenzamide, ibuprofen, diphenhydramine hydrochloride, dl-chlorphenylamine maleate, dihydrocodeine phosphate, noscapine, methylephedrine hydrochloride, phenylpropanolamine hydrochloride, caffeine, caffeine anhydride, serrapeptase, lysozyme chloride, tolfenamic acid, mefenamic acid, diclofenac sodium, flufenamic acid, salicylamide, aminopyrine, ketoprofen, indometacin, bucolome, pentazocine, and the like.

Examples of the psychotropic agent include chlorpromazine, reserpine, and the like.

Examples of the antianxiety agent include alprazolam, chlordiazepoxide, diazepam, and the like.

Examples of the antidepressant include imipramine, maprotiline hydrochloride, amphetamine, and the like.

Examples of the hypnotic sedative include estazolam, nitrazepam, diazepam, perlapine, phenobarbital sodium, and the like.

Examples of the anticonvulsant include scopolamine hydrobromide, diphenhydramine hydrochloride, papaverine hydrochloride, meclizine hydrochloride, dimenthydrinate and

the like.

Examples of the central nervous system drug include citicoline, and the like.

Examples of the brain metabolism improving agent include meclofenoxate hydrochloride, and the like.

Examples of the brain circulation improving agent include vinpocetine, and the like.

Examples of the antiepileptic include phenytoin, carbamazepine, and the like.

Examples of the sympathomimetic stimulant include isoproterenol hydrochloride, and the like.

Examples of the gastrointestinal agent include stomachic digestive agents such as diastase, sugar-comprising pepsine, scopolia extract, cellulase AP3, lipase AP, and cinnamic oil, and agents for controlling intestinal function such as berberine chloride, resistant lactobacillus, bifidobacteria, and the like.

Examples of the antacid include magnesium carbonate, sodium hydrogen carbonate, magnesium aluminate metasilicate, synthetic hydrotalcite, precipitated calcium carbonate, magnesium oxide, and the like.

Examples of the antiulcer agent include lansoprazole, omeprazole, rabeprazole, pantoprazole, ilaprazole, tenatoprazole, famotidine, cimetidine, ranitidine hydrochloride, and the like.

Examples of the antitussive expectorant include cloperastine hydrochloride, dextromethorphan hydrobromide, theophylline, potassium guaiacolsulfonate, guaifenesin, codeine phosphate, and the like.

Examples of the antiemetic include difenidol hydrochloride, metoclopramide, and the like.

Examples of the respiratory accelerator include levallorphan tartrate, and the like.

Examples of the bronchodilator include theophylline, salbutamol sulfate, and the like.

Examples of the antiallergy agent include amlexanox, seratrodust, and the like.

Examples of the dental agent for oral use include oxytetracycline, triamcinolone acetonide, chlorhexidine hydrochloride, lidocaine, and the like.

Examples of the antihistamine include diphenhydramine hydrochloride, promethazine, isothipendyl hydrochloride, dl-chlorphenylamine maleate, and the like.

Examples of the inotropic agent include caffeine, digoxin, and the like.

Examples of the agent for arrhythmia include procainamide hydrochloride, propranolol hydrochloride, pindolol, and the like.

Examples of the diuretic include isosorbide, furosemide, a thiazide agent such as HCTZ, and the like.

Examples of the blood pressure lowering agent include delapril hydrochloride, captopril, hexamethonium bromide, hydralazine hydrochloride, labetalol hydrochloride, manidipine hydrochloride, candesartan cilexetil, methyldopa, losartan, valsartan, eposartan, irbesartan, tasosartan, telmisartan, and the like.

Examples of the vasoconstrictor include phenylephrine hydrochloride, and the like.

Examples of the coronary vasodilator include carbochromen hydrochloride, molsidomine, verapamil hydrochloride, and the like.

Examples of the peripheral vasodilator include cinnarizine, and the like.

Examples of the agent for hyperlipemia include cerivastatin sodium, simvastatin, pravastatin sodium, and the like.

Examples of the cholagogue include dehydrocholic acid, trepibutone, and the like.

Examples of the antibiotic include cephem antibiotics such as cephalexin, cefaclor, amoxicillin, pivmecillinam

hydrochloride, cefotiam hexetil hydrochloride, cefadroxil, cefixime, cefditoren pivoxil, cefteram pivoxil, cefpodoxime proxetil, cefotiam hydrochloride, cefozopran hydrochloride, cefmenoxime hydrochloride, and cefsulodin sodium, synthetic antibacterial agents such as ampicillin, ciclacillin, sulbenicillin sodium, nalidixic acid, and enoxacin, monobactam antibiotics such as carumonam sodium, penem antibiotics, carbapenem antibiotics, and the like.

Examples of the chemotherapeutic agent include sulfamethizole, sulfamethizole hydrochloride, thiazosulfone, and the like.

Examples of the agent for diabetes include tolbutamide, pioglitazone hydrochloride, voglibose, glibenclamide, troglitazone, rosiglitazone maleate, acarbose, miglitol, emiglitate, and the like.

Examples of the agent for osteoporosis include ipriflavone, and the like.

Examples of the skeletal muscle relaxant include methocarbamol, and the like.

Examples of the anti-rheumatic drug include methotrexate, bucillamine and the like.

Examples of the hormone agent include liothyronine sodium, dexamethasone sodium phosphate, predonisolone, oxendolone, leuprorelin acetate, and the like.

Examples of the alkaloidal narcotic include opium, morphine hydrochloride, ipecac, oxycodone hydrochloride, opium alkaloid hydrochloride, cocaine hydrochloride, and the like.

Examples of the sulfa drug include sulfamine, sulfisomidine, sulfamethizole, and the like.

Examples of the gout remedy include allopurinol, colchicine, and the like.

Examples of the blood coagulation inhibitor include dicoumarol, and the like.

Examples of the anti-malignant tumor agent include 5-fluorouracil, uracil, mitomycin, and the like.

Examples of the Alzheimer's disease remedy include idebenone, vinpocetine, and the like.

[0012]

Among the aforementioned active pharmaceutical ingredients, an antiulcer agent is preferably used.

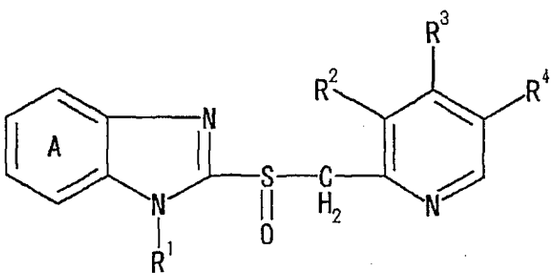
A pharmaceutically active ingredient that can particularly enjoy the effect of the present invention is a pharmaceutical active ingredient unstable to acid.

Examples of the "pharmaceutical active ingredient unstable to acid" include compounds which are labile in an acidic region and/or inactivated by an acid, and specific examples thereof include vitamin compounds (vitamin B12, fursultiamine, folic acid, vitamin A, vitamin D, etc.), proton pump inhibitor (PPI) and the like. It is particularly preferably PPI, and a benzimidazole compound represented by the formula (I) and having a known antiulcer activity, an optically active form thereof and a salt thereof and the like can be mentioned.

[0013]

A compound represented by the formula (I)

[0014]



(I)

[0015]

wherein

ring A is a benzene ring or a pyridine ring, each of which optionally has substituent(s),

R^1 is a hydrogen atom, an aralkyl group optionally having substituent(s), an acyl group or an acyloxy group, and

R^2, R^3 and R^4 are the same or different and each is a hydrogen atom, an alkyl group optionally having substituent(s), an

alkoxy group optionally having substituent(s) or an amino group optionally having substituent(s),
or an optically active form thereof or a salt thereof.

[0016]

The compound is preferably a compound wherein, in the formula (I),
ring A is a benzene ring or a pyridine ring, each of which optionally has substituent(s) selected from a halogen atom, an optionally halogenated C_{1-4} alkyl group, an optionally halogenated C_{1-4} alkoxy group and a 5- or 6-membered heterocyclic group,
R^1 is a hydrogen atom,
R^2 is a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group, a C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkoxy group or a di-C_{1-6} alkylamino group,
R^3 is a hydrogen atom, a C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkoxy group or an optionally halogenated C_{1-6} alkoxy group, and
R^4 is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group.

[0017]

In the above-mentioned compound represented by the formula (I), examples of the "substituent" of the "benzene ring or pyridine ring, each of which optionally has substituent(s)" for ring A include a halogen atom, a cyano group, a nitro group, an alkyl group optionally having substituent(s), a hydroxy group, an alkoxy group optionally having substituent(s), an aryl group, an aryloxy group, a carboxy group, an acyl group, an acyloxy group, a 5- to 10-membered heterocyclic group and the like. The benzene ring or pyridine ring optionally has 1 to 3 of these substituents. When the number of the substituents is not less than 2, respective substituents may be the same or different. Of these substituents, a halogen atom, an alkyl group optionally having substituent(s), an alkoxy group optionally having substituent(s) and the like are preferable.

Examples of the halogen atom include fluorine, chlorine, bromine atom and the like. Of these, fluorine is preferable.

[0018]

Examples of the "alkyl group" of the "alkyl group optionally having substituent(s)" include a C_{1-7} alkyl group (e.g., a methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl group etc.). Examples of the "substituent" of the "alkyl group optionally having substituent(s)" include a halogen atom, a hydroxy group, a C_{1-6} alkoxy group (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy etc.), a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group (e.g., a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl group etc.), a carbamoyl group and the like. The number of the substituents may be 1 to 3. When the number of the substituents is not less than 2, respective substituents may be the same or different.

[0019]

Examples of the "alkoxy group" of the "alkoxy group optionally having substituent(s)" include a C_{1-6} alkoxy group (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, pentoxy etc.) and the like. Examples of the "substituent" of the "alkoxy group optionally having substituent(s)" include those similar to the "substituent" of the above-mentioned "alkyl group optionally having substituent(s)". The number of the substituents is the same as in the above-mentioned "alkyl group optionally having substituent(s)".

Examples of the "aryl group" include a C_{6-14} aryl group (e.g., a phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-anthryl group etc.) and the like.

Examples of the "aryloxy group" include a C_{6-14} aryloxy group (e.g., a phenyloxy, 1-naphthyloxy, 2-naphthyloxy group etc.) and the like.

Examples of the "acyl group" include a formyl, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, alkylcarbamoyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl group and the like.

Examples of the "alkylcarbonyl group" include a C_{1-6} alkyl-carbonyl group (e.g., an acetyl, propionyl group etc.) and the like.

Examples of the "alkoxycarbonyl group" include a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group (e.g., a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl group etc.) and the like.

Examples of the "alkylcarbamoyl group" include an N-C_{1-6} alkyl-carbamoyl group (e.g., a methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl group etc.), an N,N-di-C_{1-6} alkyl-carbamoyl group (e.g., a N,N-dimethylcarbamoyl, N,N-diethylcarbamoyl group etc.) and the like.

Examples of the "alkylsulfinyl group" include a C_{1-7} alkylsulfinyl group (e.g., a methylsulfinyl, ethylsulfinyl, propylsulfinyl, isopropylsulfinyl group etc.) and the like.

Examples of the "alkylsulfonyl group" include a C_{1-7} alkylsulfonyl group (e.g., a methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl group etc.) and the like.

Examples of the "acyloxy group" include an alkylcarbonyloxy group, an alkoxycarbonyloxy group, a carbamoyloxy group, an alkylcarbamoyloxy group, an alkylsulfinyloxy group, an alkylsulfonyloxy group and the like.

Examples of the "alkylcarbonyloxy group" include a C_{1-6} alkyl-carbonyloxy group (e.g., an acetyloxy, propionyloxy group etc.) and the like.

Examples of the "alkoxycarbonyloxy group" include a C_{1-6} alkoxy-carbonyloxy group (e.g., a methoxycarbonyloxy, ethoxycarbonyloxy, propoxycarbonyloxy, butoxycarbonyloxy group etc.) and the like.

Examples of the "alkylcarbamoyloxy group" include a C_{1-6} alkyl-carbamoyloxy group (e.g., a methylcarbamoyloxy, ethylcarbamoyloxy group etc.) and the like.

Examples of the "alkylsulfinyloxy group" include a C_{1-7} alkylsulfinyloxy group (e.g., methylsulfinyloxy, ethylsulfinyloxy, propylsulfinyloxy, isopropylsulfinyloxy group etc.) and the like.

Examples of the "alkylsulfonyloxy group" include a C_{1-7} alkylsulfonyloxy group (e.g., methylsulfonyloxy, ethylsulfonyloxy, propylsulfonyloxy, isopropylsulfonyloxy

group etc.) and the like.

[0020]

Examples of the "5- to 10-membered heterocyclic group" include a 5- to 10-membered (preferably 5- or 6-membered) heterocyclic group containing, besides carbon atoms, one or more to 4 (e.g., 1 to 3) heteroatoms selected from a nitrogen atom, a sulfur atom and an oxygen atom. Specific examples include a 2- or 3-thienyl group, a 2-, 3- or 4-pyridyl group, a 2- or 3-furyl group, a 1-, 2- or 3-pyrrolyl group, a 2-, 3-, 4-, 5- or 8-quinolyl group, a 1-, 3-, 4- or 5-isoquinolyl group, a 1-, 2- or 3-indolyl group and the like. Of these, a 5- or 6-membered heterocyclic group such as a 1-, 2- or 3-pyrrolyl group is preferable.

Ring A is preferably a benzene ring or a pyridine ring, each of which optionally has 1 or 2 substituents selected from a halogen atom, an optionally halogenated C_{1-4} alkyl group, an optionally halogenated C_{1-4} alkoxy group and 5- or 6-membered heterocyclic group.

[0021]

Examples of the "aralkyl group" of the "aralkyl group optionally having substituent(s)" for R^1 include a C_{7-16} aralkyl group (e.g., a C_{6-10} aryl-C_{1-6} alkyl group such as benzyl, phenethyl etc.) and the like. Examples of the "substituent" of the "aralkyl group optionally having substituent(s)" include those similar to the "substituent" of the above-mentioned "alkyl group optionally having substituent(s)". The number of the substituents is 1 to 4. When the number of the substituents is not less than 2, respective substituents may be the same or different.

Examples of the "acyl group" for R^1 include those similar to the "acyl group" exemplified as the substituent of the above-mentioned ring A.

Examples of the "acyloxy group" for R^1 include those similar to the "acyloxy group" exemplified as the substituent of the above-mentioned ring A.

R^1 is preferably a hydrogen atom.

[0022]

Examples of the "alkyl group optionally having substituent(s)" for R^2, R^3 or R^4 include those similar to the "alkyl group optionally having substituent(s)" exemplified as the substituent of the above-mentioned ring A.

Examples of the "alkoxy group optionally having substituent(s)" for R^2, R^3 or R^4 include those similar to the "alkoxy group optionally having substituent(s)" exemplified as the substituent of the above-mentioned ring A.

Examples of the "amino group optionally having substituent(s)" for R^2, R^3 or R^4 include an amino group, a mono-C_{1-6} alkylamino group (e.g., methylamino, ethylamino etc.), a mono-C_{6-14} arylamino group (e.g., phenylamino, 1-naphthylamino, 2-naphthylamino etc.), a di-C_{1-6} alkylamino group (e.g., dimethylamino, diethylamino etc.), a di-C_{6-14} arylamino group (e.g., diphenylamino etc.) and the like.

[0023]

R^2 is preferably a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group, a C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkoxy group or a di-C_{1-6} alkylamino group. R^2 is more preferably a C_{1-3} alkyl group or a C_{1-3} alkoxy group.

R^3 is preferably a hydrogen atom, a C_{1-6} alkoxy-C_{1-6} alkoxy group or an optionally halogenated C_{1-6} alkoxy group. R^3 is more preferably a C_{1-3} alkoxy group which is halogenated or optionally substituted by a C_{1-3} alkoxy group.

R^4 is preferably a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group. R^4 is more preferably a hydrogen atom or a C_{1-3} alkyl group (it is particularly preferably a hydrogen atom).

[0024]

Specific examples of the compound represented by the formula (I) include
2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole, 2-[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-5-methoxy-1H-benzimidazole, 2-[[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-

pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole sodium salt, 5-difluoromethoxy-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole, 2-[(RS)-[(4-methoxy-3-methylpyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]-5-(1H-pyrrol-1-yl)-1H-benzimidazole and the like.

[0025]

In the present invention, more specifically, benzimidazole compounds such as lansoprazole, omeprazole, S-omeprazole, Pantoprazole, rabeprazole, tenatoprazole, ilaprazole and the like and imidazopyridine compounds are preferably used as the compound represented by the formula (I) which is PPI.

Of these compounds, lansoprazole, i.e., 2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole is particularly preferable.

The aforementioned compound (I) may be a racemate or an optically active form such as R-form, S-form. For example, it may be an optically active form of lansoprazole, i.e. a R-form or S-form of lansoprazole, and the like. It is particularly preferable an optically active form such as (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole and the like.

[0026]

In the present invention, PPI may be a pharmaceutically acceptable salt of the compound represented by the formula (I) or an optically active form thereof. The salt is preferably a pharmaceutically acceptable salt. Examples thereof include salts with inorganic base, salts with organic base, salts with basic amino acid, and the like.

[0027]

Preferable examples of the salt with inorganic base include alkali metal salts such as sodium salt, potassium salt and the like; alkaline earth metal salts such as calcium salt, magnesium salt and the like; ammonium salt and the like.

Preferable examples of the salt with organic base include

salts with alkylamines (trimethylamine, triethylamine etc.), heterocyclic amines (pyridine, picoline etc.), alkanol amines (ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine etc.), dicyclohexylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine and the like.

Preferable examples of the salt with basic amino acid include salts with arginine, lysine, ornithine and the like.

Of these salts, alkali metal salts and alkaline earth metal salts are preferable. Sodium salt is particularly preferable.

[0028]

The compound represented by the formula (I) can be produced according to a method known per se, for example, the method described in JP-A-61-50978, US-B-4,628,098, JP-A-10-195068, WO 98/21201 or the like or a method analogous thereto. In addition, the optically active compound represented by the formula (I) can be produced according to a method such as optical resolution (fractional recrystallization, chiral column method, diastereomer method, a method using microorganism or enzyme, and the like), asymmetric oxidation and the like. For example, R form lansoprazole can also be produced according to the method described in WO 00/78745, WO 01/83473, WO 01/87874 and WO 02/44167 or the like.

[0013]

The aforementioned pharmaceutically active ingredient contained in the solid preparation of the present invention may be of one kind, or two or more kinds (preferably 2 - 3 kinds).

The pharmaceutically active ingredient may be diluted with a diluent and the like generally used in the fields of medicine, food and the like. In addition, the pharmaceutically active ingredient to be used may be treated for masking of a bitter taste.

The total amount of the aforementioned pharmaceutically active ingredient is, for example, about 0.01 - about 50 parts by weight, preferably about 0.05 - about 30 parts by weight,

per 100 parts by weight of the preparation of the present invention.

[0014]

In the present invention, the "fine granules" is as defined in the Japanese Pharmacopoeia, the 15th edition (a powder wherein 10% or less of the total amount of the powder passes a 75 μm sieve). The average particle size of the fine granules (fine granules showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient) in the preparation of the present invention desirably has an average particle size of about 500 μm or below, preferably about 400 μm or below, in order to prevent rough or powdery texture during administration of the preparation of the present invention. For example, it is about 100 - about 500 μm, preferably about 100 - about 400 μm.

Unless otherwise specified, the "average particle size" means a volume median diameter (median diameter: a particle diameter corresponding to 50% of cumulative distribution). Examples include a laser diffraction particle size distribution measuring method, specifically, a method using a laser diffraction particle size distribution analyzer HEROS RODOS (manufactured by Sympatec, Germany).

In the present invention, "controlled release of a pharmaceutically active ingredient" means control of a release rate of a pharmaceutically active ingredient such that not more than 80% of the pharmaceutically active ingredient contained in the preparation is released within 1 hour and not less than 80% of the pharmaceutically active ingredient contained in the preparation is released in 2 to 6 hours, in a dissolution test according to the Japanese Pharmacopoeia Dissolution Test Method 2 and using 50 mM phosphate buffer (pH 7.0) free of a surfactant as a test solution.

[0015]

One embodiment of the "fine granules" in the preparation of the present invention is fine granules showing controlled

release of a pharmaceutically active ingredient (hereinafter sometimes to be referred to as controlled release fine granules), which has a coating layer comprising a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100 - about 700%. Hence, the controlled release fine granules of the present invention are (1) fine granules obtained by coating the enteric fine granules comprising the pharmaceutically active ingredient with the aforementioned polymer or (2) fine granules obtained by coating cardinal remedy fine granules comprising a pharmaceutically active ingredient with an enteric polymer comprising the aforementioned polymer.

When the "fine granules" are obtained by coating the enteric fine granules comprising the pharmaceutically active ingredient with the aforementioned polymer, a coating layer comprising a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100 - about 700% is preferably the outermost layer of the fine granules. The amount of the aforementioned polymer to be coated is about 5 - about 30 wt%, preferably about 5 - about 25 wt%, more preferably about 5 - about 20 wt%, relative to the enteric fine granules comprising the pharmaceutically active ingredient.

One embodiment of the enteric fine granules comprising the pharmaceutically active ingredient comprises a "pharmaceutically active ingredient layer" on the "core", upon which an "intermediate layer", and further an "enteric film layer" thereon. The "core" and "intermediate layer" are mentioned below.

In the present invention, the "core granule" means, for example, a "core" and layers such as a "pharmaceutically active ingredient layer", an "intermediate layer" and the like covering the core, and refers to the granules before applying a controlled release film.

[0016]

The enteric fine granules in the present invention are

preferably pH-dependent controlled release fine granules that release a pharmaceutically active ingredient in a pH-dependent manner. The pH-dependent controlled release fine granules are, for example, those obtained by coating core granules comprising the pharmaceutically active ingredient with fine granules coated with a controlled release film (enteric coating layer, diffusion control coating layer or a combination of these and the like), or fine granules comprising a pharmaceutically active ingredient dispersed in a controlled release matrix and the like. The release of a pharmaceutically active ingredient is controlled by coating fine granules comprising the pharmaceutically active ingredient with a film capable of controlling release of the pharmaceutically active ingredient, or dispersing the pharmaceutically active ingredient in a controlled release matrix.

[0017]

The pH-dependent manner means dissolution/elution in an environment with a pH of a given level or higher. With general enteric coating, the enteric fine granules are dissolved/eluted and release pharmaceutically active ingredients starts at a pH of about 5.5. In the present invention, elution preferably starts at a higher pH (preferably not less than pH 6.0 and not more than 7.5, more preferably not less than pH 6.5 and less than 7.2) and release of the pharmaceutically active ingredient in the stomach is preferably well controlled. That is, examples of the controlled release film in the present invention include a general enteric film that dissolves at about pH 5.5, as well as films having a more superior release delaying function or a release-sustaining function of a pharmaceutically active ingredient such as a film that dissolves at a higher pH region and a pH-dependent manner, or a diffusion control coating layer wherein the film itself is not dissolved but a pharmaceutically active ingredient is released through the

film itself or fine pores formed in the film and the like.

The film in the controlled release film includes not only a film-like coating layer but also a coating layer having a greater thickness, and further, not only a coating layer that completely covers core granules or layers inside, but also a coating layer that covers most of the core granules or layers inside, though partially not covering them. The coating layer that covers most of the core granules or layers inside covers at least 80% or more of the core granules or surface of the layers inside, preferably the entirety thereof.

In the present invention, the polymer to be comprised in the enteric film preferably shows release control property. Examples thereof include hypromellose phthalate, cellulose acetate phthalate, carboxymethyl ethyl cellulose, methyl methacrylate - methacrylate copolymer, methacrylate - ethyl acrylate copolymer, methacrylate - methyl acrylate - methyl methacrylate copolymer, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, polyvinyl acetate phthalate and shellac and the like. Specific examples of commercially available products include polymers such as hypromellose phthalate (HP-55, HP-50, manufactured by Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), cellulose acetate phthalate, carboxymethyl ethyl cellulose (CMEC, manufactured by Freund Corporation), methyl methacrylate - methacrylate copolymer (Eudragit L100 (methacrylate copolymer L) or Eudragit S100 (methacrylate copolymer S), manufactured by Evonik Roehm), methacrylate - ethyl acrylate copolymer (Eudragit L100-55 (dried methacrylate copolymer LD) or Eudragit L30D-55 (methacrylate copolymer LD), manufactured by Evonik Roehm), methacrylate - methyl acrylate - methyl methacrylate copolymer (Eudragit FS30D, manufactured by Evonik Roehm), hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS manufactured by Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), polyvinyl acetate phthalate, shellac and the like, preferably methyl methacrylate - methacrylate copolymer, methacrylate - ethyl acrylate copolymer, methacrylate - methyl acrylate -

methyl methacrylate copolymer and the like. These polymer substances may be used in a mixture of two or more kinds (preferably 2 - 3 kinds).

Preferable embodiment of use in a mixture include a mixed polymer of a methacrylate - methyl acrylate - methyl methacrylate copolymer and a methacrylate ethyl acrylate copolymer.

A preferable mixing ratio of the methacrylate - methyl acrylate - methyl methacrylate copolymer and methacrylate ethyl acrylate copolymer is 50 - 100:50 - 0, preferably 85 - 100:15 - 0, in a weight ratio.

[0018]

In a particularly preferable embodiment of the fine granules showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient, the core granule comprising at least one pharmaceutically active ingredient is coated with a controlled release film.

Such core granule is obtained by coating an inactive carrier as a core with a pharmaceutically active ingredient, or by granulation using a pharmaceutically active ingredient and excipient generally used for preparation making. For example, it can be produced by the method described in JP-A-63-301816.

The average particle size of the "core" may be about 40 to about 350 μm, preferably about 50 to about 250 μm, more preferably 100 to 250 μm, particularly preferably about 100 to about 200 μm. The cores having the above-described average particle size include particles all of which pass through a No. 48 (300 μm) sieve, about 5 w/w% or less of the entirety of which remains on a No. 60 (250 m) sieve, and about 10 w/w% or less of the entirety of which passes through a No. 270 (53 μm) sieve. The specific volume of the "core" is 5 ml/g or less, preferably 4 ml/g or less, more preferably 3 ml/g or less.

Examples of the inactive carrier to be used as the "core" include (1) a spherical granule of crystalline cellulose and

lactose, (2) a spherical granule having a size of 75 to 300 μm of crystalline cellulose (manufactured by Asahi Kasei Corporation, CELPHERE), (3) a granule having a size of 50 to 250 μm produced from lactose (9 parts) and α-starch (1 part) by stirring granulation, (4) a micro particle having a size of 250 μm or smaller obtained by classification of microcrystalline cellulose spherical granules described in JP-A 61-213201 , (5) a processed product of wax which is formed into a sphere by spray chilling or melt granulation, (6) a processed product such as a gelatin bead comprising an oil ingredient, (7) calcium silicate, (8) starch, (9) a porous particle such as chitin, cellulose, chitosan or the like, (10) a bulk powder of granulated sugar, crystalline lactose, crystalline cellulose, sodium chloride or the like, and a processed preparation thereof. Further, these cores may be produced by a per se known grinding method or granulation method, and then sieved to prepare particles having the desired particle diameter.

Examples of the "spherical granule of crystalline cellulose and lactose" include (i) a spherical granule having a size of 100 to 200 μm produced from crystalline cellulose (3 parts) and lactose (7 parts) (e.g., Nonpareil 105 (70-140) (particle diameter: 100 to 200 μm), manufactured by Freund Corporation), (ii) a spherical granule having a size of 150 to 250 μm produced from crystalline cellulose (3 parts) and lactose (7 parts) (e.g., Nonpareil NP-7:3, manufactured by Freund Corporation), (iii) a spherical granule having a size of 100 to 200 μm produced from crystalline cellulose (4.5 parts) and lactose (5.5 parts) (e.g., Nonpareil 105T (70-140) (particle diameter: 100 to 200 μm), manufactured by Freund Corporation), (iv) a spherical granule having a size of 150 to 250 μm produced from crystalline cellulose (5 parts) and lactose (5 parts) (e.g., Nonpareil NP-5:5, manufactured by Freund Corporation) and the like.

In order to produce a preparation retaining a suitable

strength and having excellent solubility, the "core" is preferably a spherical granule of crystalline cellulose and lactose, and more preferably a spherical granule of crystalline cellulose and lactose which contains 50% by weight or more of lactose. A spherical granule comprising about 20 - about 50 wt%, preferably about 40 - about 50 wt%, of crystalline cellulose and about 50 - about 80 wt%, preferably about 50 - about 60 wt%, of lactose is also preferable.

Examples of the "spherical crystalline cellulose" include CELPHERE CP-203 (particle size 150 - 300 μm), CP-102 (particle size 106 - 212 μm), SCP-100 (particle size 75 - 212 μm) (each manufactured by Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.) and the like.

As the core to be used in the present invention, spherical crystalline cellulose or a spherical granulation product of crystalline cellulose and lactose is preferable, and a 100 - 200 μm spherical granulation product of 100 - 250 μm of spherical crystalline cellulose or crystalline cellulose (4.5 parts) and lactose (5.5 parts) is more preferable.

When core granules are obtained by coating a pharmaceutically active ingredient on the core of an inactive carrier, as in the below-mentioned (1) fine granules having an enteric coating layer on core granules, and (2) fine granules having a diffusion control coating layer on core granules, or fine granules having an enteric coating layer and a diffusion control coating layer in combination on core granules and the like, for example, core granules can be prepared by wet granulation using a rotary fluidized bed granulator (SPIR-A-FLOW (manufactured by Freund Corporation), MP-10 TOKU-2 type (manufactured by POWREX Corporation), a centrifugation rolling granulator (CF-mini, CF-360, manufactured by Freund Corporation) or a rotary fluidized bed granulator (MP-10, manufactured by POWREX Corporation) and the like. Alternatively, a pharmaceutically active ingredient may be sprayed for coating on while adding a spray solution comprising a binder and the like on the core of an inactive

carrier, and the like. While the production apparatus is not limited, for example, a centrifugation rolling granulator and the like are preferably used for production by the latter coating. The coating using the aforementioned two kinds of apparatuses may be combined to apply a pharmaceutically active ingredient in two steps. When the core of an inactive carrier is not used, core granules are obtained by the use of an excipient such as lactose, sucrose, mannitol, cornstarch, crystalline cellulose and the like and a pharmaceutically active ingredient, a binder such as hypromellose (HPMC), hydroxypropyl cellulose, methylcellulose, polyvinyl alcohol, macrogol, pluronic F68, gum arabic, gelatin, starch and the like, and adding, where necessary, a disintegrant such as carboxymethylcellulose sodium, calcium carboxymethylcellulose, croscarboxymethylcellulose sodium (Ac-Di-Sol, manufactured by FMC International), polyvinylpyrrolidone, low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC) and the like in a stirring granulator, a wet extrusion-granulator, a fluid bed granulator and the like. The aforementioned coating method can also be utilized for coating of particles other than core granules.

[0019]

In the present invention, a basic inorganic salt is preferably added to granules, specifically, core granules comprising a pharmaceutically active ingredient, so as to stabilize the pharmaceutically active ingredient (particularly, a pharmaceutically active ingredient unstable to acid) in a preparation. The basic inorganic salt is preferably contacted with a pharmaceutically active ingredient, and preferably uniformly mixed with a pharmaceutically active ingredient.

Examples of the "basic inorganic salt" include basic inorganic salts of sodium, potassium, magnesium and/or calcium (e.g., sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate, heavy magnesium carbonate, magnesium carbonate, magnesium oxide, magnesium hydroxide and the like).

The amount of the basic inorganic salt to be used is appropriately determined according to the kind of the basic inorganic salt, and, for example, about 0.3 - about 200 wt%, preferably about 1 - about 100 wt%, more preferably about 10 - about 50 wt%, most preferably about 20 - about 40 wt%, of the pharmaceutically active ingredient.

[0020]

Core granules (granulates comprising a pharmaceutically active ingredient) may be coated with a polymer substance to form an intermediate coating layer before applying the below-mentioned controlled release film. Such granules may be used as core granules. For example, when the pharmaceutically active ingredient is unstable to acid such as PPI and the like, an intermediate coating layer may be formed to shut off a direct contact between the core granules and the controlled release film, which is preferable for improving the stability of the pharmaceutically active ingredient. Such an intermediate coating layer may be formed with a plurality of layers. The content of a polymer substance in the controlled release film is about 30 - about 100 wt%, preferably about 35 - about 90 wt%, more preferably about 40 - about 80 wt%, of the granules coated with an intermediate coating layer. The content of a polymer substance in the controlled release film is preferably about 50 - about 100 wt% of the particles coated with an intermediate coating layer.

Examples of the coating substance for an intermediate coating layer include a polymer substance such as L-HPC, hydroxypropyl cellulose, HPMC (e.g., TC-5 etc.), polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol, methylcellulose, hydroxyethylmethylcellulose and the like, sucrose [purified sucrose (pulverized (powder sugar), non-pulverized) etc.], starch sugar such as cornstarch and the like, which are appropriately added with saccharides such as lactose, honey and sugar alcohol (D-mannitol, erythritol and the like) and the like, and the like. Preferred are L-HPC, HPMC, D-mannitol,

and a mixture of these. The intermediate coating layer may appropriately contain, besides these, an excipient (e.g., masking agent (titanium oxide etc.), an antistatic agent (titanium oxide, talc etc.)) added, where necessary, for the production of a preparation.

The amount of the intermediate coating layer to be applied is generally about 0.02 part by weight - about 1.5 parts by weight, preferably about 0.05 - about 1 part by weight, per 1 part by weight of the "granules comprising a pharmaceutically active ingredient".

The coating can be performed by a conventional method. For example, in a preferable method, the aforementioned intermediate coating layer component is diluted with purified water and the like, and sprayed as a liquid. In this case, a binder such as hydroxypropyl cellulose and the like is preferably sprayed concurrently.

[0021]

The fine granules showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient and comprised in the preparation of the present invention are desirably fine granules having an enteric coating layer and/or a diffusion control coating layer on the aforementioned core granules, or fine granules wherein a pharmaceutically active ingredient is dispersed in a controlled release matrix.

In the controlled release film of the present invention, an enteric coating layer or a diffusion control coating layer may be applied. Moreover, the controlled release film of the present invention may comprise an enteric coating layer and a diffusion control coating layer in combination.

(1) Fine granules having enteric coating layer on core granules

In an embodiment of such fine granules, controlled release film is formed on the aforementioned core granule, and the film is preferably fine granules having an enteric coating layer. The enteric coating layer in the present invention

comprises a coating substance (a polymer substance) which dissolves/elutes in a pH-dependent manner to control release of a pharmaceutically active ingredient, and the substance forms an enteric coating layer. The "pH-dependent manner" means dissolution/elution in an environment with a pH of a given level or higher to release a pharmaceutically active ingredient, as mentioned above.

The enteric coating layer comprises a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100 - about 700%.

Moreover, two or more kinds (preferably 2 - 3 kinds) of polymers as coating substances for the aforementioned enteric coating layer may be sequentially coated to form a multi-layer. To form two or more kinds of film that dissolve in different pH ranges, for example, a polymer that dissolves at not less than pH 6.0 and a polymer that dissolves at not less than pH 7.0 may be used in combination. For example, a polymer that dissolves at not less than pH 6.0 and a polymer that dissolves at not less than pH 7.0 may be used in combination at a ratio of 1:0.5 - 1:5.

Furthermore, the enteric coating layer in the present invention may contain, where necessary, plasticizer such as polyethylene glycol, dibutyl sebacate, diethyl phthalate, triacetine, triethyl citrate and the like, stabilizer, and the like. For example, when the plasticizer is triethyl citrate and the amount of triethyl citrate is increased, the amount of the enteric coating layer decreases, whereby the fine granules are downsized, thus realizing downsizing of the whole preparation. The amount of the coating substance used for release control is about 20 - about 100 wt%, preferably about 30 - about 90 wt%, more preferably about 40 - about 80 wt%, relative to the fine granules with a controlled release film layer. The elution of the pharmaceutically active ingredient from the thus-obtained fine granules showing controlled release of the pharmaceutically active ingredient is desirably

not more than 10% in 2 hr as expressed by the dissolution ratio of a pH 1.2 solution, and not more than 5% in 1 hr and not less than 60% in 8 hr as expressed by the dissolution ratio of a pH 6.8 solution.

The thus-obtained fine granules having a controlled release film may be coated with a substance that becomes viscous on contact with water, such as polyethylene oxide (PEO, for example, Polyox WSR303 (molecular weight 7000000), Polyox WSR Coagulant (molecular weight 5000000), Polyox WSR 301 (molecular weight 4000000), Polyox WSR N-60K (molecular weight 2000000), Polyox WSR 205 (molecular weight 600000); manufactured by Dow Chemical), hypromellose (HPMC, Metlose 90SH10000, Metlose 90SH50000, Metlose 90SH30000, manufactured by Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboxymethyl cellulose (CMC-Na, Sanlose F-1000MC), hydroxypropyl cellulose (HPC, for example, HPC-H, manufactured by Nippon Soda Co., Ltd.), hydroxyethyl cellulose (HEC), carboxyvinyl polymer (Hibiswako (R)103, 104, 105, manufactured by Wako Pure Chemical Industries, Ltd.; carbopol943, manufactured by Goodrich), chitosan, sodium alginate, pectin and the like.

[0022]

(2) Fine granules having diffusion control coating layer on core granules

The fine granules showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient are fine granules having a controlled release film on the core granules comprising the pharmaceutically active ingredient. As the film, fine granules having a diffusion control coating layer can be mentioned. The diffusion control coating layer in the present invention is a layer that controls release of a pharmaceutically active ingredient by diffusion. Such a diffusion control coating layer contains a diffusion control film-forming polymer. Examples of the diffusion control film-forming polymer include ethyl acrylate - methyl methacrylate - methacrylate trimethylammoniumethyl chloride copolymer (Eudragit RS

(aminoalkylmethacrylate copolymer RS) and Eudragit RL (aminoalkylmethacrylate copolymer RL), manufactured by Evonik Roehm), methyl methacrylate - ethyl acrylate copolymer (Eudragit NE30D, manufactured by Evonik Roehm), ethylcellulose and the like. Preferably, ethyl acrylate - methyl methacrylate - methacrylate triethylammoniumethyl chloride copolymer and methyl methacrylate - ethyl acrylate copolymer can be mentioned. These diffusion control film-forming polymers can also be used as a mixture of one or more kinds thereof.

Two or more kinds of diffusion control film-forming polymers in the diffusion control coating layer may be a mixture at a suitable ratio, and can also be used as a mixture with hydrophilic pore-forming substance HPMC, HPC, carboxyvinyl polymer, polyethylene glycol 6000, lactose, mannitol, organic acid and the like at a given ratio.

The controlled release film in the present invention may be a film comprising an enteric coating layer and a diffusion control coating layer in combination. The fine granules showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient may be coated with a controlled release film comprising the aforementioned diffusion control coating layer and the enteric coating layer of the aforementioned (1) in combination. Examples thereof include (i) a form wherein core granules comprising the pharmaceutically active ingredient are coated with an enteric coating layer, and then a diffusion control coating layer, (ii) a form wherein core granules comprising the pharmaceutically active ingredient are coated with a diffusion control coating layer, and then an enteric coating layer, and (iii) a form wherein core granules comprising the pharmaceutically active ingredient are coated with a mixture of a coating substance to control release of a pharmaceutically active ingredient in a pH-dependent manner, which forms the aforementioned enteric coating layer, and the aforementioned diffusion control film-forming polymer to form a diffusion control coating layer and the like.

The coating layers of the aforementioned (i) and (ii) may be form a multi-layer as necessary. The coating substance to control release of a pharmaceutically active ingredient in a pH-dependent manner, and the diffusion control film-forming polymer of the aforementioned (iii) may be uniformly mixed or partly nonuniform. The mixing ratio of the mixture of a coating substance to control release of a pharmaceutically active ingredient in a pH-dependent manner and the diffusion control film-forming polymer is 1:10 - 10:1, more preferably 1:5 - 10:1, still more preferably 1:1 - 9:1.

[0023]

To provide fine granules controlled to release a pharmaceutically active ingredient after a given lag time, a swellable substance such as disintegrant and the like may be coated before coating the aforementioned diffusion control coating layer so as to form a disintegrant layer between the core granules and the controlled release film. For example, a swellable substance such as croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol, manufactured by FMC International), carmellose calcium (ECG505, manufactured by Gotoku Yakuhin), crospovidone (ISP Inc), low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC, manufactured by Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) and the like may be primarily applied onto the core granules comprising a pharmaceutically active ingredient, and ethyl acrylate - methyl methacrylate - methacrylate trimethylammoniumethyl chloride copolymer (Eudragit RS or Eudragit RL, manufactured by Evonik Roehm), methyl methacrylate - ethyl acrylate copolymer (Eudragit NE30D, manufactured by Evonik Roehm), ethylcellulose and the like alone or in a mixture, or a diffusion control film obtained by mixing with a hydrophilic pore-forming substance HPMC, HPC, carboxyvinyl polymer, polyethylene glycol 6000, lactose, mannitol, organic acid and the like at a given ratio is preferably coated secondarily.

Such coating substance for secondary coating may be an enteric polymer that releases a pharmaceutically active

ingredient in a pH-dependent manner such as hypromellose phthalate (HP-55, HP-50, manufactured by Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), cellulose acetate phthalate, carboxymethyl ethyl cellulose (CMEC, manufactured by Freund Corporation), methyl methacrylate - methacrylate copolymer (Eudragit L100 (methacrylate copolymer L) or Eudragit S100 (methacrylate copolymer S), manufactured by Evonik Roehm), methacrylate - ethyl acrylate copolymer (Eudragit L100-55 (dried methacrylate copolymer LD) or Eudragit L30D-55 (methacrylate copolymer LD), manufactured by Evonik Roehm), methacrylate - methyl acrylate - methyl methacrylate copolymer (Eudragit FS30D, manufactured by Evonik Roehm), hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS manufactured by Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), polyvinyl acetate phthalate, shellac and the like.

The amount of the coating substance used for release control by diffusion control is desirably about 1 - about 200%, preferably about 2 - about 100%, more preferably about 5 - about 60%, relative to the core granules.

[0024]

The coating may contain, where necessary, a plasticizer such as polyethylene glycol, dibutyl sebacate, diethyl phthalate, triacetine, triethyl citrate and the like, a stabilizer and the like. The thus-obtained fine granules showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient may be coated with a substance that becomes viscous on contact with water, such as polyethylene oxide (PEO, for example, Polyox WSR303 (molecular weight 7000000), Polyox WSR Coagulant (molecular weight 5000000), Polyox WSR 301 (molecular weight 4000000), Polyox WSR N-60K (molecular weight 2000000), Polyox WSR 205 (molecular weight 600000); manufactured by Dow Chemical), hypromellose (HPMC, Metlose 90SH10000, Metlose 90SH50000, Metlose 90SH30000, manufactured by Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboxymethyl cellulose (CMC-Na, Sanlose F-1000MC), hydroxypropyl cellulose (HPC, for example, HPC-H, manufactured by Nippon Soda Co., Ltd.),

hydroxyethyl cellulose (HEC), carboxyvinyl polymer (Hibiswako (R)103, 104, 105, manufactured by Wako Pure Chemical Industries, Ltd.; carbopol943, manufactured by Goodrich), chitosan, sodium alginate, pectin and the like, and the resulting fine granules may be used as controlled release fine granules.

[0025]

When the aforementioned (1) fine granules having enteric coating layer on core granules and (2) fine granules having a diffusion control coating layer on the core granules are fine granules having two or more kinds of controlled release films with different release conditions of the pharmaceutically active ingredient, a layer comprising a pharmaceutically active ingredient may be formed between the controlled release films. An embodiment of the multi-layer structure comprising a pharmaceutically active ingredient between the controlled release films includes fine granules obtained by coating fine granules showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient due to the controlled release film with a pharmaceutically active ingredient and then with the aforementioned controlled release film.

[0026]

(3) Fine granules with pharmaceutically active ingredient dispersed in release control matrix

Another form of the fine granules showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient includes fine granules with a pharmaceutically active ingredient dispersed in a release control matrix. Such controlled release fine granules can be produced by uniformly dispersing a pharmaceutically active ingredient in wax such as hydrogenated castor oil, hydrogenated rapeseed oil, stearic acid, stearyl alcohol and the like, or a hydrophobicity carrier such as polyglycerin fatty acid ester and the like. The release control matrix is a composition wherein a pharmaceutically active ingredient is uniformly dispersed in a carrier and,

where necessary, an excipient such as lactose, mannitol, cornstarch, crystalline cellulose and the like, generally used for formulation of preparations, may be dispersed together with the pharmaceutically active ingredient. Furthermore, a powder that produces viscose gel upon contact with water, such as polyoxyethyleneoxide, crosslinking type acrylic acid polymer (Hibiswako (R)103, 104, 105, carbopol), HPMC, HPC, chitosan and the like may be dispersed in the release control matrix together with a pharmaceutically active ingredient and an excipient.

For preparation, a method known per se such as spray drying, spray chilling, melt granulation and the like can be employed.

The thus-obtained fine granules showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient may be coated with a substance that becomes viscous upon contact with water, such as polyethylene oxide (PEO, for example, Polyox WSR303 (molecular weight 7000000), Polyox WSR Coagulant (molecular weight 5000000), Polyox WSR 301 (molecular weight 4000000), Polyox WSR N-60K (molecular weight 2000000), Polyox WSR 205 (molecular weight 600000); manufactured by Dow Chemical), hypromellose (HPMC, Metlose 90SH10000, Metlose 90SH50000, Metlose 90SH30000, manufactured by Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboxymethyl cellulose (CMC-Na, Sanlose F-1000MC), hydroxypropyl cellulose (HPC, for example, HPC-H, manufactured by Nippon Soda Co., Ltd.), hydroxyethyl cellulose (HEC), carboxyvinyl polymer (Hibiswako (R)103, 104, 105, manufactured by Wako Pure Chemical Industries, Ltd.; carbopol943, manufactured by Goodrich), chitosan, sodium alginate, pectin and the like and the obtained fine granules may be used as controlled release fine granules.

The controlled release fine granules may have the aforementioned various release control films, a release control matrix and the like in combination.

[0027]

By forming an overcoat with a coating layer comprising a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100% - about 700% after obtaining the aforementioned enteric fine granules, "fine granules" showing suppressed breakage during tabletting can be obtained.

Preferably, the coating layer comprising the polymer is the outermost layer.

[0028]

On the other hand, when the aforementioned "(1) fine granules having enteric coating layer on core granules" wherein the enteric coating layer comprises a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100 - about 700% are used, "fine granules" showing suppressed breakage during tabletting can be obtained even without formation of an overcoat with a coating layer comprising a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100 - about 700% after obtaining the enteric fine granules.

For example, when the aforementioned polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100 - about 700% is used alone, a mixture of the polymer and other enteric polymer may be used.

Examples of other enteric polymer include aqueous enteric polymer bases such as hypromellose phthalate, cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, methacrylate copolymer [for example, Eudragit L30D-55 (trade name; manufactured by Evonik Roehm), Kollicoat MAE30DP (trade name; manufactured by BASF), POLYQUID PA30 (trade name; manufactured by Sanyo Chemical Industry) and the like], carboxymethyl ethyl cellulose, shellac and the like, and the like. Particularly, a methacrylate copolymer is preferable.

A preferable embodiment to achieve the effect of the present invention with enteric fine granules without the polymer overcoat is the use of a polymer affording a casting

film having an elongation at break of about 100 - about 700% in the enteric coating layer in a proportion of 1 - 100 wt%, preferably 5 - 80 wt%, relative to the core granules comprising a pharmaceutically active ingredient.

A preferable embodiment of a mixture with other enteric polymers is a mixed polymer of a methacrylate - methyl acrylate - methyl methacrylate copolymer and a methacrylate - ethyl acrylate copolymer.

A preferable mixing ratio of the methacrylate - methyl acrylate - methyl methacrylate copolymer and the methacrylate -ethyl acrylate copolymer is 50 - 100:50 - 0, preferably 85 - 100:15 - 0, in a weight ratio.

The enteric coating layer may contain a plasticizer. As the plasticizer, triethyl citrate, polyethylene glycol, diethyl phthalate, triacetine, glycerol, glycerol fatty acid ester, sesame oil, castor oil and the like can be mentioned, with preference given to triethyl citrate.

The content of the plasticizer in the enteric film layer is about 1 - about 20 wt%, preferably about 3 - about 15 wt%, more preferably about 5 - about 12 wt%, of the weight of the polymer solid content.

[0029]

The enteric fine granules may further form a coating layer comprising a water-soluble sugar alcohol (mannitol and the like), irrespective of with or without an overcoat with a coating layer comprising a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100 - about 700%. When such water-soluble sugar alcohol is added, (I) since mannitol is used as a preparation additive other than fine granules, affinity with fine granules can be enhanced, and (II) coagulation of fine granules can be prevented.

[0030]

In an attempt to achieve a faster rise of blood concentration after dosing, earlier efficacy expression, sustained therapeutically effective concentration for a long

time, reduced administration frequency, an effective treatment with a small dose, and reduction of side effects caused by the rise of the blood concentration, the orally-disintegrating solid preparation of the present invention may contain two or more kinds (preferably 2 - 3 kinds) of fine granules with different release rates of the pharmaceutically active ingredient.

[0031]

The size of the fine granules in the present invention is about 500 μm or below, preferably about 400 μm or below (e.g., about 100 μm - about 500 μm, preferably about 100 μm - about 400 μm). Using two or more kinds of fine granules with different release rates, a preparation controlling release of a pharmaceutically active ingredient from fine granules continuously or in a pulse-like manner can also be designed. The fine granules with different release rates of a pharmaceutically active ingredient may contain the same pharmaceutically active ingredient, or a combination agent comprising other pharmaceutically active ingredient may be produced.

[0032]

That is, the present invention provide an orally-disintegrating solid preparation comprising a combination of (1) fine granules showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient, which have a coating layer comprising a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100 - about 700% and (2) fine granules with different release rate of a pharmaceutically active ingredient from that of the fine granules of (1).

[0033]

For example, the preparation of the present invention is, for example, an orally-disintegrating solid preparation comprising (1) fine granules A showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient, which have a coating layer comprising a polymer affording a casting film having an

elongation at break of about 100 - about 700% and (2) fine granules B with different release rate of a pharmaceutically active ingredient from that of the fine granules of (1). While this preparation is explained in detail as one embodiment, the preparation is not limited thereto.

The fine granules A are fine granules showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient and having a coating layer comprising a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100 - about 700%, as mentioned above. Preferably, the aforementioned coating layer is the outermost layer of fine granules A. When desired, a coating layer comprising a water-soluble sugar alcohol (mannitol and the like) can also be formed.

[0034]

One embodiment of fine granules B in the aforementioned preparation of the present invention is shown in the following.

The average particle size of the fine granules B in the present invention is about 500 μm or below, preferably about 400 μm or below (e.g., about 100 μm - about 500 μm, preferably about 100 μm - about 400 μm), in order to prevent rough or powdery texture during administration of the orally-disintegrating solid preparation of the present invention.

[0035]

The pharmaceutically active ingredient in fine granules B is contained, for example, in a proportion of 1 - 50 parts by weight, preferably 2 - 20 parts by weight, per the weight of 100 parts by weight of the fine granules B.

The pharmaceutically active ingredient in fine granules A and fine granules B in the preparation of the present invention may be the same. In this case, the weight ratio of the pharmaceutically active ingredient is 1:10 - 10:1.

[0036]

When the pharmaceutically active ingredient is unstable to acid, such as PPI and the like, a basic inorganic salt is preferably added to stabilize the pharmaceutically active

ingredient in the preparation. Examples of the basic inorganic salt include those similar to fine granules A.

The amount of the basic inorganic salt to be used is appropriately determined according to the kind of the basic inorganic salt, and is, for example, 0.3 - 200 wt%, preferably 1 - 100 wt%, more preferably 10 - 50 wt%, most preferably 20 - 40 wt%, relative to the pharmaceutically active ingredient.

[0037]

The fine granules B may comprise a core with or without a pharmaceutically active ingredient. The core is similar to the inactive carrier that fine granules A may contain.

The core is coated with a pharmaceutically active ingredient and the like, and may be coated by a method known per se for the purpose of masking of taste and odor, enteric property or sustained release. Examples of the coating agent here include an aqueous enteric polymer base, such as hypromellose phthalate, cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, methacrylate copolymer [for example, Eudragit L30D-55 (trade name; manufactured by Evonik Roehm), Kollicoat MAE30DP (trade name; manufactured by BASF), POLYQUID PA30 (trade name; manufactured by Sanyo Chemical Industry) and the like], methacrylic methyl acrylate - methyl methacrylate copolymer (e.g., Eudragit FS30D and the like), carboxymethyl ethyl cellulose, shellac and the like; sustained-release substance such as methacrylate copolymer [for example, Eudragit NE30D (trade name), Eudragit RL30D (trade name), Eudragit RS30D (trade name) and the like] and the like; water-soluble polymer; plasticizers such as triethyl citrate, polyethylene glycol, acetylation monoglyceride, triacetine, castor oil and the like, and the like.

These can also be used as a mixture of one or more kinds thereof.

Specific examples of fine granules B in the present invention include a form wherein an enteric coating layer is

formed on the core granules comprising the pharmaceutically active ingredient. The enteric coating layer in fine granules B in the present invention contains one or more kinds of aqueous enteric polymer bases selected from hypromellose phthalate, cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, methacrylate copolymer, methacrylate - methyl acrylate - methyl methacrylate copolymer, carboxymethyl ethyl cellulose and shellac.

As the enteric coating layer in fine granules B, a mixed polymer of a methacrylate - ethyl acrylate copolymer (e.g., Eudragit L30D-55) and a methacrylate - methyl acrylate - methyl methacrylate copolymer (e.g., Eudragit FS30D) is preferable. A preferable mixing ratio of the methacrylate - methyl acrylate - methyl methacrylate copolymer and the methacrylate - methyl acrylate copolymer is 0 - 85:100 - 15, preferably 70 - 85:30 - 15, in a weight ratio.

The fine granules B are preferably pH-dependent controlled release fine granules comprising a pharmaceutically active ingredient coated with a controlled release film comprising a polymer substance that dissolves at not less than pH 6.0 and not more than pH 7.5. The controlled release film is generally formed on the core granules via an intermediate coating layer, and the content of the polymer substance in the controlled release film is about 10 - about 70 wt%, preferably about 15 - about 65 wt%, more preferably about 20 - about 60 wt%, relative to fine granules coated with the intermediate coating layer. By controlling the polymer substance content, the releaseability of the pharmaceutically active ingredient of such fine granules B can be controlled and, as a result, can be more rapidly released than fine granules A.

The enteric coating layer of fine granules B can contain a polymer substance that dissolves generally at not less than pH 5.0 and not more than pH 6.0. As a result, fine granule B is more rapidly released than fine granules A.

The enteric coating layer is preferably formed using an

aqueous enteric polymer base and a sustained-release substrate and, where necessary, a plasticizer and the like in combination.

Preferred as an aqueous enteric polymer base are methacrylate - methyl acrylate - methyl methacrylate copolymer, methacrylate - ethyl acrylate copolymer, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate and carboxymethyl ethyl cellulose.

The enteric coating layer of fine granules B in the present invention may contain a sustained-release substrate. The sustained-release substrate is preferably a methyl methacrylate - ethyl acrylate copolymer or ethylcellulose.

The amount of the aforementioned sustained-release substrate to be used is about 5 - about 30 parts by weight, preferably about 5 - about 15 parts by weight, per 100 parts by weight of the aqueous enteric polymer base.

[0038]

The fine granules B can also be produced by a known granulation method, as in the case of fine granules A.

The "granulation method" includes, for example, rotary granulation method (e.g., centrifugal rolling granulation, etc.), fluidized-bed granulation (e.g., rotary fluidized bed granulation, fluidized granulation, etc.), stirring granulation and the like. Among others, preferred is fluidized-bed granulation method, more preferred is rotary fluidized-bed granulation method.

Concrete example of the "rotary granulation method" includes a method using "CF apparatus" manufactured by Freund Corporation and the like. Concrete examples of the "rotary fluidized-bed granulation method" include methods using "SPIR-A-FLOW", "multi plex" manufactured by Powrex Corporation, "New-Marumerizer" manufactured by Fuji Paudal Co., Ltd., and the like. The method for spraying the mixture can be suitably selected in accordance with the kind of granulator, and may be, for example, any one of a top spray method, a bottom spray

method, a tangential spray method, and the like. Among others, a tangential spray method is preferred.

[0039]

More specifically, for example, using the production method (coating method) described in JP-A-5-092918, and by a method of coating a core comprising crystalline cellulose and lactose with a pharmaceutically active ingredient (e.g., a pharmaceutically active ingredient unstable to acid) and, where necessary, a basic inorganic salt, a binder, a lubricant, an excipient, a water-soluble polymer and the like, core granules comprising the pharmaceutically active ingredient are obtained.

As the basic inorganic salt, binder, lubricant and excipient, those mentioned above and the like are used.

[0040]

While the core may contain a pharmaceutically active ingredient, since a coating layer comprising a pharmaceutically active ingredient can control releaseability of the pharmaceutically active ingredient, the core may not contain a pharmaceutically active ingredient.

The core is preferably as uniformly spherical as possible so as to minimize variation of coating amount.

The proportion of the coating layer to the core can be selected from the range permitting control of the dissolution property of the pharmaceutically active ingredient and the granule size of the composition and is, for example, generally about 50 - about 400 parts by weight per 100 parts by weight of the core.

The coating layer may be formed by a plurality of coating layers. A combination of various coating layers, such as a coating layer free of a pharmaceutically active ingredient, coating layer for base, enteric coating layer and the like, constituting the plural coating layers can be appropriately selected.

For coating of the core, for example, a mixture of the

aforementioned pharmaceutically active ingredient and water-soluble polymer is used. The mixture may be a solution or a dispersion, which can be prepared using water or an organic solvent such as ethanol and the like, or a mixture thereof.

While the concentration of the water-soluble polymer in the mixture varies depending on the proportion of the pharmaceutically active ingredient and the additive, it is generally about 0.1 - about 50 wt%, preferably about 0.5 - about 10 wt%, so as to maintain the binding force of the pharmaceutically active ingredient to the core, as well as to maintain the viscosity of the mixture to prevent decreased workability.

[0041]

When the coating layer comprises a plurality of layers, the concentration of the pharmaceutical active ingredient in each layer may be changed successively or gradually by selecting the content of the water-soluble polymer or the viscosity grade of a mixture or by coating successively using mixtures which are different in the proportions of the pharmaceutical active ingredient and the other additives in the mixtures. In this case, coating may be performed using a mixture comprising the water-soluble polymer in an amount out of the range of about 0.1 to about 50% by weight, as long as coating layers in total contain about 0.1 to about 50% by weight of the water-soluble polymer. Further, the coating layer comprising a plurality of layers may comprise inert film layers formed by a known method so that the inert film layer can block each layer comprising the pharmaceutical active ingredient.

When two or more kinds of pharmaceutical active ingredient which are incompatible are used, the core may be coated with each mixture of each pharmaceutical active ingredient together or separately.

The coated core is dried, and then passed through a sieve to obtain a core granule having uniform particle size. The

shape of the core granule usually corresponds to the core, and thus a nearly spherical composition can be obtained. As the sieve, for example, a No. 50 (300 μm) round sieve can be used. The core granule is obtained by selecting from particles which pass through the No. 50 round sieve.

[0042]

The aforementioned fine granule is produced by coating a core granule with an enteric coating layer for the purpose of protecting the pharmaceutical active ingredient or imparting enteric dissolution, in accordance with the same manner as the aforementioned granulation method. If necessary, the fine granule may be further coated with a water-soluble sugar alcohol (preferably mannitol). When coated with a water-soluble sugar alcohol, the strength of an orally-disintegrating tablet comprising the fine granules is improved.

The enteric coating layer comprises, for example, a combination of the aqueous enteric polymer base, the sustained-release base, the plasticizer and the like as described above, and is preferably a layer having a thickness of about 20 to about 70 μm, preferably about 30 to about 50 μm and coating the whole surface of a composition comprising the pharmaceutical active ingredient. Therefore, when the particle diameter of the composition is smaller, the weight percent of the enteric coating layer in the whole fine granules is higher. In the fine granule of the present invention, the enteric coating layer is about 30 to about 70% by weight, preferably about 50 to about 70% by weight of the whole fine granules.

The enteric coating layer may be composed of a plurality of layers (e.g., 2 to 3 layers). An example of a coating method comprises coating a composition with an enteric coating layer comprising polyethylene glycol, with an enteric coating layer comprising triethyl citrate, and then with an enteric coating layer comprising polyethylene glycol.

[0043]

The outermost layer of fine granules B may also be coated

with a coating layer comprising a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100 - about 700%, as in the case of fine granules A. The outermost layer can be coated with a coating layer comprising a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100 - about 700% by a method similar to that for the aforementioned fine granules A.

[0044]

The solid preparation (e.g. tablet) of the present invention can be produced in accordance with a conventional method in the pharmaceutical field.

Such methods include, for instance, a method which comprises blending the aforementioned fine granules (single fine granules, or 2 - 3 kinds of fine granules such as the aforementioned fine granules A and fine granules B and the like) and the "additives", and molding, if necessary followed by drying. Concretely mentioned is a method which comprises blending the fine granules and the additives, if necessary with water, and molding, if necessary followed by drying.

The "blending procedure" can be carried out by any of the conventional blending techniques such as admixing, kneading, granulating, etc. The above "blending procedure" is carried out, for instance, by using an apparatus such as Vertical Granulator GV10 (manufactured by Powrex Corporation), Universal Kneader (manufactured by Hata Iron Works Co., Ltd.), fluidized bed coater LAB-1 and FD-3S (manufactured by Powrex Corporation), V-shape mixer, tumbling mixer, and the like.

A production method by wet tabletting is preferably the method described in JP-A-5-271054 and the like. They may also be produced by drying after humidifying. The method is preferably the method described in JP-A-9-48726, JP-A-8-291051 and the like. That is, it is effective to enhance hardness by humidifying before or after tabletting and drying thereafter.

When the solid preparation is a tablet, for example, "molding" can be performed by punching at a pressure of about

0.5 - about 3 ton/cm^2, preferably about 1 - about 2 ton/cm^2 and using a single punch tableting machine (manufactured by KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.), rotary tableting machine (manufactured by KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) and the like.

The "drying" may be performed by any method generally used for drying preparations, such as vacuum drying, fluidized bed drying and the like.

As the additive to be blended with fine granules, for example, water-soluble sugar alcohol, crystalline cellulose or L-HPC can be used. The orally-disintegrating solid perpetration for oral administration can be produced by further adding and mixing a binder, an acidulant, an effervescent agent, an artificial sweetener, a flavor, a lubricant, a colorant, a stabilizing agent, an excipient, a disintegrant, and the like, and then compression molding the mixture. Alternatively, a dispersion of the pharmaceutical active ingredient in water can be placed in a mold (e.g., PTP molded pocket), dried with a lyophilizer or a circulation dryer, and then heat-sealed to obtain a molded tablet.

The term "water-soluble sugar alcohol" means a sugar alcohol which requires less than 30 ml of water for dissolution within about 30 minutes when 1 g of the sugar alcohol is added to water and then strongly shaken at 20°C for 30 seconds every 5 minutes.

Examples of the "water-soluble sugar alcohol" include mannitol, sorbitol, maltitol, a hydrogenated starch hydrolysate, xylitol, reduced palatinose, erythritol, and the like. Preferable examples of the "water-soluble sugar alcohol" include mannitol, xylitol and erythritol. The water-soluble sugar alcohol may be a mixture of two or more kinds of them at an appropriate ratio. Erythritol is conventionally produced by fermentation of glucose as a starting material with yeast or the like. In the present invention, erythritol having a particle size of 50 mesh or less is used. The erythritol is commercially available (Nikken Chemicals Co., Ltd., etc.).

The amount of the "water-soluble sugar alcohol" is usually about 3 to about 50 parts by weight, preferably about 5 to about 30 parts by weight based on 100 parts by weight of a total preparation.

The "crystalline cellulose" may be obtained by partial depolymerization of α-cellulose followed by purification. The "crystalline cellulose" also includes microcrystalline cellulose. Specific examples of the crystalline cellulose include Ceolus KG 801, Ceolus KG 802, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 301, Avicel PH 302, Avicel RC-591 (crystalline cellulose/carmellose sodium) and the like. Preferred is so-called high-compatible Avicel including Ceolus KG 801 and Ceolus KG 802. These crystalline celluloses may be used alone, or two or more kinds may be used in combination. These crystalline celluloses are commercially available (Asahi Kasei Corporation).

The crystalline cellulose may be incorporated in an amount of about 3 to about 50 parts by weight, preferably about 5 to about 40 parts by weight, most preferably about 5 to about 20 parts by weight into 100 parts by weight of a total preparation.

As the "low-substituted hydroxypropyl cellulose", LH-11, LH-21, LH-22, LH-B1, LH-31, LH-32, LH-33 and the like can be mentioned. These low-substituted hydroxypropyl celluloses can be obtained as commercially available products [manufactured by Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.].

The low-substituted hydroxypropyl cellulose can be added in a proportion of about 1 - about 50 parts by weight, preferably about 3 - about 40 parts by weight, most preferably, about 3 - about 20 parts by weight, per 100 parts by weight of the whole preparation.

The L-HPC having an HPC group content of 5.0 - 7.0 wt% or 7.0 - 9.9% to be used as an additive other than fine granules is added in a proportion of generally about 1 - about 50 parts by weight, preferably about 1 - about 40 parts by weight, more

preferably about 1 - about 20 parts by weight, per 100 parts by weight of the whole preparation, so as to afford sufficient disintegration property in the oral cavity and sufficient preparation strength.

Examples of the binder include hydroxypropyl cellulose, HPMC, crystalline cellulose, pregelatinized starch, polyvinylpyrrolidone, gum arabic powder, gelatin, pullulan, and the like. Two or more kinds of these binders may be used as a mixture at an appropriate ratio. When crystalline cellulose is used as the binder, a solid preparation having a higher strength and retaining an excellent orally rapidly disintegrating property can be obtained. The crystalline cellulose may be obtained by partial depolymerization of α-cellulose followed by purification. The "crystalline cellulose" also includes a cellulose referred to as microcrystalline cellulose. Specific examples of the crystalline cellulose include Ceolus KG 801, Ceolus KG 802, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 301, Avicel PH 302, Avicel RC-A591NF (crystalline cellulose/carmellose sodium), Avicel RC-591 (crystalline cellulose/carmellose sodium) and the like. Preferred is so-called high-compatible crystalline cellulose including Ceolus KG 801 and Ceolus KG 802. These crystalline celluloses may be used alone, or two or more kinds may be used in combination. These crystalline celluloses are commercially available (Asahi Kasei Corporation). In the case of a solid preparation not comprising fine granules, the crystalline cellulose is used in an amount of for example about 1 to about 50 parts by weight, preferably of about 2 to about 40 parts by weight, further preferably about 2 to about 20 parts by weight based on 100 parts by weight of the total preparation.

Examples of the acidulant include citric acid (anhydrous citric acid), tartaric acid, malic acid and the like.

Examples of the effervescent agent include sodium bicarbonate and the like.

Examples of the artificial sweetener include saccharine sodium, dipotassium glycyrrhizinate, aspartame, sucralose, acesulfame-K, stevia, thaumatin and the like.

The flavor may be synthetic or natural, and examples thereof include lemon, lemon lime, orange, menthol, strawberry and the like.

Examples of the lubricant include magnesium stearate, a sucrose fatty acid ester, polyethylene glycol, talc, stearic acid and the like. When polyethylene glycol is used as the lubricant, a stable solid preparation in which degradation with time of a pharmaceutically active ingredient is suppressed can be obtained. In this case, polyethylene glycol is used in an amount of for example about 0.01 to about 10 parts by weight, preferably about 0.1 to about 5 parts by weight based on 100 parts by weight of the total preparation.

Examples of the colorant include edible dyes such as food Yellow No. 5, food Red No. 2, and food Blue No. 2; an edible lake dye, ferric oxide and the like.

Examples of the stabilizing agent include a basic substance in the case of a basic pharmaceutically active ingredient, and an acidic substance in the case of an acidic pharmaceutically active ingredient.

Examples of the excipient include lactose, white sugar, D-mannitol (β-D-mannitol, etc.), starch, corn starch, crystalline cellulose, light anhydrous silicic acid, titanium oxide and the like.

Examples of the disintegrant include so-called super disintegrants such as crospovidone [manufactured by ISP Inc. (USA), or BASF (Germany)], croscarmellose sodium (FMC-Asahi Kasei Corporation) and carmellose calcium (GOTOKU CHEMICAL COMPANY LTD.); hydroxypropyl cellulose, L-HPC; carboxymethyl starch sodium (Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.); corn starch, and the like. Among them, crospovidone is preferably used. Two or more kinds of these disintegrants may be used as a mixture at an appropriate ratio.

The crospovidone may be any crosslinked polymer referred to as 1-ethenyl-2-pyrrolidinone homopolymer, including polyvinyl polypyrrolidone (PVPP) and 1-vinyl-2-pyrrolidinone homopolymers, and usually, the crospovidone having a molecular weight of 1,000,000 or more is used. Specific examples of commercially available crospovidone include crosslinked povidone, Kollidon CL [manufactured by BASF (Germany)], Polyplasdone XL, Polyplasdone XL-10, INF-10 [manufactured by ISP Inc. (USA)], polyvinylpyrrolidone, PVPP, 1-vinyl-2-pyrrolidinone homopolymers and the like.

These disintegrants may be used alone, or two or more kinds of them may be used in combination. For example, crospovidone may be used alone or in combination with other disintegrants.

The disintegrant is used in an amount of for example about 0.1 to about 20 parts by weight, preferably about 1 to about 10 parts by weight, further preferably about 3 to about 7 parts by weight based on 100 parts by weight of a total preparation.

Preferably, the preparation of the present invention does not contain an acid neutralizing agent.

[0045]

Starting material powders and granules may be punched at room temperature, or may be heat tabletted at a temperature not lower than room temperature (about 25 - about 40°C). In the present specification, the "room temperature" refers to the temperature in the room where tabletting is performed in general tablet production, which is generally about 20 - about 25°C.

The solid preparation of the present invention comprises fine granules preferably having an average granule size of about 500 μm or below, and the solid preparation can be produced by punching fine granules having an average granule size of about 500 μm or below.

[0046]

The dosage form of the preparation of the present invention is preferably a tablet (an orally-disintegrating tablet, a disintegrating tablet in water). Particularly preferred is an orally rapidly disintegrating tablet.

Tablets such as orally-disintegrating tablet and the like has a diameter of about 6.5 - about 20 mm, preferably about 8 - about 14 mm, to facilitate handling for administration.

In the case of a preparation comprising two or more kinds (preferably 2 - 3 kinds) of fine granules having different release rates of the pharmaceutically active ingredient, the contents of each fine granules and other additives are not particularly limited as long as the size thereof permits easy ingestion.

The solid preparation of the present invention comprising (1) fine granules A showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient, which are coated with a coating layer comprising a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100 - about 700%, and (2) fine granules B with a different release rate of a pharmaceutically active ingredient from that of the fine granules of (1) may further comprise an additive. In this case, a preparation comprising about 10 - about 50 wt% of fine granules A, about 10 - about 30 wt% of fine granules B and about 20 - about 80 wt% of an additive, relative to the whole preparation is preferable.

As the additive to be used for the aforementioned a solid preparation comprising fine granules A and fine granules B, those mentioned above can be mentioned. Particularly, a water-soluble sugar alcohol, a disintegrant and the like are preferably used. The definition, specific examples, content and the like of the water-soluble sugar alcohol and disintegrant are mentioned above.

The total weight of the solid preparation of the present invention is about 1000 mg or below, preferably about 300 - about 900 mg, when 30 mg of a pharmaceutically active

ingredient is contained.

[0047]

The oral disintegration time (a time until a solid preparation is completely disintegrated with saliva alone in the oral cavity of a healthy adult man or woman) of the preparation of the present invention is usually within about 90 seconds, preferably within about 1 minute, more preferably about 5 to about 50 seconds, further preferably about 5 to about 40 seconds, particularly preferably about 5 to about 35 seconds.

The disintegration time in water of the preparation of the present invention is usually within about 90 seconds, preferably within about 1 minute, more preferably about 5 to about 40 seconds, further preferably about 5 to about 30 seconds, particularly preferably about 5 to about 25 seconds.

The strength (a value measured with a tablet hardness tester) of the preparation of the present invention is usually about 10 N to about 150 N (about 1 kg to about 15 kg).

The solid preparation of the present invention is administered without water or together with water. Examples of an administration method include (1) a method comprising holding the preparation of the present invention in the mouth and not swallowing the preparation as it is, and then dissolving or disintegrating the preparation with a small amount of water or with saliva in the oral cavity without water and (2) a method comprising swallowing a preparation as it is together with water. Alternatively, the tablet of the present invention may be dissolved or disintegrated with water, and then be administered.

[0048]

A dose of the solid preparation varies depending on a pharmaceutically active ingredient, a subject to be administered, the kind of a disease and the like, and may be selected from such a range that the dose of a pharmaceutically active ingredient can be an effective amount.

For example, when the pharmaceutically active ingredient is lansoprazole, the solid preparation of the present invention is useful for treatment and prevention of a peptic ulcer (e.g., stomach ulcer, duodenal ulcer, anastomomic ulcer, Zollinger-Ellinson syndrome, etc.), gastritis, reflux esophagitis, symptomatic Gastroesophageal Reflex Disease (symptomatic GERD) and the like; elimination or assistance in elimination of H. pylori; suppression of upper gastrointestinal tract bleeding caused by peptic ulcer, acute stress ulcer or hemorrhagic gastritis; suppression of upper gastrointestinal tract bleeding caused by invasive stress (stress caused by major operation which requires central control after operation, or cerebrovascular disorder, head trauma, multiple organ failure or extensive burn which requires intensive care); treatment and prevention of an ulcer caused by a non-steroidal antiinflammatory agent; treatment and prevention of gastric hyperacidity and an ulcer caused by postoperative stress; administration before anesthesia and the like. The dose of the preparation is about 0.5 to about 1500 mg/day, preferably about 5 to about 500 mg/day, more preferably about 5 to about 150 mg/day per adult (60 kg body weight) of lansoprazole or optical isomers. Lansoprazole or an optically active form thereof may be used in combination with other pharmaceutical agents (antitumor agent, antibacterial agent etc.). Particularly, a combined use with an antibacterial agent selected from erythromycin antibiotics (e.g., clarithromycin etc.), penicillin antibiotics (e.g., amoxicillin etc.) and imidazole compounds (e.g., metronidazole etc.) affords a superior effect for eradication of H. pylori.

[0049]

When a PPI such as lansoprazole, an optically active form thereof and the like is used as a pharmaceutically active ingredient for the preparation of the present invention, a preparation capable of controlled release to achieve an average pH in the stomach at 0.5 hr after dosing of not less

than 4, and pH 4 or above maintained for 14 hours or longer is desirable.

The preparation of the present invention is, for example, a preparation comprising R-lansoprazole or a salt thereof as a pharmaceutically active ingredient, which reaches the maximum blood drug concentration in about 5 hours and maintains blood drug concentration of 100 ng/mL or above for about 4 hours or longer, when 30 mg of the pharmaceutically active ingredient is administered orally.

[0050]

When the pharmaceutically active ingredient is voglibose, the preparation of the present invention is useful for the treatment and prophylaxis of obesity, adipositas, hyperlipemia, diabetes and the like, and the dose thereof is, as voglibose, about 0.01 - about 30 mg/day, preferably about 0.01 - about 10 mg/day, more preferably about 0.1 - about 3 mg/day, for an adult (60 kg body weight). The tablet may be administered once a day or in 2 - 3 portions a day.

[0051]

The present invention provides a method of suppressing breakage of fine granules showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient, which are comprised in an orally-disintegrating tablet obtained by tabletting the fine granules and an additive, which method comprises, during production of the tablet, coating the fine granules with a coating layer comprising a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100 - about 700%. According to this method, decreased masking effect of the bitter taste of the pharmaceutically active ingredient and decreased acid resistance due to the breakage of fine granules can be prevented.

Examples

[0068]

The present invention is explained in detail in the following by referring to Production Examples, Examples,

Comparative Examples and Experimental Examples, which are not to be construed as limitative.

The components used in the following Examples and Comparative Examples were the Japanese Pharmacopoeia 15th Edition compatible products. Unless otherwise specified, % used hereafter means wt%. In the following Examples and Comparative Examples, compound X is (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole. The properties of the tablets obtained in the Examples were measured by the following test methods.

(1) hardness test

Tablet hardness was measured using a tablet hardness tester (manufactured by Toyama Sangyo Co., Ltd.). The test was run 10 times and the average thereof is shown.

(2) disintegration test in oral cavity

The time necessary for a tablet to be completely disintegrated in the oral cavity with saliva alone was measured. Four subjects performed the test and the average thereof is shown.

[0070]

Production Example 1

Production of fine granules coated with pharmaceutically active ingredient

Core granules to be the core of controlled release fine granules A were produced as follows. Hypromellose (TC-5EW, 60g) was dissolved in purified water (780 g), low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-32, 30g) and magnesium carbonate (60 g) were dispersed in this solution. Compound X (180 g) was uniformly dispersed in the obtained dispersion to give a coating solution. A predetermined amount (971 g) of the compound X-containing coating solution (1110 g) was applied to lactose-crystalline cellulose spheres (Nonpareil 105T, 150 g) using a rotary fluidized bed coater (SPIR-A-FLOW, manufactured by Freund Corporation). The coating conditions were: inlet temperature about 37°C, spray air pressure about 1 kgf/cm^2, exhaust air gauge 100, BED pressure about 250 mmHg, rotor

speed about 300 rpm, spray rate about 3 g/min, spray gun position lower side. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried in vacuo at 40°C for 16 hr and passed through a round sieve to give core granules with a particle size of 150 μm - 500 μm.

[Composition of fine granules coated with pharmaceutically active ingredient (85 mg)]

lactose-crystalline cellulose spheres (Nonpareil 105T)	30 mg
compound X	30 mg
magnesium carbonate	10 mg
low-substituted hydroxypropyl cellulose	5 mg
hypromellose	10 mg
total	85 mg

[0071]

Production Example 2

Production of fine granules coated with intermediate layer

The pharmaceutically active ingredient-coated fine granules obtained in Production Example 1 was coated with an intermediate layer coating solution using a rotary fluidized bed coater (SPIR-A-FLOW, manufactured by Freund Corporation), and directly dried to give fine granules with the following composition. The intermediate layer coating solution was produced by dissolving hypromellose (TC-5EW, 39.5 g) and mannitol (39.5 g) in purified water (620.4 g), and dispersing titanium oxide (11.3 g), talc (16.9 g) and low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-32, 28.2 g) in the obtained solution. A predetermined amount (661 g) of the intermediate layer coating solution (755.8 g) was applied to the fine granules coated with pharmaceutically active ingredient (400 g), which were obtained in Production Example 1, using a rotary fluidized bed coater (SPIR-A-FLOW, manufactured by Freund Corporation). The coating conditions were: inlet temperature about 60°C, spray air pressure about 1 kgf/cm^2, exhaust air gauge 100, BED pressure about 250 mmHg, rotor

speed about 300 rpm, spray rate about 2.5 g/min, spray gun position lower side. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried in vacuo at 40°C for 16 hr and passed through a round sieve to give fine granules coated with intermediate layer with a particle size of 150 μm - 500 μm.

[Composition of fine granules coated with intermediate layer (110 mg)]

fine granules coated with pharmaceutically active ingredient (Production Example 1)	85 mg
hypromellose	7 mg
low-substituted hydroxypropyl cellulose	5 mg
talc	3 mg
titanium oxide	3 mg
mannitol	7 mg
total	110 mg

[0072]

Production Example 3

Production of enteric fine granules

Methyl methacrylate-methacrylic acid copolymer (Eudragit S100, manufactured by Evonik Roehm) (184.8 g) and triethyl citrate (37.2 g) were dissolved in a mixture of purified water (283.2 g) and anhydrous ethanol (2545 g), and talc (92.4 g) was dispersed in the obtained solution to give a coating solution. A predetermined amount (2749 g) of the aforementioned coating solution (3142.6 g) was applied to the fine granules coated with intermediate layer (220 g), which were obtained in Production Example 2, using a rotary fluidized bed coater (SPIR-A-FLOW, manufactured by Freund Corporation). The coating conditions were: inlet temperature about 35°C, spray air pressure about 1 kgf/cm^2, exhaust air gauge 100, BED pressure about 250 mmHg, rotor speed about 300 rpm, spray rate about 2.0 g/min, spray gun position lower side. As a result, a controlled-release film which dissolves in a pH-dependent manner (pharmaceutically active ingredient is released in the environment of certain pH or above) was formed.

The obtained fine granules were dried in vacuo at 40°C for 16 hr and passed through a round sieve to give enteric fine granules with a particle size of 150 μm - 500 μm.

[Composition of enteric fine granules (240.9 mg)]

fine granules coated with intermediate layer (Production Example 2)	110 mg
methyl methacrylate-methacrylic acid copolymer	77 mg
talc	38.5 mg
triethyl citrate	15.4 mg
total	240.9 mg

[0073]

Production Example 4

Production of polymer-coated fine granules

Purified water (190 g) was heated to 80°C, and polysorbate 80 (1.84 g), glycerol monostearate (4.6 g) and triethyl citrate (4.6 g) were dispersed therein. The suspension was cooled to room temperature, and added to methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion (Eudragit FS30D, manufactured by Evonik Roehm) (307 g) and uniformly mixed to give a coating solution. A predetermined amount (116 g) of the aforementioned coating solution (508.04 g) was applied to the enteric fine granules (200 g), which were obtained in Production Example 3, using a rotary fluidized bed coater (SPIR-A-FLOW, manufactured by Freund Corporation). The coating conditions were: inlet temperature about 32°C, spray air pressure about 1 kgf/cm^2, exhaust air gauge 100, BED pressure about 250 mmHg, rotor speed about 300 rpm, spray rate about 2.0 g/min, spray gun position lower side. The obtained fine granules were dried in vacuo at 40°C for 16 hr and passed through a round sieve to give polymer-coated fine granules with a particle size of 150 μm - 500 μm.

[Composition of polymer-coated fine granules (267.87 mg)]

enteric fine granules (Production Example 3)	240.9 mg
methacrylic acid-methyl acrylate-methyl	

methacrylate copolymer	24.09 mg
polysorbate 80	0.48 mg
glycerol monostearate	1.2 mg
triethyl citrate	1.2 mg
total	267.87 mg

[0074]

Production Example 5

Production of outer layer component-granulated powder

Mannitol (414 g), low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-33, 60 g), crystalline cellulose (60 g) and crospovidone (30 g) were charged in a fluid bed granulator (LAB-1, manufactured by POWREX CORPORATION), and they were granulated while spraying an aqueous solution of mannitol (24 g) in purified water (136 g) and dried to give an outer layer component-granulated powder (573 g).

[0075]

Example 1

Production of orally-disintegrating solid preparation

The polymer-coated fine granules (54.0 g) obtained in Production Example 4, the outer layer component-granulated powder (58.8 g) obtained in Production Example 5 and magnesium stearate (1.2 g) were mixed in a bag to give a mixed powder. The obtained mixed powder (114 g) was tabletted using Autograph (trade name, manufactured by SHIMADZU Corporation) (565.5 mg/tablet, a 13 mmϕ punch, flat-faced with beveled edge, tabletting pressure 20 kN/cm^2) to give the orally-disintegrating solid preparation (565.5 mg) containing compound X (30 mg) of the present invention.

[0076]

Production Example 6

Production of polymer-coated fine granules

Purified water (190 g) was heated to 80°C, and polysorbate 80 (1.68 g), glycerol monostearate (4.2 g) and triethyl citrate (8.4 g) were dispersed therein. The suspension was cooled to room temperature, and added to

methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion (Eudragit FS30D, manufactured by Evonik Roehm) (280 g) and uniformly mixed to give a coating solution. A predetermined amount (121 g) of the aforementioned coating solution (484.28 g) was applied to the enteric fine granules (200 g), which were obtained in Production Example 3, using a rotary fluidized bed coater (SPIR-A-FLOW, manufactured by Freund Corporation). The coating conditions were: inlet temperature about 32°C, spray air pressure about 1 kgf/cm^2, exhaust air gauge 100, BED pressure about 250 mmHg, rotor speed about 300 rpm, spray rate about 2.0 g/min, spray gun position lower side. The obtained fine granules were dried in vacuo at 40°C for 16 hr and passed through a round sieve to give polymer-coated fine granules with a particle size of 150 μm - 500 μm.

[Composition of polymer-coated fine granules (269.08 mg)]

enteric fine granules (Production Example 3)	240.9 mg
methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer	24.09 mg
polysorbate 80	0.48 mg
glycerol monostearate	1.2 mg
triethyl citrate	2.41 mg
total	269.08 mg

[0077]

Example 2

Production of orally-disintegrating solid preparation

The polymer-coated fine granules (54.0g) obtained in Production Example 6, the outer layer component-granulated powder (58.8g) obtained in Production Example 5 and magnesium stearate (1.2g) were mixed in a bag to give a mixed powder. The obtained mixed powder (568.0mg) was tabletted using Autograph(trade name, manufactured by SHIMADZU Corporation) (568.0mg/tablet, a 13 mmϕ punch, flat-faced with beveled edge, tabletting pressure 20 kN/cm^2) to give the orally-disintegrating solid preparation (568.0mg) containing compound

X (30 mg) of the present invention.

[0078]

Production Example 7

Production of fine granules coated with pharmaceutically active ingredient

Core granules to be the core of controlled release fine granules B were produced as follows. Hydroxypropyl cellulose (HPC-L, 50 g) and mannitol (37.5 g) was dissolved in purified water (640 g), talc (37.5 g), low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-32W, 25g) and magnesium carbonate (50 g) were dispersed in this solution. Compound X (75 g) was uniformly dispersed in the obtained dispersion to give a coating solution. A predetermined amount (793 g) of the compound X-containing coating solution (915 g) was applied to lactose-crystalline cellulose spheres (Nonpareil 105T, 130 g) using a rotary fluidized bed coater (SPIR-A-FLOW, manufactured by Freund Corporation). The coating conditions were: inlet temperature about 40°C, spray air pressure about 1 kgf/cm^2, exhaust air gauge 100, BED pressure about 250 mmHg, rotor speed about 300 rpm, spray rate about 6 g/min, spray gun position lower side. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried in vacuo at 40°C for 16 hr and passed through a round sieve to give core granules with a particle size of 125 μm - 500 μm.

[Composition of fine granules coated with pharmaceutically active ingredient (85 mg)]

lactose-crystalline cellulose spheres (Nonpareil 105T)	30 mg
compound X	15 mg
mannitol	7.5 mg
talc	7.5 mg
magnesium carbonate	10 mg
low-substituted hydroxypropyl cellulose	5 mg
hydroxypropyl cellulose	10 mg
total	85 mg

[0079]

Production Example 8

Production of fine granules coated with intermediate layer

The pharmaceutically active ingredient-coated fine granules obtained in Production Example 7 was coated with an intermediate layer coating solution using a rotary fluidized bed coater (SPIR-A-FLOW, manufactured by Freund Corporation), and directly dried to give fine granules with the following composition. The intermediate layer coating solution was produced by dissolving hypromellose (substitution type 2910, 16.8 g) and mannitol (16.8 g) in purified water (540 g), and dispersing titanium oxide (7.2 g), talc (7.2 g) and low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-32W, 12 g) in the obtained solution. A predetermined amount (500 g) of the intermediate layer coating solution (600 g) was applied to the fine granules coated with pharmaceutically active ingredient (170 g), which were obtained in Production Example 7, using a rotary fluidized bed coater (SPIR-A-FLOW, manufactured by Freund Corporation). The coating conditions were: inlet temperature about 60°C, spray air pressure about 1 kgf/cm^2, exhaust air gauge 100, BED pressure about 250 mmHg, rotor speed about 300 rpm, spray rate about 2.5 g/min, spray gun position lower side. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried in vacuo at 40°C for 16 hr and passed through a round sieve to give fine granules coated with intermediate layer with a particle size of 125 μm - 500 μm.

[Composition of fine granules coated with intermediate layer (110 mg)]

fine granules coated with pharmaceutically active ingredient (Production Example 7)	85 mg
hypromellose	7 mg
low-substituted hydroxypropyl cellulose	5 mg
talc	3 mg
titanium oxide	3 mg
mannitol	7 mg

total	110 mg

[0080]

Production Example 9

Production of enteric fine granules

Glycerol monostearate (2.4 g), polysorbate 80 (0.72 g) and ferric oxide (0.05 g) were added to purified water (73.7 g), and the mixture was heated in a homomixer (T.K. AUTOHOMOMIXER, manufactured by Tokushu Kika Kogyo) to 70°C, and cooled to room temperature to give a glycerol monostearate emulsion. Macrogol 6000 (4.08 g) and citric acid (0.05 g) were dissolved in purified water (50 g), and methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer dispersion (Eudragit L30D-55, manufactured by Evonik Roehm) (122.08 g) and methyl methacrylate-ethyl acrylate copolymer dispersion (Eudragit NE30D, manufactured by Evonik Roehm) (13.6 g) were added. A glycerol monostearate emulsion was added to the obtained solution to give a coating solution. A predetermined amount (111.1 g) of the aforementioned coating solution (266.68 g) was applied to the fine granules coated with intermediate layer (110 g), which were obtained in Production Example 8, using a rotary fluidized bed coater (SPIR-A-FLOW, manufactured by Freund Corporation). The coating conditions were: inlet temperature about 35°C, spray air pressure about 1 kgf/cm^2, exhaust air gauge 100, BED pressure about 250 mmHg, rotor speed about 150 rpm, spray rate about 2.0 g/min, spray gun position lower side. As a result, a controlled-release film was formed. The obtained fine granules were dried in vacuo at 40°C for 16 hr and passed through a round sieve to give enteric fine granules with a particle size of 125 μm - 500 μm.

[Composition of enteric fine granules (130 mg)]

fine granules coated with intermediate layer (Production Example 8)	110 mg
methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer	15.26 mg
methyl methacrylate-ethyl acrylate copolymer	1.7 mg
macrogol 6000	1.7 mg

glycerol monostearate	1.0 mg
polysorbate 80	0.3 mg
citric acid	0.02 mg
ferric oxide	0.02 mg
total	130 mg

[0081]

Production Example 10

Production of enteric fine granules

Glycerol monostearate (14.4 g), polysorbate 80 (4.32 g) and ferric oxide (0.29 g) were added to purified water (470 g), and the mixture was heated in a homomixer (T.K. AUTOHOMOMIXER, manufactured by Tokushu Kika Kogyo) to 70°C, and cooled to room temperature to give a glycerol monostearate emulsion. Triethyl citrate (44.88 g) and citric acid (0.12 g) were dissolved in purified water (319.4 g), and methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer dispersion (Eudragit L30D-55, manufactured by Evonik Roehm) (672 g) and methyl methacrylate-ethyl acrylate copolymer dispersion (Eudragit NE30D, manufactured by Evonik Roehm) (74.64 g) were added. A glycerol monostearate emulsion was added to the obtained solution to give a coating solution. A predetermined amount (666.7 g) of the aforementioned coating solution (1600.05 g) was applied to the enteric fine granules (130 g), which were obtained in Production Example 9, using a rotary fluidized bed coater (SPIR-A-FLOW, manufactured by Freund Corporation). The coating conditions were: inlet temperature about 35°C, spray air pressure about 1 kgf/cm^2, exhaust air gauge 100, BED pressure about 250 mmHg, rotor speed about 150 rpm, spray rate about 2.0 g/min, spray gun position lower side. As a result, a controlled-release film was formed. The obtained fine granules were dried in vacuo at 40°C for 16 hr and passed through a round sieve to give enteric fine granules with a particle size of 125 μm - 500 μm.

[Composition of enteric fine granules (250 mg)]

enteric fine granules (Production Example 9)	130 mg
methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer	84 mg

methyl methacrylate-ethyl acrylate copolymer	9.33 mg
triethyl citrate	18.7 mg
glycerol monostearate	6.0 mg
polysorbate 80	1.8 mg
citric acid	0.05 mg
ferric oxide	0.12 mg
total	250 mg

[0082]

Production Example 11

Production of enteric fine granules

Glycerol monostearate (1.2 g), polysorbate 80 (0.36 g) and ferric oxide (0.02 g) were added to purified water (36.8 g), and the mixture was heated in a homomixer (T.K. AUTOHOMOMIXER, manufactured by Tokushu Kika Kogyo) to 70°C, and cooled to room temperature to give a glycerol monostearate emulsion. Macrogol 6000 (2.04 g) and citric acid (0.02 g) were dissolved in purified water (25 g), and methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer dispersion (Eudragit L30D-55, manufactured by Evonik Roehm) (61.04 g) and methyl methacrylate-ethyl acrylate copolymer dispersion (Eudragit NE30D, manufactured by Evonik Roehm) (6.8 g) were added. A glycerol monostearate emulsion was added to the obtained solution to give a coating solution. A predetermined amount (55.53 g) of the aforementioned coating solution (133.28 g) was applied to the enteric fine granules (250 g), which were obtained in Production Example 10, using a rotary fluidized bed coater (SPIR-A-FLOW, manufactured by Freund Corporation). The coating conditions were: inlet temperature about 35°C, spray air pressure about 1 kgf/cm^2, exhaust air gauge 100, BED pressure about 250 mmHg, rotor speed about 150 rpm, spray rate about 2.0 g/min, spray gun position lower side. As a result, a controlled-release film was formed. The obtained fine granules were dried in vacuo at 40°C for 16 hr and passed through a round sieve to give enteric fine granules with a particle size of 125 μm - 500 μm.

[Composition of enteric fine granules (260 mg)]

enteric fine granules (Production Example 10)	250 mg
methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer	7.63 mg
methyl methacrylate-ethyl acrylate copolymer	0.85 mg
macrogol 6000	0.85 mg
glycerol monostearate	0.5 mg
polysorbate 80	0.15 mg
citric acid	0.01 mg
ferric oxide	0.01 mg
total	260 mg

[0083]

Production Example 12

Production of mannitol-overcoated enteric fine granules

Mannitol (24 g) was dissolved in purified water (216 g) to give a coating solution. A predetermined amount (100 g) of the aforementioned coating solution (240 g) was applied to the enteric fine granules (260 g), which were obtained in Production Example 11, using a rotary fluidized bed coater (SPIR-A-FLOW, manufactured by Freund Corporation). The coating conditions were: inlet temperature about 40°C, spray air pressure about 1 kgf/cm^2, exhaust air gauge 100, BED pressure about 250 mmHg, rotor speed about 150 rpm, spray rate about 3.0 g/min, spray gun position lower side. Mannitol was overcoated. The obtained fine granules were dried in vacuo at 40°C for 16 hr and passed through a round sieve to give the outermost layer-coated fine granules with a particle size of 125 μm - 500 μm.

[Composition of mannitol-overcoated enteric fine granules (270 mg)]

enteric fine granules (Production Example 11)	260 mg
mannitol	10 mg
total	270 mg

[0084]

Production Example 13

Production of outer layer component-granulated powder

Mannitol (401 g), low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-33, 60 g), crystalline cellulose (60 g) and crospovidone (30 g), anhydrous citric acid (6 g), aspartame (6 g) and flavor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (0.9 g) were charged in a fluid bed granulator (LAB-1, manufactured by POWREX CORPORATION), and they were granulated while spraying an aqueous solution of mannitol (24 g) in purified water (136 g) and dried to give an outer layer powder (588 g). Magnesium stearate (12 g) was further added, and the mixture was mixed in a bag to give an outer layer component-granulated powder (600 g).

[0085]

Example 3

Production of orally-disintegrating solid preparation

The polymer-coated fine granules (200.9 g) obtained in Production Example 4, the enteric fine granules (135 g) obtained in Production Example 12 and the outer layer component-granulated powder (373.2 g) obtained in Production Example 13 were mixed in a bag to give a mixed powder. A predetermined amount (350 g) of the obtained mixed powder (709.1 g) was tabletted using a rotary tabletting machine (Correct 19K AWC) (709.1 mg/tablet, a 13 mmϕ punch, flat-faced with beveled edge, tabletting pressure 20 kN) to give the orally-disintegrating solid preparation (709.1mg) containing compound X (30 mg) of the present invention.

[0086]

Example 4

Production of orally-disintegrating solid preparation

The polymer-coated fine granules (201.8g) obtained in Production Example 6, the enteric fine granules (135 g) obtained in Production Example 12 and the outer layer component-granulated powder (374.3g) obtained in Production Example 13 were mixed in a bag to give a mixed powder. A predetermined amount (350 g) of the obtained mixed powder (711.1g) was tabletted using a rotary tabletting machine

(Correct 19K AWC) (711.1mg/tablet, a 13 mmϕ punch, flat-faced with beveled edge, tabletting pressure 20 kN) to give the orally-disintegrating solid preparation (711.1mg) containing compound X (30 mg) of the present invention.

[0087]

Comparative Example 1

Production of orally-disintegrating solid preparation

The enteric fine granules (54.0 g) obtained in Production Example 3, the outer layer component-granulated powder (58.8 g) obtained in Production Example 5 and magnesium stearate (1.2 g) were mixed in a bag to give a mixed powder. The obtained mixed powder (114 g) was tabletted using Autograph(trade name, manufactured by SHIMADZU Corporation) (508.7 mg /tablet, a 13 mmϕ punch, flat-faced with beveled edge, tabletting pressure 20 kN/cm^2) to give the orally-disintegrating solid preparation (508.7 mg) containing compound X (30 mg).

[0088]

Comparative Example 2

Production of capsule preparation of enteric fine granules

The enteric fine granules (240.9 mg) obtained in Production Example 3 were filled in a HPMC capsule to give a capsule containing 30 mg of compound X per capsule.

[0089]

Experimental Example 1

The hardness of the tablets obtained in Comparative Example 1, Example 1 and Example 2 was measured by a tablet hardness tester (manufactured by Toyama Sangyo Co., Ltd.). According to the Japanese Pharmacopoeia dissolution test, Method 2, a dissolution test was performed using 0.1N HCl (500 mL) at 100 rpm for 2 hr. The eluates were recovered and filtered through a 0.45 μm membrane filter. The absorbance was measured and the drug dissolution rate in 0.1N HCl was calculated. The results are shown below. The hardness test was performed 6 times and the dissolution test was performed 2

times, and the average values are shown.

[0090]

Table 1

preparation	hardness (N)	dissolution rate (%)
Comparative Example 1	33	9.7
Example 1	57	3.7
Example 2	64	1.8

[0091]

As is clear from Table 1, the tablets of Example 1 and Example 2 showed sufficiently high tablet hardness as compared to the tablet of Comparative Example 1, and the dissolution rate was low. Therefore, it was confirmed that the tablet hardness and acid resistance after tabletting were improved by coating the enteric fine granules with a coating layer containing a polymer.

[0092]

Experimental Example 2

The capsule obtained in Comparative Example 2, and the tablets obtained in Example 1 and Example 2 were orally administered to fasted beagle dogs at a dose of 30 mg (amount equivalent to compound X). After administration, the concentration of compound A in plasma was measured at 1 hr, 2 hr, 4 hr, 6 hr, 8 hr, 10 hr and 12 hr later, and the area under the blood concentration-time curve [AUC(μg·h/mL)] was calculated by the trapezium rule. In addition, the maximum blood concentration [Cmax (μg/mL)] and time-to-maximum blood concentration [Tmax (h)] were also measured. The results are shown below. In the Table, the values show average value±SD.

[0093]

Table 2

preparation	AUC (μg·h/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)
Comparative Example 2	3.645±0.180	1.328±0.276	3.5±1.0
Example 1	2.661±1.144	0.959±0.383	3.5±1.0
Example 2	3.097±1.285	1.097±0.514	4.0±0.0

[0094]

As is clear from Table 2, the absorbability of the tablets of Example 1 and Example 2 did not decrease markedly, as compared to the capsule of Comparative Example 2.

From the results of Experimental Example 1 and Experimental Example 2, it was confirmed that the tablet hardness and acid resistance after tabletting were improved, without marked decrease in the absorbability after oral administration, by coating the enteric fine granules with a coating layer containing a polymer.

[0095]

Production Example 14

Production of fine granules coated with pharmaceutically active ingredient

Core granules to be the core of controlled release fine granules A were produced as follows. Hydroxypropyl cellulose (HPC-SL-T, 360 g) was dissolved in purified water (4680 g), low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-32, 180 g) and magnesium carbonate (360 g) were dispersed in this solution. Compound X (1080 g) was uniformly dispersed in the obtained dispersion to give a coating solution. A predetermined amount (5550 g) of the compound X-containing coating solution (6660 g) was applied to lactose-crystalline cellulose spheres (Nonpareil 105T, 945 g) using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 85°C, product temperature about 31°C, spray air volume about 80NL/min, rotor speed about 500 rpm, spray rate about 17 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried for about 50 min to give core granules (2550 g).

[Composition of fine granules coated with pharmaceutically active ingredient (85 mg)]

lactose-crystalline cellulose spheres (Nonpareil 105T)	30 mg
compound X	30 mg

magnesium carbonate	10 mg
low-substituted hydroxypropyl cellulose	5 mg
hydroxypropyl cellulose	10 mg
total	85 mg

[0096]

Production Example 15

Production of fine granules coated with intermediate layer

The pharmaceutically active ingredient-coated fine granules obtained in Production Example 14 was coated with an intermediate layer coating solution using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION), and directly dried to give fine granules with the following composition. The intermediate layer coating solution was produced by dissolving hypromellose (TC-5EW, 252 g) and mannitol (252 g) in purified water (3960 g), and dispersing titanium oxide (108 g), talc (108 g) and low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-32, 180 g) in the obtained solution. A predetermined amount (4050 g) of the intermediate layer coating solution (4860 g) was applied to the fine granules coated with pharmaceutically active ingredient (2550 g), which were obtained in Production Example 14, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 85°C, product temperature about 41°C, spray air volume about 100 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 16 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried for about 30 min and passed through a round sieve to give fine granules coated with intermediate layer with a particle size of 150 μm - 355 μm.

[Composition of fine granules coated with intermediate layer (110 mg)]

fine granules coated with pharmaceutically active ingredient (Production Example 14)	85 mg
hypromellose	7 mg

low-substituted hydroxypropyl cellulose	5 mg
talc	3 mg
titanium oxide	3 mg
mannitol	7 mg
total	110 mg

[0097]

Production Example 16

Production of enteric fine granules

Methyl methacrylate-methacrylic acid copolymer (Eudragit S100, manufactured by Evonik Roehm) (832 g) and triethyl citrate (166 g) were dissolved in a mixture of purified water (1272 g) and anhydrous ethanol (11451 g), and talc (416 g) was dispersed in the obtained solution to give a coating solution. A predetermined amount (12370 g) of the aforementioned coating solution (14137 g) was applied to the fine granules coated with intermediate layer (990 g), which were obtained in Production Example 15, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 55°C, product temperature about 30°C, spray air volume about 100 NL/min, rotor speed about 600 rpm, spray rate about 18 g/min, spray gun position tangential. As a result, a controlled-release film which dissolves in a pH-dependent manner (pharmaceutically active ingredient is released in the environment of certain pH or above) was formed. The obtained fine granules were dried in vacuo at 40°C for 16 hr and passed through a round sieve to give enteric fine granules with a particle size of 250 μm - 425 μm.

[Composition of enteric fine granules (240.9 mg)]

fine granules coated with intermediate layer (Production Example 15)	110 mg
methyl methacrylate-methacrylic acid copolymer	77 mg
talc	38.5 mg
triethyl citrate	15.4 mg
total	240.9 mg

[0098]

Production Example 17

Production of polymer-coated fine granules

Purified water (587.5 g) was heated to 80°C, and polysorbate 80 (5.18 g), glycerol monostearate (12.96 g) and triethyl citrate (12.96 g) were dispersed therein. The suspension was cooled to room temperature, and added to methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion (Eudragit FS30D, manufactured by Evonik Roehm) (867.2 g) and uniformly mixed to give a coating solution. A predetermined amount (624 g) of the aforementioned coating solution (1485.8 g) was applied to the enteric fine granules (1040 g), which were obtained in Production Example 16, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 60°C, product temperature about 26°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 9 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, polymer-coated fine granules (1156 g) were obtained.

[Composition of polymer-coated fine granules (267.87 mg)]

enteric fine granules (Production Example 16)	240.9 mg
methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer	24.09 mg
polysorbate 80	0.48 mg
glycerol monostearate	1.2 mg
triethyl citrate	1.2 mg
total	267.87 mg

[0099]

Production Example 18

Production of mannitol coated fine granules

Mannitol (108 g) was dissolved in purified water (648 g) to give a coating solution. A predetermined amount (302 g) of the aforementioned coating solution (756 g) was applied to the polymer-coated fine granules (1156 g), which were obtained in

Production Example 17, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 85°C, product temperature about 34°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 12 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried for about 2 min and passed through a round sieve to give mannitol-coated fine granules with a particle size of 250 μm - 425 μm.

[Composition of mannitol-coated fine granules (277.9 mg)]

polymer-coated fine granules (Production Example 17)	267.9 mg
mannitol	10.0 mg
total	277.9 mg

[0100]

Production Example 19

Production of fine granules coated with intermediate layer

The pharmaceutically active ingredient-coated fine granules obtained in Production Example 14 was coated with an intermediate layer coating solution using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION), and directly dried to give fine granules with the following composition. The intermediate layer coating solution was produced by dissolving hypromellose (TC-5EW, 504 g) and mannitol (504 g) in purified water (5400 g), and dispersing titanium oxide (216 g), talc (216 g) and low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-32, 360 g) in the obtained solution. A predetermined amount (6000 g) of the intermediate layer coating solution (7200 g) was applied to the fine granules coated with pharmaceutically active ingredient (2550 g), which were obtained in Production Example 14, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 85°C, product temperature about 41°C, spray air volume about 100 NL/min, rotor speed

about 550 rpm, spray rate about 17 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried for 30 min and passed through a round sieve to give fine granules coated with intermediate layer with a particle size of 150 μm - 355 μm.

[Composition of fine granules coated with intermediate layer (135 mg)]

fine granules coated with pharmaceutically active ingredient (Production Example 14)	85 mg
hypromellose	14 mg
low-substituted hydroxypropyl cellulose	10 mg
talc	6 mg
titanium oxide	6 mg
mannitol	14 mg
total	135 mg

[0101]

Production Example 20

Production of polymer-coated fine granules

Purified water (1881.8 g) was heated to 80°C, and polysorbate 80 (17.5 g), glycerol monostearate (43.74 g), triethyl citrate (43.74 g), yellow ferric oxide (0.49 g) and ferric oxide (0.49 g) were dispersed therein. The suspension was cooled to room temperature, added to mixed dispersion (2916 g) of methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion (Eudragit FS30D, manufactured by Evonik Roehm) (2857.68 g) and methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer dispersion (Eudragit L30D-55, manufactured by Evonik Roehm) (58.32 g), and uniformly mixed to give a coating solution. A predetermined amount (4291 g) of the aforementioned coating solution (4903.76 g) was applied to the fine granules coated with intermediate layer (1215 g), which were obtained in Production Example 19, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 45°C, product temperature about 26°C, spray

air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 7 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, polymer-coated fine granules (2032 g) were obtained.

[Composition of polymer-coated fine granules (225.81 mg)]

fine granules coated with intermediate layer (Production Example 19)	135 mg
methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer	79.38 mg
methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer	1.62 mg
polysorbate 80	1.62 mg
glycerol monostearate	4.05 mg
triethyl citrate	4.05 mg
yellow ferric oxide	0.045 mg
ferric oxide	0.045 mg
total	225.81 mg

[0102]

Production Example 21

Production of mannitol-coated fine granules

Mannitol (135 g) was dissolved in purified water (810 g) to give a coating solution. A predetermined amount (630 g) of the aforementioned coating solution (945 g) was applied to the polymer-coated fine granules (2032 g), which were obtained in Production Example 20, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 70°C, product temperature about 34°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 10 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried for about 3 min and passed through a round sieve to give mannitol-coated fine granules with a particle size of 250 μm - 425 μm.

[Composition of mannitol-coated fine granules (235.8 mg)]

polymer-coated fine granules (Production Example 20)	225.8 mg

mannitol	10.0 mg
total	235.8 mg

[0103]

Production Example 22

Production of polymer-coated fine granules

Purified water (1881.8 g) was heated to 80°C, and polysorbate 80 (17.5 g), glycerol monostearate (43.74 g) and triethyl citrate (43.74 g), yellow ferric oxide (0.49 g) and ferric oxide (0.49 g) were dispersed therein. The suspension was cooled to room temperature, and added to methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion (Eudragit FS30D, manufactured by Evonik Roehm) (2916 g) and uniformly mixed to give a coating solution. A predetermined amount (4291 g) of the aforementioned coating solution (4903.76 g) was applied to the fine granules coated with intermediate layer (1215 g), which were obtained in Production Example 19, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 45°C, product temperature about 26°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 7 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, polymer-coated fine granules (2032 g) were obtained.

[Composition of polymer-coated fine granules (225.81 mg)]

fine granules coated with intermediate layer (Production Example 19)	135 mg
methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer	81 mg
polysorbate 80	1.62 mg
glycerol monostearate	4.05 mg
triethyl citrate	4.05 mg
yellow ferric oxide	0.045 mg
ferric oxide	0.045 mg
total	225.81 mg

[0104]

Production Example 23

Production of mannitol-coated fine granules

Mannitol (135 g) was dissolved in purified water (810 g) to give a coating solution. A predetermined amount (630 g) of the aforementioned coating solution (945 g) was applied to the polymer-coated fine granules (2032 g), which were obtained in Production Example 22, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 70°C, product temperature about 34°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 10 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried for about 3 min and passed through a round sieve to give mannitol-coated fine granules with a particle size of 250 μm - 425 μm.

[Composition of mannitol-coated fine granules (235.8 mg)]

polymer-coated fine granules (Production Example 22)	225.8 mg
mannitol	10.0 mg
total	235.8 mg

[0105]

Production Example 24

Production of polymer-coated fine granules

Purified water (1028.4 g) was heated to 80°C, and polysorbate 80 (8.75 g), glycerol monostearate (21.87 g) and triethyl citrate (43.74 g), yellow ferric oxide (0.256 g), triethyl citrate (43.74 g) and ferric oxide (0.256 g) were dispersed therein. The suspension was cooled to room temperature, and added to methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion (Eudragit FS30D, manufactured by Evonik Roehm) (1458 g) and uniformly mixed to give a coating solution. A predetermined amount (2241 g) of the aforementioned coating solution (2561.272 g) was applied to the fine granules coated with intermediate layer (1215 g), which were obtained in Production Example 19, using a rotary

fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 45°C, product temperature about 26°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 7 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, polymer-coated fine granules (1642 g) were obtained.

[Composition of polymer-coated fine granules (182.4324 mg)]

fine granules coated with intermediate layer (Production Example 19)	135 mg
methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer	40.5 mg
polysorbate 80	0.81 mg
glycerol monostearate	2.025 mg
triethyl citrate	4.05 mg
yellow ferric oxide	0.0237 mg
ferric oxide	0.0237 mg
total	182.4324 mg

[0106]

Production Example 25

Production of mannitol-coated fine granules

Mannitol (135 g) was dissolved in purified water (810 g) to give a coating solution. A predetermined amount (630 g) of the aforementioned coating solution (945 g) was applied to the polymer-coated fine granules (1642 g), which were obtained in Production Example 24, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 70°C, product temperature about 34°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 10 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried for about 3 min and passed through a round sieve to give mannitol-coated fine granules with a particle size of 250 μm - 425 μm.

[Composition of mannitol-coated fine granules (192.4 mg)]

polymer-coated fine granules (Production Example 24)	182.4 mg
mannitol	10.0 mg
total	192.4 mg

[0107]

Production Example 26

Production of polymer-coated fine granules

Purified water (1714.1 g) was heated to 80°C, and polysorbate 80 (14.58 g), glycerol monostearate (36.45 g), triethyl citrate (72.9 g), yellow ferric oxide (0.427 g) and ferric oxide (0.427 g) were dispersed therein. The suspension was cooled to room temperature, and added to methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion (Eudragit FS30D, manufactured by Evonik Roehm) (2430 g) and uniformly mixed to give a coating solution. A predetermined amount (3735 g) of the aforementioned coating solution (4268.884 g) was applied to the fine granules coated with intermediate layer (1215 g), which were obtained in Production Example 19, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 45°C, product temperature about 26°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 7 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, polymer-coated fine granules (1926 g) were obtained.

[Composition of polymer-coated fine granules (214.054 mg)]

fine granules coated with intermediate layer (Production Example 19)	135 mg
methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer	67.5 mg
polysorbate 80	1.35 mg
glycerol monostearate	3.375 mg
triethyl citrate	6.75 mg
yellow ferric oxide	0.0395 mg
ferric oxide	0.0395 mg

total	214.054 mg

[0108]

Production Example 27

Production of mannitol-coated fine granules

Mannitol (135 g) was dissolved in purified water (810 g) to give a coating solution. A predetermined amount (630 g) of the aforementioned coating solution (945 g) was applied to the polymer-coated fine granules (1926 g), which were obtained in Production Example 26, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 70°C, product temperature about 34°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 10 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried for 3 min and passed through a round sieve to give mannitol-coated fine granules with a particle size of 250 μm - 425 μm.

[Composition of mannitol-coated fine granules (224.1 mg)]

polymer-coated fine granules (Production Example 26)	214.1 mg
mannitol	10.0 mg
total	224.1 mg

[0109]

Production Example 28

Production of fine granules coated with pharmaceutically active ingredient

Core granules to be the core of controlled release fine granules B were produced as follows. Hydroxypropyl cellulose (HPC-SL-T, 360 g) and mannitol (270 g) were dissolved in purified water (4680 g), talc (270 g), low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-32, 180 g) and magnesium carbonate (360 g) were dispersed in this solution. Compound X (540 g) was uniformly dispersed in the obtained dispersion to give a coating solution. A predetermined amount (5550 g) of the compound X-containing coating solution (6660 g) was

applied to lactose-crystalline cellulose spheres (Nonpareil 105T, 945 g) using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 85°C, product temperature about 31°C, spray air volume about 80 NL/min, rotor speed about 500 rpm, spray rate about 14 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, core granules (2550 g) were obtained.

[Composition of fine granules coated with pharmaceutically active ingredient (85 mg)]

lactose-crystalline cellulose spheres (Nonpareil 105T)	30 mg
compound X	15 mg
mannitol	7.5 mg
talc	7.5 mg
magnesium carbonate	10 mg
low-substituted hydroxypropyl cellulose	5 mg
hydroxypropyl cellulose	10 mg
total	85 mg

[0110]

Production Example 29

Production of fine granules coated with intermediate layer

The pharmaceutically active ingredient-coated fine granules obtained in Production Example 28 was coated with an intermediate layer coating solution using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION), and directly dried to give fine granules with the following composition. The intermediate layer coating solution was produced by dissolving hypromellose (TC-5EW, 504 g) and mannitol (504 g) in purified water (5400 g), and dispersing titanium oxide (216 g), talc (216 g) and low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-32, 360 g) in the obtained solution. A predetermined amount (6000 g) of the intermediate layer coating solution (7200 g) was applied to the fine granules coated with pharmaceutically active

ingredient (2550 g), which were obtained in Production Example 28, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 85°C, product temperature about 41°C, spray air volume about 100 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 17 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried for about 30 min and passed through a round sieve to give fine granules coated with intermediate layer with a particle size of 150 μm - 355 μm.

[Composition of fine granules coated with intermediate layer (135 mg)]

fine granules coated with pharmaceutically active ingredient (Production Example 28)	85 mg
hypromellose	14 mg
low-substituted hydroxypropyl cellulose	10 mg
talc	6 mg
titanium oxide	6 mg
mannitol	14 mg
total	135 mg

[0111]

Production Example 30

Production of polymer-coated fine granules

Purified water (1568.2 g) was heated to 80°C, and polysorbate 80 (14.58 g), glycerol monostearate (36.45 g), triethyl citrate (36.45 g), yellow ferric oxide (0.409 g) and ferric oxide (0.409 g) were dispersed therein. The suspension was cooled to room temperature, added to mixed dispersion (2430 g) of methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion (Eudragit FS30D, manufactured by Evonik Roehm) (2187 g) and methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer dispersion (Eudragit L30D-55, manufactured by Evonik Roehm) (243 g), and uniformly mixed to give a coating solution. A predetermined amount (3576 g) of the aforementioned coating solution (4086.498 g) was applied

to the fine granules coated with intermediate layer (1215 g), which were obtained in Production Example 29, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 45°C, product temperature about 26°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 7 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, polymer-coated fine granules (1896 g) were obtained.

[Composition of polymer-coated fine granules (210.676 mg)]

fine granules coated with intermediate layer (Production Example 29)	135 mg
methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer	60.75 mg
methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer	6.75 mg
polysorbate 80	1.35 mg
glycerol monostearate	3.375 mg
triethyl citrate	3.375 mg
yellow ferric oxide	0.038 mg
ferric oxide	0.038 mg
total	210.676 mg

[0112]

Production Example 31

Production of mannitol-coated fine granules

Mannitol (135 g) was dissolved in purified water (810 g) to give a coating solution. A predetermined amount (630 g) of the aforementioned coating solution (945 g) was applied to the polymer-coated fine granules (1896 g), which were obtained in Production Example 30, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 70°C, product temperature about 34°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 10 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried for 3 min and passed

through a round sieve to give mannitol-coated fine granules with a particle size of 250 μm - 425 μm.

[Composition of mannitol-coated fine granules (220.7 mg)]

polymer-coated fine granules (Production Example 30)	210.7 mg
mannitol	10.0 mg
total	220.7 mg

[0113]

Production Example 32

Production of polymer-coated fine granules

Purified water (1028.4 g) was heated to 80°C, and polysorbate 80 (8.75 g), glycerol monostearate (21.87 g), triethyl citrate (43.74 g), yellow ferric oxide (0.256 g) and ferric oxide (0.256 g) were dispersed therein. The suspension was cooled to room temperature, added to mixed dispersion (1458 g) of methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion (Eudragit FS30D, manufactured by Evonik Roehm) (1312 g)and methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer dispersion (Eudragit L30D-55, manufactured by Evonik Roehm) (146 g),and uniformly mixed to give a coating solution. A predetermined amount (2241 g) of the aforementioned coating solution (2561.272 g) was applied to the fine granules coated with intermediate layer (1215 g), which were obtained in Production Example 29, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 45°C, product temperature about 26°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 7 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, polymer-coated fine granules (1642 g) were obtained.

[Composition of polymer-coated fine granules (182.4324 mg)]

fine granules coated with intermediate layer (Production Example 29)	135 mg
methacrylic acid-methyl acrylate-methyl	

methacrylate copolymer	36.45 mg
methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer	4.05 mg
polysorbate 80	0.81 mg
glycerol monostearate	2.025 mg
triethyl citrate	4.05 mg
yellow ferric oxide	0.0237 mg
ferric oxide	0.0237 mg
total	182.4324 mg

[0114]

Production Example 33

Production of mannitol-coated fine granules

Mannitol (135 g) was dissolved in purified water (810 g) to give a coating solution. A predetermined amount (630 g) of the aforementioned coating solution (945 g) was applied to the polymer-coated fine granules (1642 g), which were obtained in Production Example 32, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 70°C, product temperature about 34°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 10 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried for about 3 min and passed through a round sieve to give mannitol-coated fine granules with a particle size of 250 μm - 425 μm.

[Composition of mannitol-coated fine granules (192.4 mg)]

polymer-coated fine granules (Production Example 32)	182.4 mg
mannitol	10.0 mg
total	192.4 mg

[0115]

Production Example 34

Production of outer layer component-granulated powder

Mannitol (1890 g), low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-33, 300 g), crystalline cellulose (300 g), crospovidone (150 g) and aspartame (90 g) were charged in a

fluid bed granulator (FD-3S, manufactured by POWREX CORPORATION), and they were granulated while spraying an aqueous solution of mannitol (150 g) and anhydrous citric acid (30 g) in purified water (820 g) and dried to give an outer layer component-granulated powder (2910 g).

[0116]

Example 5

Production of orally-disintegrating solid preparation

The polymer-coated fine granules (346.3 g) obtained in Production Example 25, the polymer-coated fine granules (230.9 g) obtained in Production Example 33, the outer layer component-granulated powder (607.6 g) obtained in Production Example 34, flavor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (6.1 g) and magnesium stearate (9.1 g) were mixed in a bag to give a mixed powder. The obtained mixed powder (1200 g) was tabletted using a rotary tabletting machine (Correct 19K AWC) (500 mg/tablet, a 12 mmϕ punch, flat-faced with beveled edge, tabletting pressure 13 kN) to give the orally-disintegrating solid preparation (500 mg) containing compound X (30 mg) of the present invention.

[0117]

Example 6

Production of orally-disintegrating solid preparation

The polymer-coated fine granules (346.3 g) obtained in Production Example 25, the polymer-coated fine granules (230.9 g) obtained in Production Example 33, the outer layer component-granulated powder (841.8 g) obtained in Production Example 34, flavor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (8.4 g) and magnesium stearate (12.6 g) were mixed in a bag to give a mixed powder. The obtained mixed powder (1440 g) was tabletted using a rotary tabletting machine (Correct 19K AWC) (600 mg/tablet, a 12 mmϕ punch, flat-faced with beveled edge, tabletting pressure 11 kN) to give the orally-disintegrating solid preparation (600 mg) containing compound X (30 mg) of the present invention.

[0118]

Example 7

Production of orally-disintegrating solid preparation

The polymer-coated fine granules (346.3 g) obtained in Production Example 25, the polymer-coated fine granules (230.9 g) obtained in Production Example 33, the outer layer component-granulated powder (1075.9 g) obtained in Production Example 34, flavor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (10.8 g) and magnesium stearate (16.1 g) were mixed in a bag to give a mixed powder. The obtained mixed powder (1680 g) was tabletted using a rotary tabletting machine (Correct 19K AWC) (700 mg/tablet, a 12 mmϕ punch, flat-faced with beveled edge, tabletting pressure 9 kN) to give the orally-disintegrating solid preparation (700 mg) containing compound X (30 mg) of the present invention.

[0119]

Example 8

Production of orally-disintegrating solid preparation

The polymer-coated fine granules (403.4 g) obtained in Production Example 27, the polymer-coated fine granules (230.9 g) obtained in Production Example 33, the outer layer component-granulated powder (669.0 g) obtained in Production Example 34, flavor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (6.7 g) and magnesium stearate (10.0 g) were mixed in a bag to give a mixed powder. The obtained mixed powder (1320 g) was tabletted using a rotary tabletting machine (Correct 19K AWC) (550 mg/tablet, a 12 mmϕ punch, flat-faced with beveled edge, tabletting pressure 12 kN) to give the orally-disintegrating solid preparation (550 mg) containing compound X (30 mg) of the present invention.

[0120]

Example 9

Production of orally-disintegrating solid preparation

The polymer-coated fine granules (403.4 g) obtained in Production Example 27, the polymer-coated fine granules (230.9

g) obtained in Production Example 33, the outer layer component-granulated powder (903.2 g) obtained in Production Example 34, flavor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (9.0 g) and magnesium stearate (13.5 g) were mixed in a bag to give a mixed powder. The obtained mixed powder (1560 g) was tabletted using a rotary tabletting machine (Correct 19K AWC) (650 mg/tablet, a 12 mmϕ punch, flat-faced with beveled edge, tabletting pressure 10 kN) to give the orally-disintegrating solid preparation (650 mg) containing compound X (30 mg) of the present invention.

[0121]

Example 10

Production of orally-disintegrating solid preparation

The polymer-coated fine granules (403.4 g) obtained in Production Example 27, the polymer-coated fine granules (230.9 g) obtained in Production Example 33, the outer layer component-granulated powder (1137.3 g) obtained in Production Example 34, flavor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (11.4 g) and magnesium stearate (17.1 g) were mixed in a bag to give a mixed powder. The obtained mixed powder (1800.1 g) was tabletted using a rotary tabletting machine (Correct 19K AWC) (750 mg/tablet, a 12 mmϕ punch, flat-faced with beveled edge, tabletting pressure 9 kN) to give the orally-disintegrating solid preparation (750 mg) containing compound X (30 mg) of the present invention.

[0122]

Production Example 35

Production of fine granules coated with pharmaceutically active ingredient

Core granules to be the core of controlled release fine granules A were produced as follows. Hydroxypropyl cellulose (HPC-SL-T, 360 g) was dissolved in purified water (4680 g), low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-32, 180 g) and magnesium carbonate (360 g) were dispersed in this solution. Compound X (1080 g) was uniformly dispersed in the obtained

dispersion to give a coating solution. A predetermined amount (5550 g) of the compound X-containing coating solution (6660 g) was applied to lactose-crystalline cellulose spheres (Nonpareil 105T, 900 g) using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 70°C, product temperature about 31°C, spray air volume about 80 NL/min, rotor speed about 500 rpm, spray rate about 17 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, core granules (2550 g) were obtained.

[Composition of fine granules coated with pharmaceutically active ingredient (63.75 mg)]

lactose-crystalline cellulose spheres (Nonpareil 105T)	22.5 mg
compound X	22.5 mg
magnesium carbonate	7.5 mg
low-substituted hydroxypropyl cellulose	3.75 mg
hydroxypropyl cellulose	7.5 mg
total	63.75 mg

[0123]

Production Example 36

Production of fine granules coated with intermediate layer

The pharmaceutically active ingredient-coated fine granules obtained in Production Example 35 was coated with an intermediate layer coating solution using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION), and directly dried to give fine granules with the following composition. The intermediate layer coating solution was produced by dissolving hypromellose (TC-5E, 252 g) and mannitol (252 g) in purified water (2700 g), and dispersing titanium oxide (108 g), talc (108 g) and low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-32, 180 g) in the obtained solution. A predetermined amount (3000 g) of the intermediate layer coating solution (3600 g) was applied to the fine granules coated with pharmaceutically active

ingredient (2550 g), which were obtained in Production Example 35, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 70°C, product temperature about 41°C, spray air volume about 100 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 16 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried for about 40 min and passed through a round sieve to give fine granules coated with intermediate layer with a particle size of 150 μm - 355 μm.

[Composition of fine granules coated with intermediate layer (82.5 mg)]

fine granules coated with pharmaceutically active ingredient (Production Example 35)	63.75 mg
hypromellose	5.25 mg
low-substituted hydroxypropyl cellulose	3.75 mg
talc	2.25 mg
titanium oxide	2.25 mg
mannitol	5.25 mg
total	82.5 mg

[0124]

Production Example 37

Production of fine granules coated with intermediate layer

The pharmaceutically active ingredient-coated fine granules obtained in Production Example 36 was coated with an intermediate layer coating solution using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION) to give fine granules with the following composition. The intermediate layer coating solution was produced by dissolving hypromellose (TC-5E, 252 g) and mannitol (252 g) in purified water (2700 g), and dispersing titanium oxide (108 g), talc (108 g) and low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-32, 180 g) in the obtained solution. A predetermined amount (900 g) of the intermediate layer coating solution (3600 g) was applied to the fine

granules coated with intermediate layer (990 g), which were obtained in Production Example 36, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 70°C, product temperature about 41°C, spray air volume about 100 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 16 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, fine granules coated with intermediate layer (1215 g) were obtained.

[Composition of fine granules coated with intermediate layer (101.25 mg)]

fine granules coated with intermediate layer (Production Example 36)	82.5 mg
hypromellose	5.25 mg
low-substituted hydroxypropyl cellulose	3.75 mg
talc	2.25 mg
titanium oxide	2.25 mg
mannitol	5.25 mg
total	101.25 mg

[0125]

Production Example 38

Production of polymer-coated fine granules

Purified water (1714.4 g) was heated to 80°C, and polysorbate 80 (14.58 g), glycerol monostearate (36.45 g), triethyl citrate (72.9 g), yellow ferric oxide (0.675 g) and ferric oxide (0.675 g) were dispersed therein. The suspension was cooled to room temperature, added to mixed dispersion (2430.5 g) of methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion (Eudragit FS30D, manufactured by Evonik Roehm) (2309 g) and methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer dispersion (Eudragit L30D-55, manufactured by Evonik Roehm) (121.5 g), and uniformly mixed to give a coating solution. A predetermined amount (3735 g) of the aforementioned coating solution (4270 g) was applied to the fine granules coated with intermediate layer (1215 g),

which were obtained in Production Example 37, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 40°C, product temperature about 26°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 7 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, polymer-coated fine granules (1927 g) were obtained.

[Composition of polymer-coated fine granules (160.575 mg)]

fine granules coated with intermediate layer (Production Example 37)	101.25 mg
methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer	48.09375 mg
methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer	2.53125 mg
polysorbate 80	1.0125 mg
glycerol monostearate	2.53125 mg
triethyl citrate	5.0625 mg
yellow ferric oxide	0.046875 mg
ferric oxide	0.046875 mg
total	160.575 mg

[0126]

Production Example 39

Production of mannitol-coated fine granules

Mannitol (150 g) was dissolved in purified water (900 g) to give a coating solution. A predetermined amount (630 g) of the aforementioned coating solution (1050 g) was applied to the polymer-coated fine granules (1927 g), which were obtained in Production Example 38, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 60°C, product temperature about 34°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 10 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried for about 40 min and passed through a round sieve to give mannitol-coated fine

granules with a particle size of 250 μm - 425 μm.

[Composition of mannitol-coated fine granules (168.075 mg)]

polymer-coated fine granules (Production Example 38)	160.575 mg
mannitol	7.5 mg
total	168.075 mg

[0127]

Production Example 40

Production of polymer-coated fine granules

Purified water (1714.4 g) was heated to 80°C, and polysorbate 80 (14.58 g), glycerol monostearate (36.45 g), triethyl citrate (72.9 g), yellow ferric oxide (0.675 g) and ferric oxide (0.675 g) were dispersed therein. The suspension was cooled to room temperature, and added to methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion (Eudragit FS30D, manufactured by Evonik Roehm) (2430 g) and uniformly mixed to give a coating solution. A predetermined amount (3735 g) of the aforementioned coating solution (4270 g) was applied to the fine granules coated with intermediate layer (1215 g), which were obtained in Production Example 37, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 40°C, product temperature about 26°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 7 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, polymer-coated fine granules (1927 g) were obtained.

[Composition of polymer-coated fine granules (160.575 mg)]

fine granules coated with intermediate layer (Production Example 37)	101.25 mg
methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer	50.625 mg
polysorbate 80	1.0125 mg
glycerol monostearate	2.53125 mg
triethyl citrate	5.0625 mg

yellow ferric oxide	0.046875 mg
ferric oxide	0.046875 mg
total	160.575 mg

[0128]

Production Example 41

Production of mannitol-coated fine granules

Mannitol (150 g) was dissolved in purified water (900 g) to give a coating solution. A predetermined amount (630 g) of the aforementioned coating solution (1050 g) was applied to the polymer-coated fine granules (1927 g), which were obtained in Production Example 40, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 60°C, product temperature about 34°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 10 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried for about 40 min and passed through a round sieve to give mannitol-coated fine granules with a particle size of 250 μm - 425 μm.

[Composition of mannitol-coated fine granules (168.075 mg)]

polymer-coated fine granules (Production Example 40)	160.575 mg
mannitol	7.5 mg
total	168.075 mg

[0129]

Production Example 42

Production of fine granules coated with pharmaceutically active ingredient

Core granules to be the core of controlled release fine granules B were produced as follows. Hydroxypropyl cellulose (HPC-SL-T, 360 g) and mannitol (270 g) were dissolved in purified water (4680 g), talc (270 g), low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-32, 180 g) and magnesium carbonate (360 g) were dispersed in this solution. Compound X (540 g) was uniformly dispersed in the obtained dispersion to

give a coating solution. A predetermined amount (5550 g) of the compound X-containing coating solution (6660 g) was applied to lactose-crystalline cellulose spheres (Nonpareil 105T, 900 g) using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 70°C, product temperature about 31°C, spray air volume about 80 NL/min, rotor speed about 500 rpm, spray rate about 14 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, core granules (2550 g) were obtained.

[Composition of fine granules coated with pharmaceutically active ingredient (42.5 mg)]

lactose-crystalline cellulose spheres (Nonpareil 105T)	15 mg
compound X	7.5 mg
mannitol	3.75 mg
talc	3.75 mg
magnesium carbonate	5 mg
low-substituted hydroxypropyl cellulose	2.5 mg
hydroxypropyl cellulose	5 mg
total	42.5mg

[0130]

Production Example 43

Production of fine granules coated with intermediate layer

The pharmaceutically active ingredient-coated fine granules obtained in Production Example 42 was coated with an intermediate layer coating solution using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION), and directly dried to give fine granules with the following composition. The intermediate layer coating solution was produced by dissolving hypromellose (TC-5E, 252 g) and mannitol (252 g) in purified water (2700 g), and dispersing titanium oxide (108 g), talc (108 g) and low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-32, 180 g) in the obtained solution. A predetermined amount (3000 g) of the

intermediate layer coating solution (3600 g) was applied to the fine granules coated with pharmaceutically active ingredient (2550 g), which were obtained in Production Example 42, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 70°C, product temperature about 41°C, spray air volume about 100 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 16 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried for about 40 min and passed through a round sieve to give fine granules coated with intermediate layer with a particle size of 150 μm - 355 μm.

[Composition of fine granules coated with intermediate layer (55 mg)]

fine granules coated with pharmaceutically active ingredient (Production Example 42)	42.5 mg
hypromellose	3.5 mg
low-substituted hydroxypropyl cellulose	2.5 mg
talc	1.5 mg
titanium oxide	1.5 mg
mannitol	3.5 mg
total	55 mg

[0131]

Production Example 44

Production of fine granules coated with intermediate layer

The fine granules coated with intermediate layer obtained in Production Example 43 was coated with an intermediate layer coating solution using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION) to give fine granules with the following composition. The intermediate layer coating solution was produced by dissolving hypromellose (TC-5E, 252 g) and mannitol (252 g) in purified water (2700 g), and dispersing titanium oxide (108 g), talc (108 g) and low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-32, 180 g) in the obtained solution. A predetermined amount (900 g) of the

intermediate layer coating solution (3600 g) was applied to the fine granules coated with intermediate layer (990 g), which were obtained in Production Example 43, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 70°C, product temperature about 41°C, spray air volume about 100 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 16 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, fine granules coated with intermediate layer (1215 g) were obtained.

[Composition of fine granules coated with intermediate layer (67.5 mg)]

fine granules coated with intermediate layer (Production Example 43)	55 mg
hypromellose	3.5 mg
low-substituted hydroxypropyl cellulose	2.5 mg
talc	1.5 mg
titanium oxide	1.5 mg
mannitol	3.5 mg
total	67.5 mg

[0132]

Production Example 45

Production of polymer-coated fine granules

Purified water (1714.4 g) was heated to 80°C, and polysorbate 80 (14.58 g), glycerol monostearate (36.45 g), triethyl citrate (72.9 g), yellow ferric oxide (0.675 g) and ferric oxide (0.675 g) were dispersed therein. The suspension was cooled to room temperature, and added to mixed dispersion (2430.5 g) of methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion (Eudragit FS30D, manufactured by Evonik Roehm) (2309 g) and methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer dispersion (Eudragit L30D-55, manufactured by Evonik Roehm) (121.5 g), and uniformly mixed to give a coating solution. A predetermined amount (3735 g) of the aforementioned coating solution (4270 g) was applied to

the fine granules coated with intermediate layer (1215 g), which were obtained in Production Example 44, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 40°C, product temperature about 40°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 7 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, polymer-coated fine granules (1927 g) were obtained.

[Composition of polymer-coated fine granules (107.05 mg)]

fine granules coated with intermediate layer (Production Example 44)	67.5 mg
methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer	28.6875 mg
methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer	5.0625 mg
polysorbate 80	0.675 mg
glycerol monostearate	1.6875 mg
triethyl citrate	3.375 mg
yellow ferric oxide	0.03125 mg
ferric oxide	0.03125 mg
total	107.05 mg

[0133]

Production Example 46

Production of mannitol-coated fine granules

Mannitol (150 g) was dissolved in purified water (900 g) to give a coating solution. A predetermined amount (630 g) of the aforementioned coating solution (1050 g) was applied to the polymer-coated fine granules (1927 g), which were obtained in Production Example 45, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 60°C, product temperature about 34°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 10 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried for about 40 min and

passed through a round sieve to give mannitol-coated fine granules with a particle size of 250 μm - 425 μm.

[Composition of mannitol-coated fine granules (112.05 mg)]

polymer-coated fine granules (Production Example 45)	107.05 mg
mannitol	5 mg
total	112.05 mg

[0134]

Production Example 47

Production of outer layer component-granulated powder

Mannitol (3452 g), low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-33, 544 g), crystalline cellulose (544 g) and crospovidone (272 g) were charged in a fluid bed granulator (FD-5S, manufactured by POWREX CORPORATION), and they were granulated while spraying an aqueous solution of mannitol (272 g) and anhydrous citric acid (54.4 g) in purified water (1488 g) and dried to give an outer layer component-granulated powder (5138 g).

[Composition of outer layer component-granulated powder (302.275 mg)]

mannitol	219.075 mg
low-substituted hydroxypropyl cellulose	32 mg
crystalline cellulose	32 mg
crospovidone	16 mg
anhydrous citric acid	3.2 mg
total	302.275 mg

[0135]

Example 11

Production of orally-disintegrating solid preparation

The mannitol-coated fine granules (1345 g) obtained in Production Example 39, the mannitol-coated fine granules (896.4 g) obtained in Production Example 46, the outer layer component-granulated powder (2418 g) obtained in Production Example 47, sucralose (76.8 g), flavor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (25.6 g) and magnesium stearate (38.4 g)

were mixed using a tumbling mixer to give a mixed powder. The obtained mixed powder (4800 g) was tabletted using a rotary tabletting machine (AQUARIUS, manufactured by Kikusui Seisakusho Ltd.) (600 mg/tablet, a 12 mmϕ punch, flat-faced with beveled edge, tabletting pressure 12.5 kN) to give the orally-disintegrating solid preparation (600 mg) containing compound X (30 mg) of the present invention. The hardness and the disintegration time in the oral cavity of the obtained tablet were 36 N and 37 seconds, respectively. The dissolution rate of the obtained tablet in 0.1N HCl in 2 hours was 1.3%, showing superior acid resistance.

[Composition of orally-disintegrating solid preparation (600 mg)]

mannitol-coated fine granules (Production Example 39)	168.075 mg
mannitol-coated fine granules (Production Example 46)	112.05 mg
outer layer component-granulated powder (Production Example 47)	302.275 mg
sucralose	9.6 mg
flavor	3.2 mg
magnesium stearate	4.8 mg
total	600 mg

[0136]

Example 12

Production of orally-disintegrating solid preparation

The mannitol-coated fine granules (1345 g) obtained in Production Example 41, the mannitol-coated fine granules (896.4 g) obtained in Production Example 46, the outer layer component-granulated powder (2418 g) obtained in Production Example 47, sucralose (76.8 g), flavor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (25.6 g) and magnesium stearate (38.4 g) were mixed using a tumbling mixer to give a mixed powder. The obtained mixed powder (4800 g) was tabletted using a rotary tabletting machine (AQUARIUS, manufactured by Kikusui

Seisakusho Ltd.) (600 mg/tablet, a 12 mmϕ punch, flat-faced with beveled edge, tabletting pressure 12.5 kN) to give the orally-disintegrating solid preparation (600 mg) containing compound X (30 mg) of the present invention. The hardness and the disintegration time in the oral cavity of the obtained tablet were 37 N and 38 seconds, respectively. The dissolution rate of the obtained tablet in 0.1N HCl in 2 hours was 0.7%, showing superior acid resistance.

[Composition of orally-disintegrating solid preparation (600 mg)]

mannitol-coated fine granules (Production Example 41)	168.075 mg
mannitol-coated fine granules (Production Example 46)	112.05 mg
outer layer component-granulated powder (Production Example 47)	302.275 mg
sucralose	9.6 mg
flavor	3.2 mg
magnesium stearate	4.8 mg
total	600 mg

[0137]

Production Example 48

Production of fine granules coated with intermediate layer

The fine granules coated with pharmaceutically active ingredient obtained in Production Example 35 was coated with an intermediate layer coating solution using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION), and directly dried to give fine granules with the following composition. The intermediate layer coating solution was produced by dissolving hypromellose (TC-5E, 126 g) and mannitol (126 g) in purified water (1350 g), and dispersing titanium oxide (54 g), talc (54 g) and low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-32, 90 g) in the obtained solution. A predetermined amount (1500 g) of the intermediate layer coating solution (1800 g) was applied to

the fine granules coated with pharmaceutically active ingredient (2550 g), which were obtained in Production Example 35, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 85°C, product temperature about 41°C, spray air volume about 100 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 16 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried for about 40 min and passed through a round sieve to give fine granules coated with intermediate layer with a particle size of 150 μm - 355 μm.

[Composition of fine granules coated with intermediate layer (73.125 mg)]

fine granules coated with pharmaceutically active ingredient (Production Example 35)	63.75 mg
hypromellose	2.625 mg
low-substituted hydroxypropyl cellulose	1.875 mg
talc	1.125 mg
titanium oxide	1.125 mg
mannitol	2.625 mg
total	73.125 mg

[0138]

Production Example 49

Production of fine granules coated with intermediate layer

The fine granules coated with intermediate layer obtained in Production Example 48 was coated with an intermediate layer coating solution using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION) to give fine granules with the following composition. The intermediate layer coating solution was produced by dissolving hypromellose (TC-5E, 105 g) and mannitol (105 g) in purified water (1125 g), and dispersing titanium oxide (45 g), talc (45 g) and low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-32, 75 g) in the obtained solution. A predetermined amount (500 g) of the intermediate layer coating solution (1500 g) was applied to

the fine granules coated with intermediate layer (975 g), which were obtained in Production Example 48, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 85°C, product temperature about 41°C, spray air volume about 100 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 16 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, fine granules coated with intermediate layer (1100 g) were obtained.

[Composition of fine granules coated with intermediate layer (82.5 mg)]

fine granules coated with intermediate layer (Production Example 48)	73.125 mg
hypromellose	2.625 mg
low-substituted hydroxypropyl cellulose	1.875 mg
talc	1.125 mg
titanium oxide	1.125 mg
mannitol	2.625 mg
total	82.5 mg

[0139]

Production Example 50

Production of polymer-coated fine granules

Purified water (1551.9 g) was heated to 80°C, and polysorbate 80 (13.2 g), glycerol monostearate (33 g), triethyl citrate (66 g), yellow ferric oxide (0.386 g) and ferric oxide (0.386 g) were dispersed therein. The suspension was cooled to room temperature, and added to methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion (Eudragit FS30D, manufactured by Evonik Roehm) (2200 g) and uniformly mixed to give a coating solution. A predetermined amount (3382 g) of the aforementioned coating solution (3865 g) was applied to the fine granules coated with intermediate layer (1100 g), which were obtained in Production Example 49, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions

were: inlet air temperature about 45°C, product temperature about 26°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 7 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, polymer-coated fine granules (1744 g) were obtained.

[Composition of polymer-coated fine granules (130.811 mg)]

fine granules coated with intermediate layer (Production Example 49)	82.5 mg
methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer	41.25 mg
polysorbate 80	0.825 mg
glycerol monostearate	2.0625 mg
triethyl citrate	4.125 mg
yellow ferric oxide	0.02415 mg
ferric oxide	0.02415 mg
total	130.811 mg

[0140]

Production Example 51

Production of mannitol-coated fine granules

Mannitol (150 g) was dissolved in purified water (900 g) to give a coating solution. A predetermined amount (700 g) of the aforementioned coating solution (1050 g) was applied to the polymer-coated fine granules (1744 g), which were obtained in Production Example 50, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 70°C, product temperature about 34°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 10 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried for about 40 min and passed through a round sieve to give mannitol coated fine granules with a particle size of 250 μm - 425 μm.

[Composition of mannitol-coated fine granules (138.311 mg)]

polymer-coated fine granules (Production Example 50)	130.811 mg

mannitol	7.5 mg
total	138.311 mg

[0141]

Production Example 52

Production of polymer-coated fine granules

Purified water (1551.9 g) was heated to 80°C, and polysorbate 80 (13.2 g), glycerol monostearate (33 g), triethyl citrate (66 g), yellow ferric oxide (0.386 g) and ferric oxide (0.386 g) were dispersed therein. The suspension was cooled to room temperature, and added to mixed dispersion (2200 g) of methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion (Eudragit FS30D, manufactured by Evonik Roehm) (2090 g) and methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer dispersion (Eudragit L30D-55, manufactured by Evonik Roehm) (110 g), and uniformly mixed to give a coating solution. A predetermined amount (3382 g) of the aforementioned coating solution (3865 g) was applied to the fine granules coated with intermediate layer (1100 g), which were obtained in Production Example 49, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 45°C, product temperature about 26°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 7 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, polymer-coated fine granules (1744 g) were obtained.

[Composition of polymer-coated fine granules (130.811 mg)]

fine granules coated with intermediate layer (Production Example 49)	82.5 mg
methacrylic acid - methyl acrylate - methyl methacrylate copolymer	39.1875 mg
methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer	2.0625 mg
polysorbate 80	0.825 mg
glycerol monostearate	2.0625 mg
triethyl citrate	4.125 mg

yellow ferric oxide	0.02415 mg
ferric oxide	0.02415 mg
total	130.811 mg

[0142]

Production Example 53

Production of mannitol-coated fine granules

Mannitol (150 g) was dissolved in purified water (900 g) to give a coating solution. A predetermined amount (700 g) of the aforementioned coating solution (1050 g) was applied to the polymer-coated fine granules (1744 g), which were obtained in Production Example 52, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 70°C, product temperature about 34°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 10 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried for about 40 min and passed through a round sieve to give mannitol-coated fine granules with a particle size of 250 μm - 425 μm.

[Composition of mannitol-coated fine granules (138.311 mg)]

polymer-coated fine granules (Production Example 52)	130.811 mg
mannitol	7.5 mg
total	138.311 mg

[0143]

Production Example 54

Production of fine granules coated with intermediate layer

The fine granules coated with pharmaceutically active ingredient obtained in Production Example 42 was coated with an intermediate layer coating solution using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION), and directly dried to give fine granules with the following composition. The intermediate layer coating solution was produced by dissolving hypromellose (TC-5E, 126 g) and mannitol (126 g) in purified water (1350 g), and

dispersing titanium oxide (54 g), talc (54 g) and low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-32, 90 g) in the obtained solution. A predetermined amount (1500 g) of the intermediate layer coating solution (1800 g) was applied to the fine granules coated with pharmaceutically active ingredient (2550 g), which were obtained in Production Example 42, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 85°C, product temperature about 41°C, spray air volume about 100 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 16 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried for about 40 min and passed through a round sieve to give fine granules coated with intermediate layer with a particle size of 150 μm - 355 μm.

[Composition of fine granules coated with intermediate layer (48.75 mg)]

fine granules coated with pharmaceutically active ingredient (Production Example 42)	42.5 mg
hypromellose	1.75 mg
low-substituted hydroxypropyl cellulose	1.25 mg
talc	0.75 mg
titanium oxide	0.75 mg
mannitol	1.75 mg
total	48.75 mg

[0144]

Production Example 55

Production of fine granules coated with intermediate layer

The fine granules coated with intermediate layer obtained in Production Example 54 was coated with an intermediate layer coating solution using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION) to give fine granules with the following composition. The intermediate layer coating solution was produced by dissolving hypromellose (TC-5E, 105 g) and mannitol (105 g) in purified water (1125 g),

and dispersing titanium oxide (45 g), talc (45 g) and low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-32, 75 g) in the obtained solution. A predetermined amount (500 g) of the intermediate layer coating solution (1500 g) was applied to the fine granules coated with intermediate layer (975 g), which were obtained in Production Example 54, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 85°C, product temperature about 41°C, spray air volume about 100 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 16 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, fine granules coated with intermediate layer (1100 g) were obtained.

[Composition of fine granules coated with intermediate layer (55 mg)]

fine granules coated with intermediate layer (Production Example 54)	48.75 mg
hypromellose	1.75 mg
low-substituted hydroxypropyl cellulose	1.25 mg
talc	0.75 mg
titanium oxide	0.75 mg
mannitol	1.75 mg
total	55 mg

[0145]

Production Example 56

Production of polymer-coated fine granules

Purified water (1551.9 g) was heated to 80°C, and polysorbate 80 (13.2 g), glycerol monostearate (33 g), triethyl citrate (66 g), yellow ferric oxide (0.386 g) and ferric oxide (0.386 g) were dispersed therein. The suspension was cooled to room temperature, and added to mixed dispersion (2200 g) of methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion (Eudragit FS30D, manufactured by Evonik Roehm) (1870 g) and methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer dispersion (Eudragit L30D-55,

manufactured by Evonik Roehm) (330 g), and uniformly mixed to give a coating solution. A predetermined amount (3382 g) of the aforementioned coating solution (3865 g) was applied to the fine granules coated with intermediate layer (1100 g), which were obtained in Production Example 55, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 45°C, product temperature about 26°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 7 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, polymer-coated fine granules (1744 g) were obtained.

[Composition of polymer-coated fine granules (87.21 mg)]

fine granules coated with intermediate layer (Production Example 55)	55 mg
methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer	23.375 mg
methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer	4.125 mg
polysorbate 80	0.55 mg
glycerol monostearate	1.375 mg
triethyl citrate	2.75 mg
yellow ferric oxide	0.0161 mg
ferric oxide	0.0161 mg
total	87.21 mg

[0146]

Production Example 57

Production of mannitol-coated fine granules

Mannitol (150 g) was dissolved in purified water (900 g) to give a coating solution. A predetermined amount (700 g) of the aforementioned coating solution (1050 g) was applied to the polymer-coated fine granules (1744 g), which were obtained in Production Example 56, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 70°C, product temperature about 34°C, spray air volume about 120

NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 10 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried for about 40 min and passed through a round sieve to give mannitol-coated fine granules with a particle size of 250 μm - 425 μm.

[Composition of mannitol-coated fine granules (92.21 mg)]

polymer-coated fine granules (Production Example 56)	87.21 mg
mannitol	5 mg
total	92.21 mg

[0147]

Production Example 58

Production of outer layer component-granulated powder

Mannitol (1890 g), low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-33, 300 g), crystalline cellulose (300 g), crospovidone (150 g) and aspartame (90 g) were charged in a fluid bed granulator (FD-3S, manufactured by POWREX CORPORATION), and they were granulated while spraying an aqueous solution of mannitol (150 g) and anhydrous citric acid (30 g) in purified water (820 g) and dried to give an outer layer component-granulated powder (2910 g).

[Composition of outer layer component-granulated powder (165.2 mg)]

mannitol	115.9 mg
low-substituted hydroxypropyl cellulose	17 mg
crystalline cellulose	17 mg
crospovidone	8.5 mg
anhydrous citric acid	1.7 mg
aspartame	5.1 mg
total	165.2 mg

[0148]

Example 13

Production of orally-disintegrating solid preparation

The polymer-coated fine granules (276.6 g) obtained in Production Example 51, the polymer-coated fine granules (184.4

g) obtained in Production Example 57, the outer layer component-granulated powder (330.7 g) obtained in Production Example 58, flavor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (3.3 g) and magnesium stearate (5 g) were mixed in a bag to give a mixed powder. The obtained mixed powder (800 g) was tabletted using a rotary tabletting machine (Correct 19K AWC) (400 mg/tablet, a 12 mmϕ punch, flat-faced with beveled edge, tabletting pressure 15 kN) to give the orally-disintegrating solid preparation (400 mg) containing compound X (30 mg) of the present invention. The hardness and the disintegration time in the oral cavity of the obtained tablet were 32 N and 40 seconds, respectively. The dissolution rate of the obtained tablet in 0.1N HCl in 2 hours was 2.5%, showing superior acid resistance.

[Composition of orally-disintegrating solid preparation (400 mg)]

mannitol-coated fine granules (Production Example 51)	138.311 mg
mannitol-coated fine granules (Production Example 57)	92.21 mg
outer layer component-granulated powder (Production Example 58)	165.2 mg
flavor	1.7 mg
magnesium stearate	2.5 mg
total	400 mg

[0149]

Example 14

Production of orally-disintegrating solid preparation

The polymer-coated fine granules (276.6 g) obtained in Production Example 51, the polymer-coated fine granules (184.4 g) obtained in Production Example 57, the outer layer component-granulated powder (428.2 g) obtained in Production Example 58, flavor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (4.3 g) and magnesium stearate (6.4 g) were mixed in a bag to give a mixed powder. The obtained mixed powder (900 g) was

tabletted using a rotary tabletting machine (Correct 19K AWC) (450 mg /tablet, a 12 mmϕ punch, flat-faced with beveled edge, tabletting pressure 14 kN) to give the orally-disintegrating solid preparation (450 mg) containing compound X (30 mg) of the present invention. The hardness and the disintegration time in the oral cavity of the obtained tablet were 33 N and 38 seconds, respectively. The dissolution rate of the obtained tablet in 0.1N HCl in 2 hours was 1.9%, showing superior acid resistance.

[Composition of orally-disintegrating solid preparation (450 mg)]

mannitol-coated fine granules (Production Example 51)	138.311 mg
mannitol-coated fine granules (Production Example 57)	92.21 mg
outer layer component-granulated powder (Production Example 58)	214.1 mg
flavor	2.1 mg
magnesium stearate	3.2 mg
total	450 mg

[0150]

Example 15

Production of orally-disintegrating solid preparation

The polymer-coated fine granules (276.6 g) obtained in Production Example 51, the polymer-coated fine granules (184.4 g) obtained in Production Example 57, the outer layer component-granulated powder (525.9 g) obtained in Production Example 58, flavor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (5.3 g) and magnesium stearate (7.9 g) were mixed in a bag to give a mixed powder. The obtained mixed powder (1000 g) was tabletted using a rotary tabletting machine (Correct 19K AWC) (500 mg /tablet, a 12 mmϕ punch, flat-faced with beveled edge, tabletting pressure 13 kN) to give the orally-disintegrating solid preparation (500 mg) containing compound X (30 mg) of the present invention. The hardness and the disintegration

time in the oral cavity of the obtained tablet were 34 N and 39 seconds, respectively. The dissolution rate of the obtained tablet in 0.1N HCl in 2 hours was 1.6%, showing superior acid resistance.

[Composition of orally-disintegrating solid preparation (500 mg)]

mannitol-coated fine granules (Production Example 51)	138.311 mg
mannitol-coated fine granules (Production Example 57)	92.21 mg
outer layer component-granulated powder (Production Example 58)	262.9 mg
flavor	2.6 mg
magnesium stearate	3.9 mg
total	500 mg

[0151]

Example 16

Production of orally-disintegrating solid preparation

The polymer-coated fine granules (276.6 g) obtained in Production Example 53, the polymer-coated fine granules (184.4 g) obtained in Production Example 57, the outer layer component-granulated powder (330.7 g) obtained in Production Example 58, flavor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (3.3 g) and magnesium stearate (5 g) were mixed in a bag to give a mixed powder. The obtained mixed powder (800 g) was tabletted using a rotary tabletting machine (Correct 19K AWC) (400 mg /tablet, a 12 mmϕ punch, flat-faced with beveled edge, tabletting pressure 14 kN) to give the orally-disintegrating solid preparation (400 mg) containing compound X (30 mg) of the present invention. The hardness and the disintegration time in the oral cavity of the obtained tablet were 37 N and 43 seconds, respectively. The dissolution rate of the obtained tablet in 0.1N HCl in 2 hours was 2.2%, showing superior acid resistance.

[Composition of orally-disintegrating solid preparation (400

mg)]

mannitol-coated fine granules (Production Example 53)	138.311 mg
mannitol-coated fine granules (Production Example 57)	92.21 mg
outer layer component-granulated powder (Production Example 58)	165.2 mg
flavor	1.7 mg
magnesium stearate	2.5 mg
total	400 mg

[0152]

Example 17

Production of orally-disintegrating solid preparation

The polymer-coated fine granules (276.6 g) obtained in Production Example 53, the polymer-coated fine granules (184.4 g) obtained in Production Example 57, the outer layer component-granulated powder (428.2 g) obtained in Production Example 58, flavor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (4.3 g) and magnesium stearate (6.4 g) were mixed in a bag to give a mixed powder. The obtained mixed powder (900 g) was tabletted using a rotary tabletting machine (Correct 19K AWC) (450 mg/tablet, a 12 mmϕ punch, flat-faced with beveled edge, tabletting pressure 13 kN) to give the orally-disintegrating solid preparation (450 mg) containing compound X (30 mg) of the present invention. The hardness and the disintegration time in the oral cavity of the obtained tablet were 38 N and 35 seconds, respectively. The dissolution rate of the obtained tablet in 0.1N HCl in 2 hours was 1.6%, showing superior acid resistance.

[Composition of orally-disintegrating solid preparation (450 mg)]

mannitol-coated fine granules (Production Example 53)	138.311 mg
mannitol-coated fine granules (Production Example 57)	92.21 mg

outer layer component-granulated powder (Production Example 58)	214.1 mg
flavor	2.1 mg
magnesium stearate	3.2 mg
total	450 mg

[0153]

Example 18

Production of orally-disintegrating solid preparation

The polymer-coated fine granules (276.6 g) obtained in Production Example 53, the polymer-coated fine granules (184.4 g) obtained in Production Example 57, the outer layer component-granulated powder (525.9 g) obtained in Production Example 58, flavor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (5.3 g) and magnesium stearate (7.9 g) were mixed in a bag to give a mixed powder. The obtained mixed powder (1000 g) was tabletted using a rotary tabletting machine (Correct 19K AWC) (500 mg /tablet, a 12 mmϕ punch, flat-faced with beveled edge, tabletting pressure 11 kN) to give the orally-disintegrating solid preparation (500 mg) containing compound X (30 mg) of the present invention. The hardness and the disintegration time in the oral cavity of the obtained tablet were 36 N and 31 seconds, respectively. The dissolution rate of the obtained tablet in 0.1N HCl in 2 hours was 1.6%, showing superior acid resistance.

[Composition of orally-disintegrating solid preparation (500 mg)]

mannitol-coated fine granules (Production Example 53)	138.311 mg
mannitol-coated fine granules (Production Example 57)	92.21 mg
outer layer component-granulated powder (Production Example 58)	262.9 mg
flavor	2.6 mg
magnesium stearate	3.9 mg
total	500 mg

[0154]

Example 19

Production of orally-disintegrating solid preparation

The polymer-coated fine granules (276.6 g) obtained in Production Example 51, the polymer-coated fine granules (184.4 g) obtained in Production Example 57, the outer layer component-granulated powder (428.2 g) obtained in Production Example 58, flavor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (4.3 g) and magnesium stearate (6.4 g) were mixed in a bag to give a mixed powder. The obtained mixed powder (900 g) was tabletted using a rotary tabletting machine (Correct 19K AWC) (900 mg/tablet, a 13 mmϕ punch, flat-faced with beveled edge, tabletting pressure 14 kN) to give the orally-disintegrating solid preparation (900 mg) containing compound X (60 mg) of the present invention.

[Composition of orally-disintegrating solid preparation (900 mg)]

mannitol-coated fine granules (Production Example 51)	276.622 mg
mannitol-coated fine granules (Production Example 57)	184.42 mg
outer layer component-granulated powder (Production Example 58)	428.2 mg
flavor	4.2 mg
magnesium stearate	6.4 mg
total	900 mg

[0155]

Example 20

Production of orally-disintegrating solid preparation

The polymer-coated fine granules (276.6 g) obtained in Production Example 51, the polymer-coated fine granules (184.4 g) obtained in Production Example 57, the outer layer component-granulated powder (525.9 g) obtained in Production Example 58, flavor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (5.3 g) and magnesium stearate (7.9 g) were mixed in a bag to

give a mixed powder. The obtained mixed powder (1000 g) was tabletted using a rotary tabletting machine (Correct 19K AWC) (1000 mg/tablet, a 13 mmϕ punch, flat-faced with beveled edge, tabletting pressure 13 kN) to give the orally-disintegrating solid preparation (1000 mg) containing compound X (60 mg) of the present invention.

[Composition of orally-disintegrating solid preparation (1000 mg)]

mannitol-coated fine granules (Production Example 51)	276.622 mg
mannitol-coated fine granules (Production Example 57)	184.42 mg
outer layer component-granulated powder (Production Example 58)	525.8 mg
flavor	5.2 mg
magnesium stearate	7.8 mg
total	1000 mg

[0156]

Example 21

Production of orally-disintegrating solid preparation

The polymer-coated fine granules (276.6 g) obtained in Production Example 53, the polymer-coated fine granules (184.4 g) obtained in Production Example 57, the outer layer component-granulated powder (428.2 g) obtained in Production Example 58, flavor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (4.3 g) and magnesium stearate (6.4 g) were mixed in a bag to give a mixed powder. The obtained mixed powder (900g) was tabletted using a rotary tabletting machine (Correct 19K AWC) (900mg/tablet, a 13 mmϕ punch, flat-faced with beveled edge, tabletting pressure 13 kN) to give the orally-disintegrating solid preparation (900 mg) containing compound X (60 mg) of the present invention.

[Composition of orally-disintegrating solid preparation (900 mg)]

mannitol-coated fine granules

(Production Example 53)	276.622 mg
mannitol-coated fine granules	
(Production Example 57)	184.42 mg
outer layer component-granulated powder	
(Production Example 58)	428.2 mg
flavor	4.2 mg
magnesium stearate	6.4 mg
total	900 mg

[0157]

Example 22

Production of orally-disintegrating solid preparation

The polymer-coated fine granules (276.6 g) obtained in Production Example 53, the polymer-coated fine granules (184.4 g) obtained in Production Example 57, the outer layer component-granulated powder (525.9 g) obtained in Production Example 58, flavor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (5.3 g) and magnesium stearate (7.9 g) were mixed in a bag to give a mixed powder. The obtained mixed powder (1000 g) was tabletted using a rotary tabletting machine (Correct 19K AWC) (1000 mg/tablet, a 13 mmϕ punch, flat-faced with beveled edge, tabletting pressure 11 kN) to give the orally-disintegrating solid preparation (1000 mg) containing compound X (60 mg) of the present invention.

[Composition of orally-disintegrating solid preparation (1000 mg)]

mannitol-coated fine granules	
(Production Example 53)	276.622 mg
mannitol-coated fine granules	
(Production Example 57)	184.42 mg
outer layer component-granulated powder	
(Production Example 58)	525.8 mg
flavor	5.2 mg
magnesium stearate	7.8 mg
total	1000 mg

[0158]

Production Example 59

Production of fine granules coated with intermediate layer

The fine granules coated with pharmaceutically active ingredient obtained in Production Example 35 was coated with an intermediate layer coating solution using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION), and directly dried to give fine granules with the following composition. The intermediate layer coating solution was produced by dissolving hypromellose (TC-5E, 504 g) and mannitol (504 g) in purified water (5400 g), and dispersing titanium oxide (216 g), talc (216 g) and low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-32, 360 g) in the obtained solution. A predetermined amount (6000 g) of the intermediate layer coating solution (7200 g) was applied to the fine granules coated with pharmaceutically active ingredient (2550 g), which were obtained in Production Example 35, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 70°C, product temperature about 41°C, spray air volume about 100 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 16 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried for about 40 min and passed through a round sieve to give fine granules coated with intermediate layer with a particle size of 150 μm - 355 μm.

[Composition of fine granules coated with intermediate layer (101.25 mg)]

fine granules coated with pharmaceutically active ingredient (Production Example 35)	63.75 mg
hypromellose	10.5 mg
low-substituted hydroxypropyl cellulose	7.5 mg
talc	4.5 mg
titanium oxide	4.5 mg
mannitol	10.5 mg
total	101.25 mg

[0159]

Production Example 60

Production of polymer-coated fine granules

Purified water (1714.4 g) was heated to 80°C, and polysorbate 80 (14.58 g), glycerol monostearate (36.45 g), triethyl citrate (72.9 g), yellow ferric oxide (0.675 g) and ferric oxide (0.675 g) were dispersed therein. The suspension was cooled to room temperature, and added to mixed dispersion (2430.5 g) of methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion (Eudragit FS30D, manufactured by Evonik Roehm) (2309 g) and methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer dispersion (Eudragit L30D-55, manufactured by Evonik Roehm) (121.5 g), and uniformly mixed to give a coating solution. A predetermined amount (3735 g) of the aforementioned coating solution (4270 g) was applied to the fine granules coated with intermediate layer (1215 g), which were obtained in Production Example 59, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 40°C, product temperature about 26°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 7 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, polymer-coated fine granules (1927 g) were obtained.

[Composition of polymer-coated fine granules (160.575 mg)]

fine granules coated with intermediate layer (Production Example 59)	101.25 mg
methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer	48.09375 mg
methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer	2.53125 mg
polysorbate 80	1.0125 mg
glycerol monostearate	2.53125 mg
triethyl citrate	5.0625 mg
yellow ferric oxide	0.046875 mg
ferric oxide	0.046875 mg

total	160.575 mg

[0160]

Production Example 61

Production of mannitol-coated fine granules

Mannitol (150 g) was dissolved in purified water (900 g) to give a coating solution. A predetermined amount (630 g) of the aforementioned coating solution (1050 g) was applied to the polymer-coated fine granules (1927 g), which were obtained in Production Example 60, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 60°C, product temperature about 34°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 10 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried for about 40 min and passed through a round sieve to give mannitol-coated fine granules with a particle size of 250 μm - 425 μm.

[Composition of mannitol-coated fine granules (168.075 mg)]

polymer-coated fine granules (Production Example 60)	160.575 mg
mannitol	7.5 mg
total	168.075 mg

[0161]

Production Example 62

Production of polymer-coated fine granules

Purified water (1714.4 g) was heated to 80°C, and polysorbate 80 (14.58 g), glycerol monostearate (36.45 g), triethyl citrate (72.9 g), yellow ferric oxide (0.675 g) and ferric oxide (0.675 g) were dispersed therein. The suspension was cooled to room temperature, and added to methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion (Eudragit FS30D, manufactured by Evonik Roehm) (2430 g) and uniformly mixed to give a coating solution. A predetermined amount (3735 g) of the aforementioned coating solution (4270 g) was applied to the fine granules coated with intermediate

layer (1215 g), which were obtained in Production Example 59, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 40°C, product temperature about 26°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 7 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, polymer-coated fine granules (1927 g) were obtained.

[Composition of polymer-coated fine granules (160.575 mg)]

fine granules coated with intermediate layer (Production Example 59)	101.25 mg
methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer	50.625 mg
polysorbate 80	1.0125 mg
glycerol monostearate	2.53125 mg
triethyl citrate	5.0625 mg
yellow ferric oxide	0.046875 mg
ferric oxide	0.046875 mg
total	160.575 mg

[0162]

Production Example 63

Production of mannitol-coated fine granules

Mannitol (150 g) was dissolved in purified water (900 g) to give a coating solution. A predetermined amount (630 g) of the aforementioned coating solution (1050 g) was applied to the polymer-coated fine granules (1927 g), which were obtained in Production Example 62, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 60°C, product temperature about 34°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 10 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried for about 40 min and passed through a round sieve to give mannitol-coated fine granules with a particle size of 250 μm - 425 μm.

[Composition of mannitol-coated fine granules (168.075 mg)]

polymer-coated fine granules (Production Example 62)	160.575 mg
mannitol	7.5 mg
total	168.075 mg

[0163]

Production Example 64

Production of fine granules coated with intermediate layer

The fine granules coated with pharmaceutically active ingredient obtained in Production Example 42 was coated with an intermediate layer coating solution using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION), and directly dried to give fine granules with the following composition. The intermediate layer coating solution was produced by dissolving hypromellose (TC-5E, 504 g) and mannitol (504 g) in purified water (5400 g), and dispersing titanium oxide (216 g), talc (216 g) and low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC-32, 360 g) in the obtained solution. A predetermined amount (6000 g) of the intermediate layer coating solution (7200 g) was applied to the fine granules coated with pharmaceutically active ingredient (2550 g), which were obtained in Production Example 42, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 70°C, product temperature about 41°C, spray air volume about 100 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 16 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried for about 40 min and passed through a round sieve to give fine granules coated with intermediate layer with a particle size of 150 μm - 355 μm.

[Composition of fine granules coated with intermediate layer (67.5 mg)]

fine granules coated with pharmaceutically active ingredient (Production Example 42)	42.5 mg

hypromellose	7 mg
low-substituted hydroxypropyl cellulose	5 mg
talc	3 mg
titanium oxide	3 mg
mannitol	7 mg
total	67.5 mg

[0164]

Production Example 65

Production of polymer-coated fine granules

Purified water (1714.4 g) was heated to 80°C, and polysorbate 80 (14.58 g), glycerol monostearate (36.45 g), triethyl citrate (72.9 g), yellow ferric oxide (0.675 g) and ferric oxide (0.675 g) were dispersed therein. The suspension was cooled to room temperature, and added to mixed dispersion (2430.5 g) of methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion (Eudragit FS30D, manufactured by Evonik Roehm) (2309 g) and methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer dispersion (Eudragit L30D-55, manufactured by Evonik Roehm) (121.5 g), and uniformly mixed to give a coating solution. A predetermined amount (3735 g) of the aforementioned coating solution (4270 g) was applied to the fine granules coated with intermediate layer (1215 g), which were obtained in Production Example 64, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 40°C, product temperature about 26°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 7 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, polymer-coated fine granules (1927 g) were obtained.

[Composition of polymer-coated fine granules (107.05 mg)]

fine granules coated with intermediate layer (Production Example 64)	67.5 mg
methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer	28.6875 mg

methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer	5.0625 mg
polysorbate 80	0.675 mg
glycerol monostearate	1.6875 mg
triethyl citrate	3.375 mg
yellow ferric oxide	0.03125 mg
ferric oxide	0.03125 mg
total	107.05 mg

[0165]

Production Example 66

Production of mannitol-coated fine granules

Mannitol (150 g) was dissolved in purified water (900 g) to give a coating solution. A predetermined amount (630 g) of the aforementioned coating solution (1050 g) was applied to the polymer-coated fine granules (1927 g), which were obtained in Production Example 65, using a rotary fluidized bed coater (MP-10 TOKU-2 type, manufactured by POWREX CORPORATION). The coating conditions were: inlet air temperature about 60°C, product temperature about 34°C, spray air volume about 120 NL/min, rotor speed about 550 rpm, spray rate about 10 g/min, spray gun position tangential. After the completion of coating, the obtained fine granules were dried for about 40 min and passed through a round sieve to give mannitol-coated fine granules with a particle size of 250 μm - 425 μm.

[Composition of mannitol-coated fine granules (112.05 mg)]

polymer-coated fine granules (Production Example 65)	107.05 mg
mannitol	5 mg
total	112.05 mg

[0166]

Example 23

Production of orally-disintegrating solid preparation

The mannitol-coated fine granules (1345 g) obtained in Production Example 61, the mannitol-coated fine granules (896.4 g) obtained in Production Example 66, the outer layer component-granulated powder (2418 g) obtained in Production

Example 47, sucralose (76.8 g), flavor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (25.6 g) and magnesium stearate (38.4 g) were mixed using a tumbling mixer to give a mixed powder. The obtained mixed powder (4800 g) was tabletted using a rotary tabletting machine (AQUARIUS, manufactured by Kikusui Seisakusho Ltd.) (600 mg/tablet, a 12 mmϕ punch, flat-faced with beveled edge, tabletting pressure 12.5 kN) to give the orally-disintegrating solid preparation (600 mg) containing compound X (30 mg) of the present invention.

[Composition of orally-disintegrating solid preparation (600 mg)]

mannitol-coated fine granules (Production Example 61)	168.075 mg
mannitol-coated fine granules (Production Example 66)	112.05 mg
outer layer component-granulated powder (Production Example 47)	302.275 mg
sucralose	9.6 mg
flavor	3.2 mg
magnesium stearate	4.8 mg
total	600 mg

[0167]

Example 24

Production of orally-disintegrating solid preparation

The mannitol-coated fine granules (1345 g) obtained in Production Example 63, the mannitol-coated fine granules (896.4 g) obtained in Production Example 66, the outer layer component-granulated powder (2418 g) obtained in Production Example 47, sucralose (76.8 g), flavor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (25.6 g) and magnesium stearate (38.4 g) were mixed using a tumbling mixer to give a mixed powder. The obtained mixed powder (4800 g) was tabletted using a rotary tabletting machine (AQUARIUS, manufactured by Kikusui Seisakusho Ltd.) (600 mg/tablet, a 12 mmϕ punch, flat-faced with beveled edge, tabletting pressure 12.5 kN) to give the

orally-disintegrating solid preparation (600 mg) containing compound X (30 mg) of the present invention.

[Composition of orally-disintegrating solid preparation (600 mg)]

mannitol-coated fine granules (Production Example 63)	168.075 mg
mannitol-coated fine granules (Production Example 66)	112.05 mg
outer layer component-granulated powder (Production Example 47)	302.275 mg
sucralose	9.6 mg
flavor	3.2 mg
magnesium stearate	4.8 mg
total	600 mg

Industrial Applicability

[0052]

The orally-disintegrating solid preparation of the present invention comprising fine granules comprising a pharmaceutically active ingredient, particularly, a pharmaceutically active ingredient unstable to acid, the release of the pharmaceutically active ingredient in the presence of acid, for example, in the stomach, can be improved to achieve a desired elution profile. In addition, variation of elution profiles for preparations or lots (elution variation) can also be improved. Since the preparation can control release of the pharmaceutically active ingredient for a long time, a therapeutically effective concentration can be maintained for a prolonged time, administration frequency can be reduced, an effective treatment with a small dose can be realized, and effects such as reduction of side effects caused by slow rise of blood concentration and the like can be achieved. Since the preparation shows superior disintegration property or dissolution property in the oral cavity, it is used for the treatment or prophylaxis of various diseases as a preparation conveniently taken by elderly persons and children

even without water. In addition, since the fine granules comprising the pharmaceutically active ingredient having a size preventing dusty texture are blended, a preparation smooth in the mouth and comfortable during use can be provided.

This application is based on application Nos. 2008-061673 (filed on March 11, 2008) and 2008-334920 (filed on December 26, 2008) filed in Japan, the contents of which are incorporated hereinto by reference.

CLAIMS

1. An orally-disintegrating solid preparation comprising fine granules showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient, which has a coating layer comprising a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100% - about 700%.

2. The preparation of claim 1, further comprising a plasticizer, wherein the polymer is an enteric polymer.

3. The preparation of claim 1, wherein the fine granules are obtained by coating fine granules comprising the pharmaceutically active ingredient with a coating layer comprising a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100 - about 700%.

4. The preparation of claim 3, wherein the fine granules comprising the pharmaceutically active ingredient are enteric fine granules.

5. The preparation of claim 1, wherein the polymer is an enteric polymer.

6. The preparation of any one of claims 3 to 5, wherein the polymer is coated in an amount of about 5 - about 80 wt% of the fine granules comprising the pharmaceutically active ingredient.

7. The preparation of claim 1, wherein the fine granules has an average particle size of about 500 μm or below.

8. The preparation of claim 1, wherein the coating layer is formed on the outermost layer of the fine granules.

9. The preparation of claim 1, further comprising a coating layer comprising a water-soluble sugar alcohol on the outermost layer of the fine granules.

10. The preparation of claim 2, wherein the content of the plasticizer is about 1 - about 20 wt% of the weight of the solid content of the polymer.

11. The preparation of claim 2, wherein the plasticizer is triethyl citrate.

12. The preparation of claim 4, wherein the enteric fine granules comprising the pharmaceutically active ingredient are pH-dependent controlled release fine granules.

13. The preparation of claim 12, wherein the pH-dependent controlled release fine granules are obtained by coating core granules comprising the pharmaceutically active ingredient with a controlled release film.

14. The preparation of claim 13, wherein the controlled release film comprises a polymer substance that dissolves at not less than pH 6.0 and not more than pH 7.5.

15. The preparation of claim 13, wherein the core granules further comprise a basic inorganic salt.

16. The preparation of claim 13 or 14, wherein the controlled release film is formed via an intermediate coating layer formed on the core granules.

17. The preparation of claim 14, wherein the polymer substance comprises a mixture of one or more kinds selected from the group consisting of hypromellose phthalate, cellulose acetate phthalate, carboxymethyl ethyl cellulose, methyl methacrylate

- methacrylate copolymer, methacrylate - ethyl acrylate copolymer, methacrylate - methyl acrylate - methyl methacrylate copolymer, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, polyvinyl acetate phthalate and shellac.

18. The preparation of claim 16, wherein the controlled release film has a polymer substance content of about 30 - about 100 wt% of the fine granules.

19. The preparation of claim 16, wherein the controlled release film has a polymer substance content of about 50 - about 100 wt% of the fine granules.

20. The preparation of claim 1, wherein the pharmaceutically active ingredient is unstable to acid.

21. The preparation of claim 20, wherein the pharmaceutically active ingredient unstable to acid is a proton pump inhibitor.

22. The preparation of claim 21, wherein the proton pump inhibitor is lansoprazole or an optically active form thereof or a salt thereof.

23. An orally-disintegrating solid preparation comprising (1) fine granules A showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient and (2) fine granules B with a different release rate of a pharmaceutically active ingredient from that of the fine granules of (1), which has a coating layer comprising a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100% - about 700%.

24. The preparation of claim 23, wherein the pharmaceutically active ingredient of the fine granules A and that of the fine granules B are the same.

25. The preparation of claim 23, wherein the fine granules B have an average particle size of about 500 μm or below.

26. The preparation of claim 23, wherein the fine granules B are enteric fine granules that dissolve at not less than pH 5.0 and not more than pH 6.0.

27. The preparation of claim 23, wherein the fine granules B are coated with a coating layer comprising an enteric polymer that dissolves at not less than pH 5.0 and not more than pH 6.0.

28. The preparation of claim 26, wherein the enteric fine granules comprise one or more kinds of aqueous enteric polymer bases selected from hypromellose phthalate, cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, methacrylate - ethyl acrylate copolymer, methacrylate - methyl acrylate - methyl methacrylate copolymer, carboxymethyl ethyl cellulose and shellac.

29. The preparation of claim 24, wherein the fine granules B are pH-dependent controlled release fine granules obtained by coating core granules comprising the pharmaceutically active ingredient with a controlled release film comprising a polymer substance that dissolves at not less than pH 6.0 and not more than pH 7.5, wherein the controlled release film is formed via an intermediate coating layer formed on the core granules, and the controlled release film has a polymer substance content of about 10 - about 70 wt% of the fine granules.

30. The preparation of claim 24, wherein the fine granules A and the fine granules B comprise the pharmaceutically active ingredient at a weight ratio of 1:10 - 10:1.

31. The preparation of claim 23, further comprising an

additive.

32. The preparation of claim 31, wherein the additive comprises a water-soluble sugar alcohol.

33. The preparation of claim 31, wherein the additive comprises a disintegrant.

34. The preparation of claim 31, wherein the fine granules A is comprised at 10 - 50 wt%, the fine granules B is comprised at 10 - 30 wt%, and the additive is comprised at 20 - 80 wt%, each relative to the whole preparation.

35. The preparation of claim 1 or 23, wherein the total weight of the preparation is about 1000 mg or below.

36. The preparation of claim 1 or 23, wherein the oral disintegration time is about 90 seconds or less.

37. The preparation of claim 23, which is capable of achieving an average pH in the stomach of not less than 4 at 0.5 hr after oral administration and maintaining said pH or higher pH for 14 hours or longer.

38. The preparation of claim 23, wherein the pharmaceutically active ingredient is R-lansoprazole or a salt thereof, which reaches the maximum blood drug concentration in about 5 hr and maintains the maximum blood drug concentration of not less than 100 ng/mL for about 4 hr or longer, when 30 mg of the pharmaceutically active ingredient is administered orally.

39. A method of suppressing breakage of fine granules showing controlled release of a pharmaceutically active ingredient, which are comprised in an orally-disintegrating tablet obtained by tabletting the fine granules and an additive,

which method comprises, during production of the tablet, coating the fine granules with a coating layer comprising a polymer affording a casting film having an elongation at break of about 100 - about 700%.

165

MEMORIA DESCRIPTIVA

PREPARACIÓN SÓLIDA DE DESINTEGRACIÓN ORAL

Campo técnico

□0001□

La presente invención se refiere a una preparación sólida de desintegración oral que comprende gránulos finos recubiertos con una capa de recubrimiento, que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100% - alrededor de 700%, para controlar la liberación de un principio activo para uso farmacéutico. Más aún, la presente invención se refiere a un método de suprimir la ruptura de gránulos finos mostrando una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico, que están comprendidos en un comprimido de desintegración oral obtenidos formando comprimidos con los gránulos finos y un aditivo, cuyo método comprende, durante la producción del comprimido, recubrir los gránulos finos con una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700%.

□0002□

(Fundamento de la invención)

Con una población que envejece y sus cambios en el medio de vida, se desea desarrollar una preparación sólida de desintegración oral capaz de administrarse sin agua, manteniendo la conveniencia de uso que es una característica del comprimido, y administrarse a demanda fácilmente, en cualquier lugar y tiempo, sin agua.

Cuando el principio activo desde el punto de vista farmacéutico tiene un sabor amargo, se prefiere enmascarar el gusto amargo recubriendo para el cumplimiento del medicamento. Cuando el principio activo desde el punto de vista farmacéutico se descompone fácilmente con intervención de un ácido, es necesario recubrir el principio para evitar la descomposición con el ácido gástrico, y asegurar la administración suficiente al intestino. Para resolver estos problemas, generalmente se usan comprimidos recubiertos, cápsulas y similares.

166

Para cumplir con estos requerimientos, se han desarrollado de manera convencional comprimidos que contienen gránulos finos recubiertos. Por ejemplo, JP-A-6-502194 (USP 5.464.632) describe un comprimido con múltiples partículas de rápida desintegración que comprende un principio activo para uso farmacéutico en la forma de partículas finas recubiertas y similares. Además, JP-A-2000-281564 y JP-A-2000-103731 describen comprimidos de desintegración oral que contienen gránulos finos recubiertos.

Durante la producción de preparaciones sólidas tales como comprimidos que contienen gránulos finos recubiertos y similares, sin embargo, los gránulos finos pueden romperse durante la formación del comprimido como se evidencia por la destrucción parcial de una capa de recubrimiento de gránulos finos y similares, generando problemas tales como una reducción en el efecto de enmascaramiento del gusto amargo mencionado con anterioridad, resistencia a los ácidos y similares.

documento de patente 1: JP-A-6-502194

documento de patente 2: JP-A-2000-281564

documento de patente 3: JP-A-2000-103731

Descripción de la invención

Problemas que se resolverán con la invención

□0003□

La presente invención apunta a proveer una preparación sólida de desintegración oral (comprimido y similares) que contiene los gránulos finos mostrando una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico, que es capaz de fácil control de las propiedades tales como propiedad de desintegración de gránulos finos, propiedad de disolución de un principio activo para uso farmacéutico, y similares, al suprimir la ruptura de los gránulos finos durante la formación del comprimido en la producción de la preparación sólida de desintegración oral.

Medios para resolver los problemas

□0004□

Los presentes inventores han encontrado que, en una preparación sólida de desintegración oral tales como comprimido y similares, que se produce formando comprimidos con los

gránulos finos mostrando una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico y un aditivo, la ruptura de los gránulos finos durante la formación del comprimido puede reducirse al recubrir los gránulos finos con una capa de recubrimiento que contiene un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100% - alrededor de 700%, lo que produjo la finalización de la presente invención.

□0005□

En consecuencia, la presente invención provee lo siguiente.

[1] Una preparación sólida de desintegración oral que comprende los gránulos finos mostrando una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico, que tiene una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100% - alrededor de 700%.

[2] La preparación del punto [1] que además comprende un plastificador, en el cual el polímero es un polímero entérico.

[3] La preparación del punto [1], en la cual los gránulos finos se obtienen recubriendo los gránulos finos que comprende el principio activo desde el punto de vista farmacéutico con una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700%.

[4] La preparación del punto [3], en la cual los gránulos finos que comprende el principio activo desde el punto de vista farmacéutico son gránulos finos entéricos.

[5] La preparación del punto [1], en el cual el polímero es un polímero entérico.

[6] La preparación de cualquiera de los puntos [3] a [5], en el cual el polímero se recubre en una cantidad de alrededor de 5 - alrededor de 80% en peso de los gránulos finos que comprende el principio activo desde el punto de vista farmacéutico.

[7] La preparación del punto [1], en la cual los gránulos finos tiene un tamaño de partículas promedio de alrededor de 500 μm o menor.

[8] La preparación del punto [1], en la cual la capa de

recubrimiento se forma en la capa exterior de los gránulos finos.

[9] La preparación del punto [1], que además comprende una capa de recubrimiento que comprende un alcohol azucarado soluble en agua en la capa exterior los gránulos finos.

[10] La preparación del punto [2], en la cual el contenido del plastificador es de alrededor de 1 - alrededor de 20% en peso del peso del contenido de sólido del polímero.

[11] La preparación del punto [2], en la cual el plastificador es citrato de trietilo.

[12] La preparación del punto [4], en la cual los gránulos finos entéricos que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico son gránulos finos de liberación controlada que depende del pH.

[13] La preparación del punto [12], en la cual los gránulos finos de liberación controlada que depende del pH se obtienen recubriendo gránulos centrales que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico con una película de liberación controlada.

[14] La preparación del punto [13], en la cual la película de liberación controlada comprende una sustancia polimérica que se disuelve a un pH no inferior a 6,0 y un pH no superior a 7,5.

[15] La preparación del punto [13], en la cual los gránulos centrales además comprenden una sal inorgánica alcalina.

[16] La preparación del punto [13] o [14], en la cual la película de liberación controlada se forma a través de una capa de recubrimiento intermedia que se forma en los gránulos centrales.

[17] La preparación del punto [14], en la cual la sustancia polimérica comprende una mezcla de una o más clases seleccionadas del grupo que consiste en hipromelosa ftalato, acetato de celulosa ftalato, carboximetil etil etilcelulosa, metil metacrilato - metacrilato - como copolímero, metacrilato□etil acrilato - como copolímero, metacrilato□metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero, hidroxipropilmetil acetato de celulosa succinato, polivinil acetato ftalato y laca.

[18] La preparación del punto [16], en la cual la película de

liberación controlada tiene un contenido de sustancia polimérica de alrededor de 30 - alrededor de 100% en peso de los gránulos finos.

[19] La preparación del punto [16], en la cual la película de liberación controlada tiene un contenido de sustancia polimérica de alrededor de 50 - alrededor de 100% en peso de los gránulos finos.

[20] La preparación del punto [1], en la cual el principio activo desde el punto de vista farmacéutico es inestable al ácido.

[21] La preparación del punto [20], en la cual el principio activo desde el punto de vista farmacéutico inestable al ácido es un inhibidor del bombeo de protones (PPI).

[22] La preparación del punto [21], en la cual el PPI es lansoprazol o una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales.

[23] Una preparación sólida de desintegración oral que comprende (1) los gránulos finos A mostrando una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico y (2) los gránulos finos B con una velocidad de liberación diferente de un principio activo para uso farmacéutico de la de los gránulos finos de (1), que tiene una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100% - alrededor de 700%.

[24] La preparación del punto [23], en la cual el principio activo desde el punto de vista farmacéutico de los gránulos finos A y de los gránulos finos B son iguales.

[25] La preparación del punto [23], en la cual los gránulos finos B tienen un tamaño de partículas promedio de alrededor de 500 μm o menor.

[26] La preparación del punto [23], en la cual los gránulos finos B son gránulos finos entéricos que se disuelven a un pH no inferior a 5,0 y un pH no superior a 6,0.

[27] La preparación del punto [23], en la cual los gránulos finos B están recubiertos con una capa de recubrimiento que comprende un polímero entérico que se disuelve a un pH no inferior a 5,0 y un pH no superior a 6,0.

170

[28] La preparación del punto [26], en la cual los gránulos finos entéricos comprenden una o más clases de bases poliméricas entéricas acuosas seleccionadas de hipromelosa ftalato, acetato de celulosa ftalato, hidroxipropilmetil acetato de celulosa succinato, metacrilato - etil acrilato - como copolímero, metacrilato - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero, carboximetil etilcelulosa y laca.

[29] La preparación del punto [24], en la cual los gránulos finos B son gránulos finos de liberación controlada que depende del pH obtenidos por recubrimiento de gránulos centrales que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico con una película de liberación controlada que comprende una sustancia polimérica que se disuelve a un pH no inferior a 6,0 y un pH no superior a 7,5, en la cual la película de liberación controlada se forma a través de una capa de recubrimiento intermedia que se forma en los gránulos centrales, y la película de liberación controlada tiene un contenido de sustancia polimérica de alrededor de 10 - alrededor de 70% en peso de los gránulos finos.

[30] La preparación del punto [24], en la cual los gránulos finos A y los gránulos finos B comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico a una relación en peso de 1:10 - 10:1.

[31] La preparación del punto [23], que además comprende un aditivo.

[32] La preparación del punto [31], en la cual el aditivo comprende un alcohol azucarado soluble en agua.

[33] La preparación del punto [31], en la cual el aditivo comprende un desintegrante.

[34] La preparación del punto [31], en la cual los gránulos finos A está incluida en 10 - 50% en peso, los gránulos finos B está incluida en 10 - 30% en peso, y el aditivo está incluida en 20 - 80% en peso, cada uno con relación a la preparación entera.

[35] La preparación del punto [1] o [23], en la cual el peso total de la preparación es de alrededor de 1000 mg o menor.

[36] La preparación del punto [1] o [23], en la cual el tiempo

de desintegración oral es de alrededor de 90 segundos o menos.

[37] La preparación del punto [23], que es capaz de lograr un pH promedio en el estómago de no menos de 4 a 0,5 hr después de la administración oral y mantener dicho pH o pH superior durante 14 horas o más.

[38] La preparación del punto [23], en la cual el principio activo desde el punto de vista farmacéutico es R-lansoprazol o una de sus sales, que alcanza la concentración de fármaco máxima en sangre en alrededor de 5 hr y mantiene la concentración de fármaco máxima en sangre de no menos de 100 ng/mL durante alrededor de 4 hr o más, cuando 30 mg de el principio activo desde el punto de vista farmacéutico se administra por vía oral.

[39] Un método de suprimir la ruptura de gránulos finos mostrando una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico, que están comprendidos en un comprimido de desintegración oral obtenidos formando comprimidos con los gránulos finos y un aditivo, cuyo método comprende, durante la producción del comprimido, recubrir los gránulos finos con una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700%.

Efecto de la invención

□0006□

La preparación sólida de desintegración oral de la presente invención muestra reducción de la ruptura de gránulos finos durante la formación del comprimido. Por lo tanto, con la preparación sólida de desintegración oral que comprende los gránulos finos que comprende un principio activo para uso farmacéutico, en particular, un principio activo para uso farmacéutico inestable al ácido, la liberación del principio activo desde el punto de vista farmacéutico en presencia de ácido, por ejemplo, en el estómago, puede controlarse para lograr un perfil de elución deseado. Además, la variación de los perfiles de elución para las preparaciones o los lotes (variación de elución) también puede mejorarse.

□0007□

Dado que la preparación sólida de desintegración oral de

la presente invención muestra supresión de la ruptura de gránulos finos, puede controlar la liberación del principio activo desde el punto de vista farmacéutico según se desee durante un largo tiempo. En consecuencia, puede mantenerse una concentración efectiva de tratamiento durante un tiempo prolongado, la frecuencia de administración puede reducirse, y puede lograrse un tratamiento efectivo con una dosis pequeña. Más aún, pueden lograrse los efectos tales como reducción de efectos colaterales causados por la elevación lenta de la concentración sanguínea y similares.

□0008□

Dado que la preparación sólida de desintegración oral de la presente invención muestra propiedad superior de desintegración o propiedad de disolución en la cavidad oral, se usa para el tratamiento o la profilaxis de varias enfermedades mientras que la preparación se ingiere en forma conveniente por personas mayores o niños incluso sin agua. Además, dado que los gránulos finos que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico que tienen un tamaño que evitan textura polvorienta se mezclan, la preparación es suave en la boca.

□0009□

(Descripción detallada de la invención)

La presente invención se refiere a una preparación sólida de desintegración oral que comprende gránulos finos recubiertos con una capa de recubrimiento, que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100% - alrededor de 700%, para controlar la liberación de un principio activo para uso farmacéutico (de aquí en adelante también denominada la preparación de la presente invención).

□0010□

El polímero que se usará en la presente invención es un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700%.

Cuando la elongación en la ruptura es menor que alrededor de 100%, el efecto de suprimir la ruptura de gránulos finos

durante la formación del comprimido se torna insuficiente, y cuando excede alrededor de 700%, los problemas de una rápida coagulación de la boquilla de aspersión, la fácil coagulación de los gránulos finos y similares ocurre en el paso de aplicar la capa de recubrimiento que comprende el polímero.

La elongación en la ruptura se mide de acuerdo con JIS-K7127. Es decir, un trozo de prueba (ancho 10 mm, longitud 150 mm, espesor 1 mm) se estira (velocidad 200 mm/min) en un tester de tensión, se determina la longitud a la cual el trozo de prueba se ha roto, y la elongación en la ruptura se calcula con la siguiente fórmula:

elongación en la ruptura (%)=(L-L0)/L0×100

L0: longitud del trozo de prueba antes de la prueba,

L: longitud del trozo de prueba en la ruptura.

En una prueba de tensión de un polímero, la elongación de una película de recubrimiento se recupera en forma parcial como capa elástica luego de la ruptura, luego de lo cual permanece en el material como hebra permanente o hebra residual. La elongación en la ruptura se obtiene estirando una película polimérica por aplicación de una carga hasta que la película se rompe finalmente produciendo la carga, y expresando la longitud de elongación como hebra residual en un valor numérico, donde la unidad es %. Por ejemplo, cuando se aplica una carga a una película de 100 cm y la película se rompe a 130 cm, la elongación en la ruptura de la película es de 30%.

Ejemplos del polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700% en la presente invención incluyen hipromelosa ftalato, acetato de celulosa ftalato, carboximetil etilcelulosa, metil metacrilato - metacrilato - como copolímero, metacrilato□etil acrilato - como copolímero, metacrilato□metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero, etil acrilato - metil metacrilato - metacrilato trimetilamoniometil cloruro - como copolímero, butil metacrilato - metacrilato 2-dimetilaminoetil□metil - como copolímero, etil acrilato - metil metacrilato - como copolímero, hidroxipropilmetil acetato de celulosa succinato, polivinil acetato ftalato, laca y similares. Sus ejemplos más

específicos incluyen productos comercialmente disponibles tales como Eudragit FS30D (metacrilato□metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero: elongación en la ruptura: 300% (cuando que comprende 10% en peso de citrato de trietilo)), Eudragit RS100 (etil acrilato - metil metacrilato - metacrilato trimetilamoniometil cloruro - como copolímero, aminoalquilmetacrilato - como copolímero RS: elongación en la ruptura: 250% (cuando que comprende 20% en peso de citrato de trietilo)), Eudragit E100 (metil metacrilato - butil metacrilato - metacrilato dimetilaminoetil copolímero, aminoalquil metacrilato - como copolímero E: elongación en la ruptura: 200%), Eudragit NE30D (metil metacrilato - etil acrilato - como copolímero: elongación en la ruptura: 600%) y similares.

Entre los mencionados con anterioridad, un polímero entérico es preferible, y un metacrilato - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero se prefiere en particular.

El polímero mencionado con anterioridad puede ser una combinación de dos o más clases (con preferencia 2 - 3 clases).

Cuando varias clases de polímeros se mezclan para usar en la presente invención, la elongación en la ruptura significa la de un polímero mixto.

La capa que comprende un polímero puede contener un plastificador. Ejemplos del plastificador incluyen citrato de trietilo, polietilenglicol, dietil ftalato, triacetina, glicerol, éster de ácido graso de glicerol, aceite de sésamo, aceite de ricino y similares.

El contenido del plastificador en la película de recubrimiento mencionada con anterioridad que comprende un polímero es de alrededor de 1 - alrededor de 20% en peso, con preferencia alrededor de 3 - alrededor de 15% en peso, more con preferencia alrededor de 5 - alrededor de 12% en peso, con relación al peso del contenido de sólido del polímero.

Cuando un plastificador se agrega a un polímero en la presente invención, la elongación en la ruptura significa la de un polímero que contiene un plastificador.

□0011□

Un principio activo, activo desde el punto de vista

farmacéutico usado en la presente invención puede estar en cualquier forma de un sólido, un polvo, un cristal, aceite, una solución y similares. Su eficacia no se limita en forma particular. Ejemplos del principio activo, activo desde el punto de vista farmacéutico incluyen un tónico, un antiflogístico analgésico antipirético, un agente psicotrópico, un agente anti-ansiedad, un antidepresivo, un sedante hipnótico, un anticonvulsivo, un fármaco para el sistema nervioso central, un agente que mejora el metabolismo cerebral, un agente que mejore la circulación cerebral, un antiepiléptico, un estimulante simpatomimético, un agente gastrointestinal, un antiácido, un anti ulceroso, un expectorante anti-tusivo, un antiemético, un acelerador respiratorio, un broncodilatador, un agente antialérgico, un agente dental para uso oral, un antihistamínico, un agente inotrópico, un agente para la arritmia, un diurético, un agente reductor de la presión sanguínea, un vasoconstrictor, un vasodilatador coronario, un vasodilatador periférico, un agente para la hiperlipemia, un colagogo, un antibiótico, un agente quimioterapéutico, un agente para la diabetes, un agente para la osteoporosis, un anti-reumático, un relajante musculo-esquelético, un agente hormonal, un narcótico alcaloidal, un fármaco sulfa, un remedio para la gota, un inhibidor de la coagulación sanguínea, un agente anti-tumor maligno, un remedio contra la enfermedad de Alzheimer y similares, y uno o más seleccionados de los principios mencionados con anterioridad son los que se usan.

Ejemplos del tónico incluyen vitaminas tales como vitamina A, vitamina D, vitamina E (acetato de d-α-tocoferol, etc.), vitamina B1 (dibenzoiltiamina, fursultiamina, clorhidrato, etc.), vitamina B2 (riboflavina butirato, etc.), vitamina B6 (piridoxina clorhidrato, etc.), vitamina C (ácido ascórbico, L-ascorbato de sodio, etc.), y vitamina B12 (hidroxocobalamina acetato, cianocobalamina, etc.), minerales tales como calcio, magnesio y hierro, proteinas, aminoácidos, oligosacáridos, galénicos, y similares.

Ejemplos del antiflogístico analgésico antipirético incluyen aspirina, acetaminofén, etenzamida, ibuprofeno,

difenhidramina clorhidrato, dl-clorfenilamina maleato, dihidrocodeina fosfato, noscapina, metilefedrina clorhidrato, fenilpropanolamina clorhidrato, cafeína, anhídrido de cafeína, serrapeptasa, cloruro de lisozima, ácido tolfenámico, ácido mefenámico, diclofenac sódico, ácido flufenámico, salicilamida, aminopirina, cetoprofeno, indometacina, bucoloma, pentazocina, y similares.

Ejemplos del agente psicotrópico incluyen clorpromazina, reserpina, y similares.

Ejemplos del agente antiansiedad incluyen alprazolam, clordiazepoxida, diazepam, y similares.

Ejemplos del antidepresivo incluyen imipramina, maprotilina clorhidrato, anfetamina, y similares.

Ejemplos del agente hipnótico sedante incluyen estazolam, nitrazepam, diazepam, perlapina, fenobarbital sódico, y similares.

Ejemplos del anticonvulsivo incluyen escopolamina bromhidrato, difenhidramina clorhidrato, papaverina clorhidrato, meclizina clorhidrato, dimentidrinato y similares.

Ejemplos del medicamento para el sistema nervioso central incluyen citicolina, y similares.

Ejemplos del agente mejorador del metabolismo cerebral incluyen meclofenoxato clorhidrato, y similares.

Ejemplos del agente mejorador de la circulación cerebral incluyen vinpocetina, y similares.

Ejemplos del antiepiléptico incluyen fenitoína, carbamazepina, y similares.

Ejemplos del estimulante simpatomimético incluyen isoproterenol clorhidrato, y similares.

Ejemplos del agente gastrointestinal incluyen agentes digestivos estomacales tales como diastasa, pepsina que contiene azúcar, extracto de escopolia, celulasa AP3, lipasa AP, y aceite cinámico, y agentes para controlar la función intestinal tales como cloruro de berberina, lactobacilos resistentes, bifidobacteria, y similares.

Ejemplos del antiácido incluyen carbonato de magnesio, hidrógeno carbonato de sodio, metasilicato aluminato de magnesio, hidrotalcita sintética, carbonato de cesio

precipitado, óxido de magnesio, y similares.

Ejemplos del agente anti-úlcera incluyen lansoprazol, omeprazol, rabeprazol, pantoprazol, ilaprazol, tenatoprazol, famotidina, cimetidina, ranitidina clorhidrato, y similares.

Ejemplos del expectorante antitusivo incluyen cloperastina clorhidrato, dextrometorfan bromhidrato, teofilina, guaiacolsulfonato de potasio, guaifenicina, fosfato de codeína, y similares.

Ejemplos del antiemético incluyen difenidol clorhidrato, metoclopramida, y similares.

Ejemplos del acelerador respiratorio incluyen tartrato de levalorfan, y similares.

Ejemplos del broncodilatador incluyen teofilina, sulfato de salbutamol, y similares.

Ejemplos del agente antialérgico incluyen amlexanox, seratrodust, y similares.

Ejemplos del agente dental para uso oral incluyen oxitetraciclina, triamcinolona acetonida, clorhexidina clorhidrato, lidocaina, y similares.

Ejemplos de la anti histamina incluyen difenhidramina clorhidrato, prometazina, isotipendil clorhidrato, dl-clorfenilamina maleato, y similares.

Ejemplos del agente inotrópico incluyen cafeína, digoxin, y similares.

Ejemplos del agente para arritmia incluyen procainamida clorhidrato, propranolol clorhidrato, pindolol, y similares.

Ejemplos del diurético incluyen isosorbida, furosemida, un agente de tiazida tales como HCTZ, y similares.

Ejemplos de agente reductor de la presión sanguínea incluyen delapril clorhidrato, captopril, bromuro de hexametonio, clorhidrato de hidralazina, labetalol clorhidrato, manidipina clorhidrato, candesartan cilexetil, metildopa, losartan, valsartan, eposartan, irbesartan, tasosartan, telmisartan, y similares.

Ejemplos del vasoconstrictor incluyen fenilefrina clorhidrato, y similares.

Ejemplos del vasodilatador coronario incluyen carbocromen clorhidrato, molsidomina, verapamil clorhidrato, y similares.

178

Ejemplos del vasodilatador periférico incluyen cinarizina, y similares.

Ejemplos del agente para la hiperlipemia incluyen cerivastatin sódico, simvastatin, pravastatin sódico, y similares.

Ejemplos del colagogo incluyen ácido deshidrocólico, trepibutona, y similares.

Ejemplos del antibiótico incluyen antibióticos de cefem tales como cefalexina, cefaclor, amoxicilina, pivmecillinam clorhidrato, cefotiam hexetil clorhidrato, cefadroxil, cefixima, cefditoren pivoxil, cefteram pivoxil, cefpodoxima proxetil, cefotiam clorhidrato, cefozopran clorhidrato, cefmenoxima clorhidrato, y cefsulodin sódico, agentes antibacterianos sintéticos tales como ampicilina, ciclacilina, sulbenicilina sódica, ácido nalidíxico, y enoxacina, antibióticos de monobactama tales como carumonam sódico, antibióticos penem, antibióticos carbapenem, y similares.

Ejemplos del agente quimioterapéutico incluyen sulfametizol, sulfametizol clorhidrato, tiazosulfona, y similares.

Ejemplos del agente para la diabetes incluyen tolbutamida, pioglitazona clorhidrato, voglibosa, glibenclamida, troglitazona, rosiglitazona maleato, acarbosa, miglitol, emiglitato, y similares.

Ejemplos del agente para la osteoporosis incluyen ipriflavona, y similares.

Ejemplos del relajante músculo-esquelético incluyen metocarbamol, y similares.

Ejemplos de fármaco anti-reumático incluyen metotrexato, bucilamina y similares.

Ejemplos del agente hormonal incluyen liotironina sódica, dexametasona sódica fosfato, predonisolona, oxendolona, leuprorelin acetato, y similares.

Ejemplos del narcótico alcaloidal incluyen opio, morfina clorhidrato, ipecac, oxicodona clorhidrato, alcaloide de opio clorhidrato, cocaína clorhidrato, y similares.

Ejemplos del fármaco sulfa incluyen sulfamina, sulfisomidina, sulfametizol, y similares.

179

Ejemplos del remedio para la gota incluyen alopurinol, colcicina, y similares.

Ejemplos del inhibidor de coagulación sanguínea incluyen dicoumarol, y similares.

Ejemplos del agente anti-tumor maligno incluyen 5-fluorouracilo, uracilo, mitomicina, y similares.

Ejemplos del remedio para la enfermedad de Alzheimer incluyen idebenona, vinpocetina, y similares.

□0012□

Entre los principios farmacéuticos activos mencionados con anterioridad, con preferencia se usa un agente anti-ulceroso.

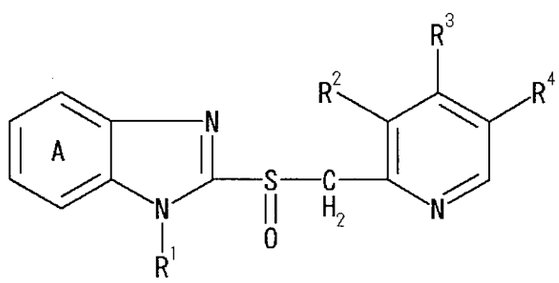
Un principio activo para uso farmacéutico que puede mostrar en particular el efecto de la presente invención es un principio activo farmacéutico inestable al ácido.

Ejemplos del "principio activo farmacéutico inestable al ácido" incluyen compuestos que son lábiles en una región ácida y/o inactivados por un ácido, y sus ejemplos específicos incluyen compuestos con vitamina (vitamina B12, fursultiamina, ácido fólico, vitamina A, vitamina D, etc.), inhibidor de la bomba protónica (PPI) y similares. Es, en particular, con preferencia PPI, y un compuesto bencimidazol representado por la fórmula (I) y que tiene una actividad antiulcerosa conocida, una de sus formas ópticamente activas y una de sus sales y similares pueden mencionarse.

□0013□

Un compuesto representado por la fórmula (I)

□0014□



(I)

□0015□

en el cual

el anillo A es un anillo de benceno o un anillo de piridina, cada uno de los cuales tiene, en forma opcional, sustituyente(s),

180

R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo aralquilo que en forma opcional tiene sustituyente(s), un grupo acilo o un grupo aciloxi, y

R^2, R^3 y R^4 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que en forma opcional tiene sustituyente(s), un grupo alcoxi que en forma opcional tiene sustituyente(s) o un grupo amino que en forma opcional tiene sustituyente(s),

o una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales.

□0016□

El compuesto es con preferencia un compuesto en el cual, en la fórmula (I),

el anillo A es un anillo de benceno o un anillo de piridina, cada uno de los cuales tiene, en forma opcional, sustituyente(s) seleccionadas de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-4} halogenado en forma opcional, un grupo alcoxi C_{1-4} halogenado en forma opcional y un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros,

R^1 es un átomo de hidrógeno,

R^2 es un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} o un grupo di-alquilamino C_{1-6},

R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} o un grupo alcoxi C_{1-4} halogenado en forma opcional, y

R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}.

□0017□

En el compuesto mencionado con anterioridad representado por la fórmula (I), Ejemplos del "sustituyente" del "anillo de benceno o anillo de piridina, cada uno de los cuales tiene, en forma opcional, sustituyente(s)" para el anillo A incluyen un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo que en forma opcional tiene sustituyente(s), un grupo hidroxi, un grupo alcoxi que en forma opcional tiene sustituyente(s), un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo carboxi, un grupo acilo, un grupo aciloxi, un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros y similares. El anillo de benceno o anillo de piridina tiene en forma opcional 1 a 3 de estos sustituyentes. Cuando la cantidad de los sustituyentes no es inferior a 2, los respectivos sustituyentes pueden ser

181

iguales o diferentes. De estos sustituyentes, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que en forma opcional tiene sustituyente(s), un grupo alcoxi que en forma opcional tiene sustituyente(s) y similares son los preferibles.

Ejemplos del átomo de halógeno incluyen átomo de flúor, cloro, bromo y similares. De estos, se prefiere el flúor.

□0018□

Ejemplos del "grupo alquilo" del "grupo alquilo que en forma opcional tiene sustituyente(s)" incluyen un grupo alquilo C_{1-7} (por ej., un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, heptilo etc.). Ejemplos del "sustituyente" del "grupo alquilo que en forma opcional tiene sustituyente(s)" incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi, etoxi, propoxi, butoxi etc.), un grupo alcoxi-carbonilo C_{1-6} (por ej., un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo etc.), un grupo carbamoilo y similares. El número de los sustituyentes puede ser 1 a 3. Cuando el número de los sustituyentes no es menor que 2, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

□0019□

Ejemplos del "grupo alcoxi" del "grupo alcoxi que en forma opcional tiene sustituyente(s)" incluyen un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi etc.) y similares. Ejemplos del "sustituyente" del "grupo alcoxi que en forma opcional tiene sustituyente(s)" incluyen aquellos similares al "sustituyente" del antes mencionado "grupo alquilo que en forma opcional tiene sustituyente(s)". El número de los sustituyentes es igual que en el antes mencionado "grupo alquilo que en forma opcional tiene sustituyente(s)".

Ejemplos del "grupo arilo" incluyen un grupo arilo C_{6-14} (por ej., un grupo fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo, 2-antrilo etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo ariloxi" incluyen un grupo ariloxi C_{6-14} (por ej., un grupo feniloxi, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo,

182

alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo y similares.

Ejemplos del "grupo alquilcarbonilo" incluyen un grupo alquil-carbonilo C_{1-6} (por ej., un grupo acetilo, propionilo etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo alcoxicarbonilo" incluyen un grupo alcoxi-carbonilo C_{1-6} (por ej., un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo alquilcarbamoilo" incluyen un grupo N-alquil-carbamoilo C_{1-6} (por ej., un grupo metilcarbamoilo, etilcarbamoilo etc.), un grupo N,N-di- alquil-carbamoilo C_{1-6} (por ej., un grupo N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo alquilsulfinilo" incluyen un grupo alquilsulfinilo C_{1-7} (por ej., un grupo metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, isopropilsulfinilo etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo alquilsulfonilo" incluyen un grupo alquilsulfonilo C_{1-7} (por ej., un grupo metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo aciloxi" incluyen un grupo alquilcarboniloxi, un grupo alcoxicarboniloxi, un grupo carbamoiloxi, un grupo alquilcarbamoiloxi, un grupo alquilsulfiniloxi, un grupo alquilsulfoniloxi y similares.

Ejemplos del "grupo alquilcarboniloxi" incluyen un grupo alquil-carboniloxi C_{1-6} (por ej., un grupo acetiloxi, propioniloxi etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo alcoxicarboniloxi" incluyen un grupo alcoxi-carboniloxi C_{1-6} (por ej., un grupo metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo alquilcarbamoiloxi" incluyen un grupo alquil-carbamoiloxi C_{1-6} (por ej., un grupo metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo alquilsulfiniloxi" incluyen un grupo alquilsulfiniloxi C_{1-7} (por ej., un grupo metilsulfiniloxi,

183

etilsulfiniloxi, propilsulfiniloxi, isopropilsulfiniloxi etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo alquilsulfoniloxi" incluyen un grupo alquilsulfoniloxi C_{1-7} (por ej., un metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi, propilsulfoniloxi, isopropilsulfoniloxi grupo etc.) y similares.

□0020□

Ejemplos del "grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros" incluyen un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros (con preferencia 5 o 6 miembros) que contiene, además de átomos de carbono, uno o más hasta 4 (por ej., 1 a 3) heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Ejemplos específicos incluyen un grupo 2- o 3-tienilo, un grupo 2-, 3- o 4-piridilo, un grupo 2- o 3-furilo, un grupo 1-, 2- o 3-pirrolilo, un grupo 2-, 3-, 4-, 5- o 8-quinolilo, un grupo 1-, 3-, 4- o 5-isoquinolilo, un grupo 1-, 2- o 3-indolilo y similares. De estos, un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros tales como un grupo 1-, 2- o 3-pirrolilo es preferible.

El anillo A es con preferencia un anillo de benceno o un anillo de piridina, cada uno de los cuales tiene en forma opcional 1 o 2 sustituyentes seleccionadas de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-4} halogenado en forma opcional, un grupo alcoxi C_{1-4} halogenado en forma opcional y grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros.

□0021□

Ejemplos del "grupo aralquilo" del "grupo aralquilo que en forma opcional tiene sustituyente(s)" para R^1 incluyen un grupo aralquilo C_{7-16} (por ej., un grupo aril C_{6-10}- aralquilo C_{1-6} tales como bencilo, fenetil etc.) y similares. Ejemplos del "sustituyente" del "grupo aralquilo que en forma opcional tiene sustituyente(s)" incluyen aquellos similares al "sustituyente" del antes mencionado "grupo alquilo que en forma opcional tiene sustituyente(s)". El número de los sustituyentes es 1 a 4. Cuando el número de los sustituyentes no es menor que 2, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Ejemplos del "grupo acilo" para R^1 incluyen aquellos similares al "grupo acilo" ejemplificados como el sustituyente

184

del antes mencionado anillo A.

Ejemplos del "grupo aciloxi" para R^1 incluyen aquellos similares al "grupo aciloxi" ejemplificados como el sustituyente del antes mencionado anillo A.

R^1 es con preferencia un átomo de hidrógeno.

□0022□

Ejemplos del "grupo alquilo que en forma opcional tiene sustituyente(s)" para R^2, R^3 o R^4 incluyen aquellos similares al "grupo alquilo que en forma opcional tiene sustituyente(s)" ejemplificados como el sustituyente del antes mencionado anillo A.

Ejemplos del "grupo alcoxi que en forma opcional tiene sustituyente(s)" para R^2, R^3 o R^4 incluyen aquellos similares al "grupo alcoxi que en forma opcional tiene sustituyente(s)" ejemplificado como el sustituyente del antes mencionado anillo ~~ring~~ A.

Ejemplos del "grupo amino que en forma opcional tiene sustituyente(s)" para R^2, R^3 o R^4 incluyen un grupo amino, un grupo mono alquilamino C_{1-6} (por ej., metilamino, etilamino etc.), un grupo mono- arilamino C_{6-14} (por ej., fenilamino, 1-naftylamino, 2-naftylamino etc.), un grupo di-alquilamino C_{1-6} (por ej., dimetilamino, dietilamino etc.), un grupo di-arilamino C_{6-14} (por ej., difenilamino etc.) y similares.

□0023□

R^2 es con preferencia un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} o un grupo di-alquilamino C_{1-6}. R^2 es con mayor preferencia un grupo alquilo C_{1-3} o un grupo alcoxi C_{1-3}.

R^3 es con preferencia un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} o un grupo alcoxi C_{1-4} halogenado en forma opcional. R^3 es con mayor preferencia un grupo alcoxi C_{1-3} que está halogenado o sustituido en forma opcional por un grupo alcoxi C_{1-3}.

R^4 es con preferencia un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}. R^4 es con mayor preferencia un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} (es en particular con preferencia un átomo de hidrógeno).

□0024□

185

Ejemplos específicos del compuesto representado por la fórmula (I) incluyen 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, 2-[[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridinil)metil]sulfinil]-5-metoxi-1H-bencimidazol, 2-[[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metil-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, sal de sodio, 5-difluorometoxi-2-[[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, 2-[(RS)-[(4-metoxi-3-metilpiridin-2-il)metil]sulfinil]-5-(1H-pirrol-1-il)-1H-bencimidazol y similares.

□0025□

En la presente invención, más específicamente, compuestos bencimidazol tales como lansoprazol, omeprazol, S-omeprazol, Pantoprazol, rabeprazol, tenatoprazol, ilaprazol y similares y imidazopiridina se usan con preferencia como el compuesto representado por la fórmula (I) que es PPI.

De estos compuestos, lansoprazol, es decir, 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol se prefiere en particular.

El compuesto mencionado con anterioridad (I) puede ser un racemato o una forma ópticamente activa tal como forma R, forma S. Por ejemplo, puede ser una forma ópticamente activa de lansoprazol, es decir una forma R o una forma S de lansoprazol, y similares. Se prefiere en particular una forma ópticamente activa tales como (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol y similares.

□0026□

En la presente invención, PPI puede ser una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto representado por la fórmula (I) o una de sus formas ópticamente activas. La sal es con preferencia una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Ejemplos de ésta incluyen sales con bases inorgánicas, sales con base orgánica, sales con aminoácidos alcalinos, y similares.

□0027□

Ejemplos preferibles de sal con base inorgánica incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio, y similares; sales de metales alcalino térreos sales

186

tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sal de amonio y similares.

Ejemplos preferibles de sal con base orgánica incluyen sales con alquilaminas (trimetilamina, trietilamina etc.), aminas heterocíclicas (piridina, picolina etc.), alcanol aminas (etanolamina, dietanolamina, trietanolamina etc.), diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilenediamina y similares.

Ejemplos preferibles de sal con aminoácido alcalino incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares.

De estos sales, las sales de metal alcalino y sales de metal alcalino térreo son las preferibles. La sal de sodio se prefiere en particular.

□0028□

El compuesto representado por la fórmula (I) puede producirse de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en JP-A-61-50978, US-B-4,628,098, JP-A-10-195068, WO 98/21201 o similares o un método análogo al anterior. Además, el compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (I) puede producirse de acuerdo con un método tales como resolución óptica (recristalización fraccional, método en columna quiral, método diastereomérico, un método usando microorganismo o enzima, y similares), oxidación asimétrica y similares. Por ejemplo, la forma R de lansoprazol también puede producirse de acuerdo con el método descrito en WO 00/78745, WO 01/83473, WO 01/87874 y WO 02/44167 o similares.

□0013□

El principio activo desde el punto de vista farmacéutico mencionado con anterioridad incluido en la preparación sólida de la presente invención puede ser de una clase, o dos o más clases (con preferencia 2 - 3 clases).

El principio activo desde el punto de vista farmacéutico puede diluirse con un diluyente y similares generalmente usados en los campos de la medicina, alimentos y similares. Además, el principio activo desde el punto de vista farmacéutico que se usará puede tratarse para enmascarar un gusto amargo.

La cantidad total del principio activo desde el punto de vista farmacéutico mencionado con anterioridad es, por ejemplo,

187

alrededor de 0,01 - alrededor de 50 partes en peso, con preferencia alrededor de 0,05 - alrededor de 30 partes en peso, por cada 100 partes en peso de la preparación de la presente invención.

□0014□

En la presente invención, los "los gránulos finos" es como se define en la Japanese Pharmacopoeia, the 15th edition (un polvo en el cual 10% o menos de la cantidad total del polvo pasa un tamiz 75 μm). El tamaño de partículas promedio de los gránulos finos (los gránulos finos mostrando una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico) en la preparación de la presente invención en forma deseable tiene un tamaño de partículas promedio de alrededor de 500 μm o menor, con preferencia alrededor de 400 μm o menor, con el fin de evitar la textura áspera o en polvo durante la administración de la preparación de la presente invención. Por ejemplo, es de alrededor de 100 - alrededor de 500 μm, con preferencia alrededor de 100 - alrededor de 400 μm.

Salvo que se especifique de otro modo, el "tamaño de partículas promedio" significa una mediana de diámetro de volumen (mediana de diámetro: un diámetro de partícula correspondiente al 50% de la distribución acumulativa). Ejemplos incluyen un método de medición de la distribución del tamaño de partículas por difracción con láser, en forma específica, un método que usa un analizador de distribución del tamaño de partículas por difracción con láser HEROS RODOS (fabricado por Sympatec, Germany).

En la presente invención, "liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico" significa control de una velocidad de liberación de un principio activo para uso farmacéutico de manera tal que no más del 80% del principio activo desde el punto de vista farmacéutico incluido en la preparación se libere dentro de 1 hora y no menos del 80% del principio activo desde el punto de vista farmacéutico incluido en la preparación se libera en 2 a 6 horas, en una prueba de disolución de acuerdo con ~~la~~ el Método de Prueba de Disolución 2 de la Japanese Pharmacopoeia y usando buffer de fosfato 50 mM (pH 7,0) sin contenido de tensioactivo como solución

188

experimental.

□0015□

Una realización de "los gránulos finos" en la preparación de la presente invención es los gránulos finos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico (de aquí en adelante en ocasiones se denominará gránulos finos de liberación controlada), que tienen una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700%. Por consiguiente, los gránulos finos de liberación controlada de la presente invención son (1) los gránulos finos obtenidos por recubrimiento de los gránulos finos entéricos que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico con el polímero mencionado con anterioridad o (2) los gránulos finos obtenidos por recubrimiento de los gránulos finos del remedio cardinal que comprenden un principio activo para uso farmacéutico con un polímero entérico que comprende el polímero mencionado con anterioridad.

Cuando "los gránulos finos" se obtienen recubriendo los gránulos finos entéricos que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico con el polímero mencionado con anterioridad, una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700% es con preferencia la capa exterior de los gránulos finos. La cantidad del polímero mencionado con anterioridad que se recubrirá es de alrededor de 5 - alrededor de 30% en peso, con preferencia alrededor de 5 - alrededor de 25% en peso, con mayor preferencia alrededor de 5 - alrededor de 20% en peso, con relación a los gránulos finos entéricos que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico.

Una realización de los gránulos finos entéricos que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico comprende una "capa de principio activo desde el punto de vista farmacéutico" sobre el "núcleo", sobre el cual una "capa intermedia", y además una "capa de película entérica" sobre ésta. El "núcleo" y la "capa intermedia" se mencionan a

189

continuación.

En la presente invención, el "gránulo que forma el núcleo" significa, por ejemplo, un "núcleo" y capas tales como una "capa de principio activo desde el punto de vista farmacéutico", una "capa intermedia" y similares que cubre el núcleo, y se refiere a los gránulos antes de aplicar una película de liberación controlada.

□0016□

Los gránulos finos entéricos en la presente invención son con preferencia gránulos finos de liberación controlada que dependen del pH que liberan un principio activo para uso farmacéutico en un modo que depende del pH. Los gránulos finos de liberación controlada que depende del pH son, por ejemplo, aquellos obtenidos por recubrimiento de gránulos centrales que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico con gránulos finos recubiertos con una película de liberación controlada (capa de recubrimiento entérico, capa de recubrimiento con control de difusión o una combinación de estos y similares), o los gránulos finos que comprenden un principio activo para uso farmacéutico dispersos en una matriz de liberación controlada y similares. La liberación de un principio activo para uso farmacéutico se controla por recubrimiento de los gránulos finos que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico con una película capaz de controlar la liberación del principio activo desde el punto de vista farmacéutico, o dispersar el principio activo desde el punto de vista farmacéutico en una matriz de liberación controlada.

□0017□

El modo que depende del pH significa disolución/ elución en un entorno con un pH de un nivel dado o superior. Con el recubrimiento entérico general, los gránulos finos entéricos se disuelven / eluyen y la liberación de los principios activos desde el punto de vista farmacéutico comienza a un pH de alrededor de 5,5. En la presente invención, la elución con preferencia se inicia a un pH más alto (con preferencia no menos de pH 6,0 y no más de 7,5, con mayor preferencia no menos de pH 6,5 y menos de 7,2) y la liberación del principio activo

190

desde el punto de vista farmacéutico en el estómago es con preferencia bien controlada. Es decir, ejemplos de la película de liberación controlada en la presente invención incluyen una película entérica general que se disuelve a alrededor de pH 5,5, como también películas que tienen una función más superior de retraso de la liberación o una función de mantener la liberación de un principio activo para uso farmacéutico tales como una película que se disuelve en una región de pH más alto y en un modo que depende del pH, o una capa de recubrimiento con control de difusión en el cual la película misma no se disuelve pero se libera un principio activo para uso farmacéutico a través de la película o se forman poros finos en la película y similares.

La película en la película de liberación controlada incluye no solo una capa de recubrimiento similar a una película sino también una capa de recubrimiento que tiene un espesor mayor, y además, no solo una capa de recubrimiento que cubre completamente los gránulos centrales o capas internas, pero también una capa de recubrimiento que cubre la mayoría de los gránulos centrales o capas dentro, aunque parcialmente no los cubre todos. La capa de recubrimiento que cubre la mayoría de los gránulos centrales o capas internas cubre por lo menos 80% o más de los gránulos centrales o superficie de las capas internas, con preferencia su totalidad.

En la presente invención, el polímero que se incluirá en la película entérica con preferencia muestra propiedad de control de liberación. Ejemplos de estos incluyen hipromelosa ftalato, acetato de celulosa ftalato, carboximetiletil celulosa, metil metacrilato - metacrilato - como copolímero, metacrilato - etil acrilato - como copolímero, metacrilato - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero, hidroxipropilmetilacetato de celulosa succinato, polivinil acetato ftalato y laca y similares. Ejemplos específicos de productos comercialmente disponibles incluyen polímeros tales como hipromelosa ftalato (HP-55, HP-50, fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), acetato de celulosa ftalato, carboximetil etilcelulosa (CMEC, fabricado por Freund Corporation), metil metacrilato - metacrilato - como copolímero (Eudragit L100

(metacrilato - como copolímero L) o Eudragit S100 (metacrilato - como copolímero S), fabricado por Evonik Roehm), metacrilato - etil acrilato - como copolímero (Eudragit L100-55 (metacrilato anhidro - como copolímero LD) o Eudragit L30D-55 (metacrilato - como copolímero LD), fabricado por Evonik Roehm), metacrilato - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm), hidroxipropilmetilacetato de celulosa succinato (HPMCAS fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), polivinil acetatoftalato, laca y similares, con preferencia metil metacrilato □metacrilato - como copolímero, metacrilato□etil acrilato - como copolímero, metacrilato□metil acrilato □metil metacrilato - como copolímero y similares. Estas sustancias poliméricas pueden usarse en una mezcla de dos o más clases (con preferencia 2 – 3 clases).

La realización preferida de uso en una mezcla incluye un polímero mixto de un metacrilato□metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero y un metacrilato etil acrilato - como copolímero.

Una relación de mezclado preferible del metacrilato - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero y metacrilato etil acrilato - como copolímero es 50 - 100:50 - 0, con preferencia 85 - 100:15 – 0, en una relación en peso.

□0018□

En una realización preferida en particular de los gránulos finos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico, el gránulo que forma el núcleo que comprende por lo menos un principio activo desde el punto de vista farmacéutico se recubre con una película de liberación controlada.

Dicho gránulo que forma el núcleo se obtiene por recubrimiento de un vehículo inactivo como núcleo con un principio activo para uso farmacéutico, o por granulación usando un principio activo para uso farmacéutico y excipiente generalmente usado para realizar la preparación. Por ejemplo, puede producirse por el método descrito en JP-A-63-301816.

El tamaño de partículas promedio del "núcleo" puede ser de alrededor de 40 hasta alrededor de 350 μm, con preferencia

alrededor de 50 hasta alrededor de 250 µm, con mayor preferencia 100 a 250 µm, en particular con preferencia alrededor de 100 hasta alrededor de 200 µm. Los núcleos que tienen el tamaño de partículas promedio descrito con anterioridad incluyen partículas de las cuales todas pasan a través de un tamiz No. 48 (300 µm), alrededor de 5 % p/p o menos de la totalidad de las cuales permanece en un tamiz No. 60 (250 m), y alrededor de 10 % p/p o menos de la totalidad de las cuales pasa a través de un tamiz No. 270 (53 µm). El volumen específico del "núcleo" es 5 ml/g o menos, con preferencia 4 ml/g o menos, con mayor preferencia 3 ml/g o menos.

Ejemplos del vehículo inactivo que se usará como el "núcleo" incluyen (1) un gránulo esférico de celulosa cristalina y lactosa, (2) un gránulo esférico que tiene un tamaño de 75 hasta 300 µm de celulosa cristalina (fabricado por Asahi Kasei Corporation, CELPHERE), (3) un gránulo que tiene un tamaño de 50 a 250 µm producido a partir de lactosa (9 partes) y α-almidón (1 parte) agitando la granulación, (4) una micro partícula que tiene un tamaño de 250 µm o menor obtenida por clasificación de gránulos esféricos de celulosa micro cristalina descritos en JP-A 61-213201 , (5) un producto procesado de cera que se forma en una esfera por congelamiento por aspersión o granulación fundida, (6) un producto procesado tal como una perla de gelatina que comprende un ingrediente oleoso, (7) silicato de calcio, (8) almidón, (9) una partícula porosa tal como quitina, celulosa, quitosan o similares, (10) un polvo a granel de azúcar granulada, lactosa cristalina, celulosa cristalina, cloruro de sodio o similares, y una preparación procesada de éstos. Además, estos núcleos pueden producirse de acuerdo con un método conocido en sí mismo de molido o método de granulación, y luego cultivarse para preparar partículas que tienen el diámetro de partícula deseado.

Ejemplos del "gránulo esférico de celulosa cristalina y lactosa" incluyen (i) un gránulo esférico que tiene un tamaño de 100 a 200 µm producido a partir de celulosa cristalina (3 partes) y lactosa (7 partes) (por ej., Nonpareil 105 (70-140)

193

(diámetro de partículas: 100 a 200 μm), fabricado por Freund Corporation), (ii) un gránulo esférico que tiene un tamaño de 150 hasta 250 μm producido a partir de celulosa cristalina (3 partes) y lactosa (7 partes) (por ej., Nonpareil NP-7:3, fabricado por Freund Corporation), (iii) un gránulo esférico que tiene un tamaño de 100 hasta 200 μm producido a partir de celulosa cristalina (4,5 partes) y lactosa (5,5 partes) (por ej., Nonpareil 105T (70-140) (diámetro de partículas: 100 hasta 200 μm), fabricado por Freund Corporation), (iv) un gránulo esférico que tiene un tamaño de 150 hasta 250 μm producido a partir de celulosa cristalina (5 partes) y lactosa (5 partes) (por ej., Nonpareil NP-5:5, fabricado por Freund Corporation) y similares.

Con el fin de producir una preparación que mantiene una potencia apropiada y que tiene excelente solubilidad, el "núcleo" es con preferencia un gránulo esférico de celulosa cristalina y lactosa, y con mayor preferencia un gránulo esférico de celulosa cristalina y lactosa que contiene 50% en peso o más de lactosa. Un gránulo esférico que comprende alrededor de 20 - alrededor de 50% en peso, con preferencia alrededor de 40 - alrededor de 50% en peso, de celulosa cristalina y alrededor de 50 - alrededor de 80% en peso, con preferencia alrededor de 50 - alrededor de 60% en peso, de lactosa también es preferible.

Ejemplos del "celulosa cristalina esférica" incluyen CELPHERE CP-203 (tamaño de partículas 150 - 300 μm), CP-102 (tamaño de partículas 106 - 212 μm), SCP-100 (tamaño de partículas 75 - 212 μm) (cada uno fabricado por Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.) y similares.

Como el núcleo que se usará en la presente invención, celulosa cristalina esférica o un producto de granulación esférica de celulosa cristalina y lactosa es preferible, y un producto de granulación esférica de 100 - 200 μm de 100 - 250 μm de celulosa cristalina esférica o celulosa cristalina (4,5 partes) y lactosa (5,5 partes) es más preferible.

Cuando los gránulos centrales se obtienen recubriendo un principio activo para uso farmacéutico sobre el núcleo de un vehículo inactivo, como en el punto antes mencionado (1) los

194

gránulos finos que tienen una capa de recubrimiento entérico sobre gránulos centrales, y (2) los gránulos finos que tienen ~~a~~ una capa de recubrimiento con control de difusión sobre los gránulos centrales, o los gránulos finos que tienen una capa de recubrimiento entérico y ~~a~~ una capa de recubrimiento con control de difusión en combinación sobre los gránulos centrales y similares, por ejemplo, los gránulos centrales pueden prepararse por granulación húmeda usando un granulador de lecho fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW (fabricado por Freund Corporation), tipo MP-10 TOKU-2 (fabricado por POWREX Corporation), un granulador con rodillo por centrifugado (CF-mini, CF-360, fabricado por Freund Corporation) o un granulador de lecho fluidificado rotativo (MP-10, fabricado por POWREX Corporation) y similares. En forma alternativa, un principio activo para uso farmacéutico puede asperjarse para recubrimiento mientras se agrega una solución de aspersión que comprende un aglutinante y similares sobre el núcleo de un vehículo inactivo, y similares. Mientras que el aparato de producción no está limitado, por ejemplo, un granulador con rodillo por centrifugado y similares se usa con preferencia para la producción por el recubrimiento posterior. El recubrimiento usando las dos clases de aparatos mencionadas con anterioridad pueden combinarse para aplicar un principio activo para uso farmacéutico en dos etapas. Cuando el núcleo de un vehículo inactivo no se usa, los gránulos centrales se obtienen por el uso de un excipiente tal como lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, celulosa cristalina y similares y un principio activo para uso farmacéutico, un aglutinante tales como hipromelosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, alcohol polivinílico, macrogol, pluronic F68, goma arábiga, gelatina, almidón y similares, y agregando, donde sea necesario, un desintegrante tales como carboximetilcelulosa sódico, carboximetilcelulosa de calcio, croscarboximetilcelulosa de sodio (Ac-Di-Sol, fabricado por FMC International), polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC) y similares en un granulador con agitación, un granulador con extrusión húmeda, un granulador de lecho fluido y similares. El método de recubrimiento

mencionado con anterioridad también puede usarse para recubrir las partículas que no sean gránulos centrales.

□0019□

En la presente invención, una sal inorgánica alcalina se agrega con preferencia a los gránulos, en forma específica, gránulos centrales que comprenden un principio activo para uso farmacéutico, con el fin de estabilizar el principio activo desde el punto de vista farmacéutico (en particular, un principio activo para uso farmacéutico inestable al ácido) en una preparación. La sal inorgánica alcalina se contacta con preferencia con un principio activo para uso farmacéutico, y con preferencia se mezcla en forma uniforme con un principio activo para uso farmacéutico.

Ejemplos del "sal inorgánica alcalina" incluyen sales inorgánicas alcalinas de sodio, potasio, magnesio y/o calcio (por ej., carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de potasio, carbonato de magnesio pesado, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio y similares).

La cantidad de la sal inorgánica alcalina que se usará se determina de un modo apropiado de acuerdo con la clase de la sal inorgánica alcalina, y, por ejemplo, alrededor de 0,3 - alrededor de 200% en peso, con preferencia alrededor de 1 - alrededor de 100% en peso, con mayor preferencia alrededor de 10 - alrededor de 50% en peso, con la mayor preferencia alrededor de 20 - alrededor de 40% en peso, del principio activo desde el punto de vista farmacéutico.

□0020□

Los gránulos centrales (granulados que comprenden un principio activo para uso farmacéutico) pueden recubrirse con una sustancia polimérica para formar una capa de recubrimiento intermedia antes de aplicar la película de liberación controlada mencionada a continuación. Dichos gránulos pueden usarse como gránulos centrales. Por ejemplo, cuando el principio activo desde el punto de vista farmacéutico es inestable al ácido tales como PPI y similares, una capa de recubrimiento intermedia puede formarse para cerrar un contacto directo entre los gránulos centrales y la película de

196

liberación controlada, lo cual es preferible para mejorar la estabilidad del principio activo desde el punto de vista farmacéutico. Dicha capa de recubrimiento intermedia puede formarse con una pluralidad de capas. El contenido de una sustancia polimérica en la película de liberación controlada es de alrededor de 30 - alrededor de 100% en peso, con preferencia alrededor de 35 - alrededor de 90% en peso, con mayor preferencia alrededor de 40 - alrededor de 80% en peso, de los gránulos cubiertos con una capa de recubrimiento intermedia. El contenido de una sustancia polimérica en la película de liberación controlada es con preferencia alrededor de 50 - alrededor de 100% en peso de las partículas se recubre con una capa de recubrimiento intermedia.

Ejemplos de sustancia de recubrimiento para una capa de recubrimiento intermedia incluyen una sustancia polimérica tales como L-HPC, hidroxipropilcelulosa, HPMC (por ej., TC-5 etc.), polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, metilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa y similares, sacarosa [sacarosa purificada (pulverizada (azúcar en polvo), no pulverizada) etc.], azúcar de almidón tales como almidón de maíz y similares, los cuales se agregan apropiadamente con sacáridos tales como lactosa, miel y alcohol azucarado (D-manitol, eritritol y similares) y similares, y similares. Se prefieren L-HPC, HPMC, D-manitol, y una mezcla de estos. La capa de recubrimiento intermedio puede contener en forma apropiada, además de estos, se agrega un excipiente (por ej., agente enmascarador (óxido de titanio etc.), un agente anti-estática (óxido de titanio, talco etc.)), donde sea necesario, para la producción de una preparación.

La cantidad de la capa de recubrimiento intermedio que se aplicará es en general de alrededor de 0,02 parte en peso - alrededor de 1,5 partes en peso, con preferencia alrededor de 0,05 - alrededor de 1 parte en peso, por 1 parte en peso de los "gránulos que comprenden un principio activo para uso farmacéutico".

El recubrimiento puede realizarse por un método convencional. Por ejemplo, en un método preferible, el componente de la capa de recubrimiento intermedio antes

197

mencionada se diluye con agua purificada y similares, y se asperja como líquido. En este caso, un aglutinante tal como hidroxipropilcelulosa y similares con preferencia se asperja en forma consecutiva.

□0021□

Los gránulos finos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico y están incluidos en la preparación de la presente invención son en forma deseable los gránulos finos que tienen una capa de recubrimiento entérico y/o una capa de recubrimiento con control de difusión sobre los gránulos centrales mencionados con anterioridad, o los gránulos finos en los cuales un principio activo para uso farmacéutico está disperso en una matriz de liberación controlada.

En la película de liberación controlada de la presente invención, puede aplicarse una capa de recubrimiento entérico o una capa de recubrimiento con control de difusión. Más aún, la película de liberación controlada de la presente invención puede comprender una capa de recubrimiento entérico y una capa de recubrimiento con control de difusión en combinación.

(1) Los gránulos finos que tienen capa de recubrimiento entérico sobre los gránulos centrales

En una realización de dichos gránulos finos, la película de liberación controlada se forma en el gránulo que forma el núcleo antes mencionado, y la película es con preferencia gránulos finos que tienen una capa de recubrimiento entérico. La capa de recubrimiento entérico en la presente invención comprende una sustancia de recubrimiento (una sustancia polimérica) que se disuelve/ eluye en un modo que depende del pH para controlar la liberación de un principio activo para uso farmacéutico, y la sustancia forma una capa de recubrimiento entérico. El "modo que depende del pH" significa disolución/elución en un entorno con un pH de un valor dado o superior para liberar un principio activo para uso farmacéutico, como se mencionó con anterioridad.

La capa de recubrimiento entérico comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de

198

700%.

Más aún, dos o más clases (con preferencia 2 - 3 clases) de polímeros como sustancia de recubrimientos para la capa mencionada con anterioridad de recubrimiento entérico pueden recubrirse en forma consecutiva para formar una multi-capa. Para formar dos o más clases de película que se disuelven en diferentes rangos de pH, por ejemplo, un polímero que se disuelve a un pH no inferior a 6,0 y un polímero que se disuelve a un pH no inferior a 7,0 puede usarse en combinación. Por ejemplo, un polímero que se disuelve a un pH no inferior a 6,0 y un polímero que se disuelve a un pH no inferior a 7,0 puede usarse en combinación a una relación de 1:0,5 - 1:5.

Además, la capa de recubrimiento entérico en la presente invención puede contener, donde sea necesario, plastificador tales como polietilenglicol, dibutil sebacato, dietil ftalato, triacetina, citrato de trietilo y similares, estabilizador, y similares. Por ejemplo, cuando el plastificador es citrato de trietilo y la cantidad de citrato de trietilo se aumenta, la cantidad de la capa de recubrimiento entérico se reduce, por lo cual disminuye el tamaño de los gránulos finos, de este modo realizando la reducción de tamaño de la preparación total. La cantidad de la sustancia de recubrimiento para control de la liberación es de alrededor de 20 - alrededor de 100% en peso, con preferencia alrededor de 30 - alrededor de 90% en peso, con mayor preferencia alrededor de 40 - alrededor de 80% en peso, con relación a los gránulos finos con una capa de película de liberación controlada. La elución del principio activo desde el punto de vista farmacéutico a partir de los gránulos finos así obtenidos que muestran una liberación controlada del principio activo desde el punto de vista farmacéutico es en forma deseable no más de 10% en 2 hr según lo expresa el índice de disolución de una solución de pH 1,2, y no más de 5% en 1 hr y no menos de 60% en 8 hr según lo expresa el índice de disolución de una solución a un pH 6,8.

Los gránulos finos así obtenidos que tienen la película de liberación controlada pueden recubrirse con una sustancia que se torna viscosa en contacto con el agua, tales como óxido de polietileno (PEO, por ejemplo, Poliox WSR303 (peso molecular

199

7000000), Poliox WSR Coagulant (peso molecular 5000000), Poliox WSR 301 (peso molecular 4000000), Poliox WSR N-60K (peso molecular 2000000), Poliox WSR 205 (peso molecular 600000); fabricado por Dow Chemical), hipromelosa (HPMC, Metlose 90SH10000, Metlose 90SH50000, Metlose 90SH30000, fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboximetilcelulosa (CMC-Na, Sanlose F-1000MC), hidroxipropilcelulosa (HPC, por ejemplo, HPC-H, fabricado por Nippon Soda Co., Ltd.), hidroxietilcelulosa (HEC), polímero de carboxivinilo (Hibiswako (R)103, 104, 105, fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.; carbopol943, fabricado por Goodrich), quitosán, alginato de sodio, pectina y similares.

□0022□

(2) Gránulos finos que tienen capa de recubrimiento con control de difusión sobre los gránulos centrales

Los gránulos finos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico son los gránulos finos que tienen la película de liberación controlada en los gránulos centrales que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico. Como película, pueden mencionarse los gránulos finos que tienen una capa de recubrimiento con control de difusión. La capa de recubrimiento con control de difusión en la presente invención es una capa que controla la liberación de un principio activo para uso farmacéutico por difusión. Dicha capa de recubrimiento con control de difusión contiene un polímero formador de película con control por difusión. Ejemplos del polímero formador de película con control por difusión incluyen etil acrilato - metil metacrilato - metacrilato trimetilamoniometil cloruro - como copolímero (Eudragit RS (aminoalquilmetacrilato - como copolímero RS) y Eudragit RL (aminoalquilmetacrilato - como copolímero RL), fabricado por Evonik Roehm), metil metacrilato - etil acrilato - como copolímero (Eudragit NE30D, fabricado por Evonik Roehm), etilcelulosa y similares pueden mencionarse. Con preferencia, etil acrilato - metil metacrilato - metacrilato cloruro de trietilamoniometil copolímero, y metil metacrilato - etil acrilato - como copolímero. Estos polímeros formadores de película con control por difusión también pueden usarse como

200

una mezcla de una o más clases de estas.

Dos o más clases de polímeros formadores de película con control por difusión en la capa de recubrimiento con control de difusión pueden encontrarse en una mezcla a una proporción apropiada, y también pueden usarse como una mezcla con sustancia hidrofílica formadora de poros HPMC, HPC, polímero de carboxivinilo, polietilenglicol 6000, lactosa, manitol, ácido orgánico y similares a una proporción determinada.

La película de liberación controlada en la presente invención puede ser una película que comprende una capa de recubrimiento entérico y una capa de recubrimiento con control de difusión en combinación. Los gránulos finos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico pueden recubrirse con una película de liberación controlada que comprende la capa mencionada con anterioridad de recubrimiento con control de difusión y la capa de recubrimiento entérico del punto antes mencionado (1) en combinación. Ejemplos de los anteriores incluyen (i) una forma en la cual gránulos centrales que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico están recubiertos con una capa de recubrimiento entérico, y luego una capa de recubrimiento con control de difusión, (ii) una forma en la cual gránulos centrales que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico están recubiertos con una capa de recubrimiento con control de difusión, y luego una capa de recubrimiento entérico, y (iii) una forma en la cual gránulos centrales que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico están recubiertos con una mezcla de unaa sustancia de recubrimiento para controlar la liberación de un principio activo para uso farmacéutico en un modo que depende del pH, que forma la capa mencionada con anterioridad de recubrimiento entérico, y el polímero antes mencionado formador de película con control por difusión para formar una capa de recubrimiento con control de difusión y similares.

La capa de recubrimientos del punto antes mencionado (i) y (ii) puede formar una multi-capa según la necesidad. La sustancia de recubrimiento para controlar la liberación de un principio activo para uso farmacéutico en un modo que depende

201

del pH, y el polímero formador de película con control por difusión del punto antes mencionado (iii) pueden mezclarse en forma uniforme o parcialmente no uniforme. La relación de mezclado de la mezcla de una sustancia de recubrimiento para controlar la liberación de un principio activo para uso farmacéutico en un modo que depende del pH y el polímero formador de película con control por difusión es 1:10 - 10:1, con mayor preferencia 1:5 - 10:1, incluso con mayor preferencia 1:1 - 9:1.

□0023□

Para proveer los gránulos finos controlados para liberar un principio activo para uso farmacéutico luego de un tiempo de espera dado, una sustancia expandible tal como un desintegrante y similares pueden recubrirse antes de recubrir la capa mencionada con anterioridad de recubrimiento con control de difusión para formar una capa desintegrante entre los gránulos centrales y la película de liberación controlada. Por ejemplo, una sustancia expandible tales como croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol, fabricado por FMC International), carmelosa de calcio (ECG505, fabricado por Gotoku Yakuhin), crospovidona (ISP Inc), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC, fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y similares pueden aplicarse principalmente sobre los gránulos centrales que comprenden un principio activo para uso farmacéutico, y etil acrilato - metil metacrilato - metacrilato trimetilamoniometil cloruro - como copolímero (Eudragit RS o Eudragit RL, fabricado por Evonik Roehm), metil metacrilato - etil acrilato - como copolímero (Eudragit NE30D, fabricado por Evonik Roehm), etilcelulosa y similares solos o en una mezcla, o una película de control por difusión obtenida mezclando con una sustancia hidrofílica formadora de poros HPMC, HPC, polímero de carboxivinilo, polietilenglicol 6000, lactosa, manitol, ácido orgánico y similares a una proporción determinada se recubre, con preferencia, en forma secundaria.

Dicha sustancia de recubrimiento para recubrimiento secundario puede ser un polímero entérico que libera un principio activo para uso farmacéutico en un modo que depende del pH tales como hipromelosa ftalato (HP-55, HP-50, fabricado

202

por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), acetato de celulosa ftalato, carboximetil etilcelulosa (CMEC, fabricado por Freund Corporation), metil metacrilato - metacrilato - como copolímero (Eudragit L100 (metacrilato - como copolímero L) o Eudragit S100 (metacrilato - como copolímero S), fabricado por Evonik Roehm), metacrilato - etil acrilato - como copolímero (Eudragit L100-55 (metacrilato anhidro - como copolímero LD) o Eudragit L30D-55 (metacrilato - como copolímero LD), fabricado por Evonik Roehm), metacrilato - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm), hidroxipropilmetil celulosa acetato succinato (HPMCAS fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), polivinil acetatoftalato, laca y similares.

La cantidad de la sustancia de recubrimiento usada para control de liberación por difusión es en forma deseable alrededor de 1 - alrededor de 200%, con preferencia alrededor de 2 - alrededor de 100%, con mayor preferencia alrededor de 5 - alrededor de 60%, con relación a los gránulos centrales.

□0024□

El recubrimiento puede contener, donde sea necesario, un plastificador tales como polietilenglicol, dibutil sebacato, dietil ftalato, triacetina, citrato de trietilo y similares, un estabilizador y similares. Los gránulos finos así obtenidos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico pueden recubrirse con una sustancia que se torna viscosa en contacto con el agua, tales como óxido de polietileno (PEO, por ejemplo, Poliox WSR303 (peso molecular 7000000), Poliox WSR Coagulant (peso molecular 5000000), Poliox WSR 301 (peso molecular 4000000), Poliox WSR N-60K (peso molecular 2000000), Poliox WSR 205 (peso molecular 600000); fabricado por Dow Chemical), hipromelosa (HPMC, Metlose 90SH10000, Metlose 90SH50000, Metlose 90SH30000, fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboximetilcelulosa (CMC-Na, Sanlose F-1000MC), hidroxipropilcelulosa (HPC, por ejemplo, HPC-H, fabricado por Nippon Soda Co., Ltd.), hidroxietilcelulosa (HEC), polímero de carboxivinilo (Hibiswako (R)103, 104, 105, fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.; carbopol943, fabricado por Goodrich), quitosán, alginato

de sodio, pectina y similares, y los gránulos finos resultantes pueden usarse como gránulos finos de liberación controlada.

□0025□

Cuando los gránulos finos (1) mencionados con anterioridad que tienen capa de recubrimiento entérico sobre los gránulos centrales y (2) los gránulos finos que tienen una capa de recubrimiento con control de difusión en los gránulos centrales son los gránulos finos que tienen dos o más clases de la película de liberación controladas con diferentes condiciones de liberación del principio activo desde el punto de vista farmacéutico, una capa que comprende un principio activo para uso farmacéutico puede formarse entre las películas de liberación controladas. Una realización de la estructura de múltiples capas que comprende un principio activo para uso farmacéutico entre las películas de liberación controladas incluye los gránulos finos obtenidos por recubrimiento de los gránulos finos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico debido a la película de liberación controlada con un principio activo para uso farmacéutico y luego con la película antes mencionada de liberación controlada.

□0026□

(3) Gránulos finos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico dispersos en matriz de control de liberación

Otra forma de los gránulos finos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico incluye los gránulos finos con un principio activo para uso farmacéutico dispersos en una matriz de control de liberación. Dichos gránulos finos de liberación controlada pueden producirse dispersando en forma uniforme un principio activo para uso farmacéutico en cera tal como aceite de ricino hidrogenado, aceite de colza hidrogenado, ácido esteárico, alcohol estearílico y similares, o un portador de hidrofobicidad tales como éster de ácido graso de poliglicerina y similares. La matriz de control de liberación es una composición en la cual un principio activo para uso farmacéutico se dispersa en forma ~~no~~ uniforme en un vehículo y, donde sea necesario, un excipiente tales como lactosa, manitol,

204

almidón de maíz, celulosa cristalina y similares, generalmente usados para la formación de las preparaciones, puede dispersarse junto con el principio activo desde el punto de vista farmacéutico. Además, un polvo que produce gel viscoso al contacto con el agua, tales como polioxietilenóxido, polímero de ácido acrílico del tipo de entrecruzamiento (Hibiswako (R)103, 104, 105, carbopol), HPMC, HPC, quitosán y similares puede dispersarse en la matriz de control de liberación junto con un principio activo para uso farmacéutico y un excipiente.

Para la preparación, puede emplearse un método conocido per se tales como secado por aspersión, congelado por aspersión, granulado fundido y similares.

Los gránulos finos así obtenidos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico pueden recubrirse con una sustancia que se torna viscosa al contacto con el agua, tales como óxido de polietileno (PEO, por ejemplo, Poliox WSR303 (peso molecular 7000000), Poliox WSR Coagulant (peso molecular 5000000), Poliox WSR 301 (peso molecular 4000000), Poliox WSR N-60K (peso molecular 2000000), Poliox WSR 205 (peso molecular 600000); fabricado por Dow Chemical), hipromelosa (HPMC, Metlose 90SH10000, Metlose 90SH50000, Metlose 90SH30000, fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboximetilcelulosa (CMC-Na, Sanlose F-1000MC), hidroxipropilcelulosa (HPC, por ejemplo, HPC-H, fabricado por Nippon Soda Co., Ltd.), hidroxietilcelulosa (HEC), polímero de carboxivinilo (Hibiswako (R)103, 104, 105, fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.; carbopol943, fabricado por Goodrich), quitosán, alginato de sodio, pectina y similares y los gránulos finos obtenidos pueden usarse como gránulos finos de liberación controlada.

Los gránulos finos de liberación controlada pueden tener las antes mencionadas varias películas de control de liberación, una matriz de control de liberación y similares en combinación.

□0027□

Formando una cubierta con una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento

205

que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100% - alrededor de 700% luego de obtener los gránulos finos entéricos mencionados con anterioridad, pueden obtenerse "los gránulos finos" que muestran una ruptura suprimida durante la formación del comprimido.

Con preferencia, la capa de recubrimiento que comprende el polímero es la capa exterior.

□0028□

Por otro lado, cuando los antes mencionados se usan "(1) los gránulos finos que tienen capa de recubrimiento entérico sobre los gránulos centrales" en el cual la capa de recubrimiento entérico comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700%, "los gránulos finos" que muestran una ruptura suprimida durante la formación del comprimido pueden obtenerse incluso sin formación de una cubierta con una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700% luego de obtener los gránulos finos entéricos.

Por ejemplo, cuando el polímero mencionado con anterioridad que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700% se usa solo, puede usarse una mezcla del polímero y otro polímero entérico.

Ejemplos de otro polímero entérico incluyen bases poliméricas entéricas acuosas tales como hipromelosa ftalato, acetato de celulosa ftalato, hidroxipropilmetilacetato de celulosa succinato, metacrilato - como copolímero [por ejemplo, Eudragit L30D-55 (nombre comercial; fabricado por Evonik Roehm), Kollicoat MAE30DP (nombre comercial; fabricado por BASF), POLIQUID PA30 (nombre comercial; fabricado por Sanyo Chemical Industry) y similares], carboximetil etilcelulosa, laca y similares, y similares. En particular, a metacrilato - como copolímero es preferible.

Una realización preferible para lograr el efecto de la presente invención con los gránulos finos entéricos sin el recubrimiento polimérico es el uso de un polímero que produce

una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700% en la capa de recubrimiento entérico en una proporción de 1 - 100% en peso, con preferencia 5 - 80% en peso, con relación a los gránulos centrales que comprenden un principio activo para uso farmacéutico.

A la realización preferida de una mezcla con otros polímeros entéricos es un polímero mixto de un metacrilato - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero y un metacrilato - etil acrilato - como copolímero.

Una relación de mezclado preferible del metacrilato - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero y el metacrilato □etil acrilato - como copolímero es 50 - 100:50 - 0, con preferencia 85 - 100:15 - 0, en una relación en peso.

La capa de recubrimiento entérico puede contener un plastificador. Como el plastificador, pueden mencionarse citrato de trietilo, polietilenglicol, dietil ftalato, triacetina, glicerol, éster de ácido graso de glicerol, aceite de sésamo, aceite de ricino y similares, dando preferencia al citrato de trietilo.

El contenido del plastificador en la capa de película entérica es de alrededor de 1 - alrededor de 20% en peso, con preferencia alrededor de 3 - alrededor de 15% en peso, con mayor preferencia alrededor de 5 - alrededor de 12% en peso, del peso del contenido sólido del polímero.

□0029□

Los gránulos finos entéricos pueden además formar una capa de recubrimiento que comprende un alcohol azucarado soluble en agua (manitol y similares), sin importar si tienen o no una cubierta con una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700%. Cuando se agrega dicho alcohol azucarado soluble en agua, (I) dado que se usa manitol como un aditivo de preparación distinto de los gránulos finos, la afinidad con los gránulos finos puede potenciarse, y (II) puede prevenirse la coagulación de gránulos finos.

□0030□

En un intento por lograr una elevación más rápida de la concentración en sangre luego de la administración, la expresión temprana de eficacia, la concentración efectiva terapéuticamente prolongada durante un tiempo prolongado, reducida frecuencia de administración, un tratamiento efectivo con una dosis pequeña, y reducción de efectos colaterales causados por la elevación de la concentración en sangre, la preparación sólida de desintegración oral de la presente invención puede contener dos o más clases (con preferencia 2 - 3 clases) de gránulos finos con diferentes velocidades de liberación del principio activo desde el punto de vista farmacéutico.

□0031□

El tamaño de los gránulos finos en la presente invención es de alrededor de 500 μm o menor, con preferencia alrededor de 400 μm o menor (por ej., alrededor de 100 μm - alrededor de 500 μm, con preferencia alrededor de 100 μm - alrededor de 400 μm). Usando dos o más clases de gránulos finos con diferentes velocidades de liberación, una preparación que controla la liberación de un principio activo para uso farmacéutico a partir de los gránulos finos en forma continua o de un modo tipo pulsos también puede diseñarse. Los gránulos finos con diferentes velocidades de liberación de un principio activo para uso farmacéutico puede contener el mismo principio activo desde el punto de vista farmacéutico, o puede producirse un agente combinado que comprende otro principio activo desde el punto de vista farmacéutico.

□0032□

Es decir, la presente invención brinda una preparación sólida de desintegración oral que comprende una combinación de (1) los gránulos finos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico, que tienen una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700% y (2) los gránulos finos con diferente velocidad de liberación de un principio activo para uso farmacéutico de la de los gránulos finos de (1).

208

□0033□

Por ejemplo, la preparación de la presente invención es, por ejemplo, una preparación sólida de desintegración oral que comprende (1) los gránulos finos A mostrando una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico, que tienen una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700% y (2) los gránulos finos B con diferente velocidad de liberación de un principio activo para uso farmacéutico de la de los gránulos finos de (1). Mientras que esta preparación se explica en detalle como una realización, la preparación no se limita a lo anterior.

Los gránulos finos A son los gránulos finos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico y tienen una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700%, como se mencionó con anterioridad. Con preferencia, la capa de recubrimiento mencionada con anterioridad es la capa exterior de gránulos finos A. Cuando se desea, una capa de recubrimiento que comprende un alcohol azucarado soluble en agua (manitol y similares) también puede formarse.

□0034□

Una realización de gránulos finos B en la preparación mencionada con anterioridad de la presente invención se muestra a continuación.

El tamaño de partículas promedio de los gránulos finos B en la presente invención es de alrededor de 500 μm o menor, con preferencia alrededor de 400 μm o menor (por ej., alrededor de 100 μm - alrededor de 500 μm, con preferencia alrededor de 100 μm - alrededor de 400 μm), con el fin de evitar la textura áspera o de polvo durante la administración de la preparación sólida de desintegración oral de la presente invención.

□0035□

El principio activo desde el punto de vista farmacéutico en los gránulos finos B está incluido, por ejemplo, en una proporción de 1 - 50 partes en peso, con preferencia 2 - 20

partes en peso, por el peso de 100 partes en peso de los gránulos finos B.

El principio activo desde el punto de vista farmacéutico en los gránulos finos A y los gránulos finos B en la preparación de la presente invención pueden ser iguales. En este caso, la relación en peso del principio activo desde el punto de vista farmacéutico es 1:10 - 10:1.

□0036□

Cuando el principio activo desde el punto de vista farmacéutico es inestable al ácido, tales como PPI y similares, una sal inorgánica alcalina se agrega con preferencia para estabilizar el principio activo desde el punto de vista farmacéutico en la preparación. Ejemplos de sal inorgánica alcalina incluyen aquellos similares a los gránulos finos A.

La cantidad de la sal inorgánica alcalina que se usará se determina de un modo apropiado de acuerdo con la clase de la sal inorgánica alcalina, y es, por ejemplo, 0,3 - 200% en peso, con preferencia 1 - 100% en peso, con mayor preferencia 10 - 50% en peso, con la mayor preferencia 20 - 40% en peso, con relación al principio activo desde el punto de vista farmacéutico.

□0037□

Los gránulos finos B pueden comprender un núcleo con o sin un principio activo para uso farmacéutico. El núcleo es similar al vehículo inactivo que los gránulos finos A puede contener.

El núcleo se recubre con un principio activo para uso farmacéutico y similares, y pueden recubrirse por un método conocido per se para el fin de enmascarar el gusto y el olor, propiedad entérica o liberación prolongada. Ejemplos del agente de recubrimiento aquí incluyen una base polimérica entérica acuosa, tales como hipromelosa ftalato, acetato de celulosa ftalato, hidroxipropilmetilacetato de celulosa succinato, metacrilato - como copolímero [por ejemplo, Eudragit L30D-55 (nombre comercial; fabricado por Evonik Roehm), Kollicoat MAE30DP (nombre comercial; fabricado por BASF), POLIQUID PA30 (nombre comercial; fabricado por Sanyo Chemical Industry) y similares], acrilato metacrílico de metilo - metil

metacrilato - como copolímero (por ej., Eudragit FS30D y similares), carboximetil etilcelulosa, laca y similares; sustancia de liberación prolongada tal como metacrilato - como copolímero [por ejemplo, Eudragit NE30D (nombre comercial), Eudragit RL30D (nombre comercial), Eudragit RS30D (nombre comercial) y similares] y similares; polímero soluble en agua; plastificadores tales como citrato de trietilo, polietilenglicol, acetilación monoglicérido, triacetina, aceite de ricino y similares, y similares.

Estos también pueden usarse como una mezcla de una o más clases de lo anterior.

Ejemplos específicos de gránulos finos B en la presente invención incluyen una forma en la cual una capa de recubrimiento entérico se forma en los gránulos centrales que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico. La capa de recubrimiento entérico en los gránulos finos B en la presente invención contiene una o más clases de bases poliméricas entéricas acuosas seleccionadas de hipromelosa ftalato, acetato de celulosa ftalato, hidroxipropilmetilacetato de celulosa succinato, metacrilato - como copolímero, metacrilato - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero, carboximetil etilcelulosa y laca.

Como la capa de recubrimiento entérico en los gránulos finos B, un polímero mixto de un metacrilato – acrilato de etilo - como copolímero (por ej., Eudragit L30D-55) y un metacrilato - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero (por ej., Eudragit FS30D) es preferible. Una relación de mezclado preferible del metacrilato - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero y el metacrilato - metil acrilato - como copolímero es 0 - 85:100 - 15, con preferencia 70 - 85:30 – 15, en una relación en peso.

Los gránulos finos B son con preferencia gránulos finos de liberación controlada que dependen del pH que comprenden un principio activo para uso farmacéutico recubierto con una película de liberación controlada que comprende una sustancia polimérica que se disuelve a un pH no inferior a 6,0 y un pH no superior a 7,5. La película de liberación controlada se forma

211

en general en los gránulos centrales a través de una capa de recubrimiento intermedia, y el contenido de la sustancia polimérica en la película de liberación controlada es de alrededor de 10 - alrededor de 70% en peso, con preferencia alrededor de 15 - alrededor de 65% en peso, con mayor preferencia alrededor de 20 - alrededor de 60% en peso, con relación a gránulos finos recubiertos con la capa de recubrimiento intermedio. Al controlar el contenido de la sustancia polimérica, la capacidad de liberación del principio activo desde el punto de vista farmacéutico de dichos gránulos finos B puede controlarse y, como resultado, puede liberarse más rápidamente que los gránulos finos A.

La capa de recubrimiento entérico de gránulos finos B puede contener una sustancia polimérica que se disuelve generalmente a un pH no inferior a 5,0 y un pH no superior a 6,0. Como resultado, el gránulo fino B se libera más rápidamente que los gránulos finos A.

La capa de recubrimiento entérico se forma con preferencia usando una base polimérica entérica acuosa y un sustrato de liberación prolongada y, donde sea necesario, un plastificador y similares en combinación.

Se prefieren como una base polimérica entérica acuosa metacrilato - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero, metacrilato - etil acrilato - como copolímero, hidroxipropilmetilacetato de celulosa succinato y carboximetil etilcelulosa.

La capa de recubrimiento entérico de gránulos finos B en la presente invención puede contener un sustrato de liberación prolongada. El sustrato de liberación prolongada es con preferencia un metil metacrilato - etil acrilato - como copolímero o etilcelulosa.

La cantidad del sustrato de liberación prolongada antes mencionado que se usará es de alrededor de 5 - alrededor de 30 partes en peso, con preferencia alrededor de 5 - alrededor de 15 partes en peso, por 100 partes en peso de la base polimérica entérica acuosa.

□0038□

Los gránulos finos B también pueden producirse por un

212

método de granulación conocido, como en el caso de gránulos finos A.

El "método de granulación" incluye, por ejemplo, método de granulación rotativa (por ej., granulación por rodillo centrífugo, etc.), granulación con lecho fluidificado (por ej., granulación con lecho fluidificado rotativo, granulación fluidificada, etc.), granulación con agitación y similares. Entre otros, se prefiere el método de granulación con lecho fluidificado, se prefiere más la granulación rotativa con lecho fluidificado.

Un ejemplo concreto del "método de granulación rotativa" incluye un método que utiliza "aparato CF" fabricado por Freund Corporation y similares. Ejemplos concretos del "método de granulación rotativa con lecho fluidificado" incluyen métodos que usan "SPIR-A-FLOW", "multi plex" fabricado por Powrex Corporation, "New-Marumerizer" fabricado por Fuji Paudal Co., Ltd., y similares. El método para asperjar la mezcla puede seleccionarse en forma apropiada de acuerdo con la clase de granulador, y puede ser, por ejemplo, cualquiera de un método de aspersión superior, un método de aspersión inferior, un método de aspersión tangencial, y similares. Entre otros, se prefiere un método de aspersión tangencial.

□0039□

Más específicamente, por ejemplo, usando el método de producción (método de recubrimiento) descrito en JP-A-5-092918, y por un método de recubrimiento de un núcleo que comprende celulosa cristalina y lactosa con un principio activo para uso farmacéutico (por ej., un principio activo para uso farmacéutico inestable al ácido) y, donde sea necesario, una sal inorgánica alcalina, un aglutinante, un lubricante, un excipiente, un polímero soluble en agua y similares, pueden obtenerse gránulos centrales que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico.

Como la sal inorgánica alcalina, aglutinante, lubricante y excipiente, se usan aquellos mencionados con anterioridad y similares.

□0040□

Mientras que el núcleo puede contener un principio activo

213

para uso farmacéutico, dado que una capa de recubrimiento que comprende un principio activo para uso farmacéutico puede controlar la capacidad de liberación del principio activo desde el punto de vista farmacéutico, el núcleo puede no contener un principio activo para uso farmacéutico.

El núcleo es con preferencia tan uniformemente esférico como sea posible para minimizar la variación de la cantidad de recubrimiento.

La proporción de la capa de recubrimiento al núcleo puede seleccionarse del rango que permita el control de la propiedad de disolución del principio activo desde el punto de vista farmacéutico y el tamaño del gránulo de la composición es, por ejemplo, generalmente alrededor de 50 - alrededor de 400 partes en peso por 100 partes en peso del núcleo.

La capa de recubrimiento puede formarse por una pluralidad de capas de recubrimiento. Una combinación de varias capas de recubrimiento, tales como una capa de recubrimiento libre de un principio activo para uso farmacéutico, capa de recubrimiento para base, capa de recubrimiento entérico y similares, que constituyen las capas de recubrimiento diferentes pueden seleccionarse en forma apropiada.

Para recubrimiento del núcleo, por ejemplo, se usa una mezcla del principio activo desde el punto de vista farmacéutico mencionado con anterioridad y polímero soluble en agua. La mezcla puede ser una solución o una dispersión, que puede prepararse usando agua o un solvente orgánico tal como etanol y similares, o una mezcla de los anteriores.

Mientras que la concentración ~~del polímero~~ del polímero soluble en agua en la mezcla varía dependiendo de la proporción del principio activo desde el punto de vista farmacéutico y el aditivo, es generalmente alrededor de 0,1 - alrededor de 50% en peso, con preferencia alrededor de 0,5 - alrededor de 10% en peso, para mantener la fuerza de unión del principio activo desde el punto de vista farmacéutico al núcleo, como también mantener la viscosidad de la mezcla para evitar una reducción de la maleabilidad.

□0041□

Cuando la capa de recubrimiento comprende una pluralidad

214

de capas, la concentración del principio activo farmacéutico en cada capa puede cambiarse en forma consecutiva o gradualmente seleccionando el contenido del polímero soluble en agua o el grado de viscosidad de una mezcla o recubriendo sucesivamente usando mezclas que son diferentes en las proporciones del principio activo farmacéutico y los otros aditivos en las ~~la~~ mezclas. En este caso, el recubrimiento puede realizarse usando una mezcla que comprende el polímero soluble en agua en una cantidad a partir del rango de alrededor de 0,1 a alrededor de 50% en peso, en tanto las capas de recubrimiento en total contienen alrededor de 0,1 a alrededor de 50% en peso del polímero soluble en agua. Además, la capa de recubrimiento que comprende una pluralidad de capas puede comprender capas de película inerte formadas por un método de manera tal que una capa de película puede bloquear cada capa que comprende el principio activo farmacéutico.

Cuando se usan dos o más clases de principio activo farmacéutico que son incompatibles, el núcleo puede recubrirse con cada mezcla de cada principio activo farmacéutico juntos o por separado.

El núcleo recubierto se seca, y luego se pasa a través de un tamiz para obtener un gránulo que forma el núcleo que tiene un tamaño de partículas uniforme. La forma del gránulo que forma el núcleo usualmente corresponde al núcleo, y de este modo, puede obtenerse una composición casi esférica. Como tamiz, por ejemplo, puede usarse un tamiz redondo No. 50 (300 µm). El gránulo que forma el núcleo se obtiene seleccionando de partículas que pasan a través del tamiz redondo No. 50.

□0042□

El gránulo fino mencionado con anterioridad se produce recubriendo un gránulo que forma el núcleo con una capa de recubrimiento entérico para el fin de proteger el principio activo farmacéutico o impartir disolución entérica, de acuerdo con el mismo modo que el método de granulación mencionado con anterioridad. Si es necesario, el gránulo fino puede recubrirse en forma adicional con un alcohol azucarado soluble en agua (con preferencia manitol). Cuando se recubre con un alcohol azucarado soluble en agua, la potencia de un comprimido

215

de desintegración oral que comprende los gránulos finos se mejora.

La capa de recubrimiento entérico comprende, por ejemplo, una combinación de la base polimérica entérica acuosa, la base de liberación prolongada, el plastificador y similares como se describió con anterioridad, y es con preferencia una capa que tiene un espesor de alrededor de 20 hasta alrededor de 70 μm, con preferencia alrededor de 30 hasta alrededor de 50 μm y recubriendo la superficie completa de una composición que comprende el principio activo farmacéutico. Por lo tanto, cuando el diámetro de partículas de la composición es menor, el porcentaje en peso de la capa de recubrimiento entérico en los gránulos finos enteros es superior. En el gránulo fino de la presente invención, la capa de recubrimiento entérico es de alrededor de 30 hasta alrededor de 70% en peso, con preferencia alrededor de 50 hasta alrededor de 70% en peso de los gránulos finos enteros.

La capa de recubrimiento entérico puede estar formada por una pluralidad de capas (por ej., 2 a 3 capas). Un ejemplo de un método de recubrimiento comprende recubrir una composición con una capa de recubrimiento entérico que comprende polietilenglicol, con una capa de recubrimiento entérico que comprende citrato de trietilo, y luego con una capa de recubrimiento entérico que comprende polietilenglicol.

□0043□

La capa exterior de gránulos finos B también puede recubrirse con una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700%, como en el caso de gránulos finos A. La capa exterior puede recubrirse con una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700% por un método similar al de los gránulos finos A mencionados con anterioridad.

□0044□

La preparación sólida (por ej. comprimido) de la presente invención puede producirse de acuerdo con un método

convencional en el campo farmacéutico.

Dichos métodos incluyen, por ejemplo, un método que comprende mezclar los gránulos finos mencionados con anterioridad (los gránulos finos individuales, o 2 - 3 clases de gránulos finos tales como los gránulos finos mencionados con anterioridad A y los gránulos finos B y similares) y los "aditivos", y moldeando, si es necesario, seguido de secado. Se menciona concretamente un método que comprende mezclado de los gránulos finos y los aditivos, si es necesario con el agua, y moldeado, si es necesario seguido de secado.

El "procedimiento de mezclado" puede llevarse a cabo por cualquier técnica de mezclado convencional tales como mezcla, tejido, granulación, etc. El "procedimiento de mezclado" anterior se lleva a cabo, por ejemplo, usando un aparato tal como Vertical Granulator GV10 (fabricado por Powrex Corporation), Universal Kneader (fabricado por Hata Iron Works Co., Ltd.), recubridor de lecho fluidificado LAB-1 y FD-3S (fabricado por Powrex Corporation), mezclador de forma V, mezclador con movimiento, y similares.

Un método de producción por formación de comprimidos en húmedo es con preferencia el método descrito en JP-A-5-271054 y similares. También pueden producirse por secado luego de la humidificación. El método es con preferencia el método descrito en JP-A-9-48726, JP-A-8-291051 y similares. Es decir, es efectivo para potenciar la dureza por humidificación antes o después de la formación de comprimidos y secado posterior.

Cuando la preparación sólida es un comprimido, por ejemplo, el "moldeado" puede realizarse por punción a una presión de alrededor de 0,5 - alrededor de 3 toneladas/cm^2, con preferencia alrededor de 1 - alrededor de 2 ton/cm^2 y usando una máquina formadora de comprimidos con punzón simple (fabricado por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.), máquina de formación de comprimidos por rotación (fabricado por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) y similares.

El "secado" puede realizarse por cualquier método usado generalmente para secar preparaciones, tales como secado al vacío, secado en lecho fluidificado y similares.

Como el aditivo que se mezclará con los gránulos finos,

217

por ejemplo, pueden usarse alcohol azucarado soluble en agua, celulosa cristalina o L-HPC. La preparación sólida de desintegración oral para administración oral puede producirse agregando en forma adicional y mezclando un aglutinante, un acidulante, un efervescente, un edulcorante artificial, un sabor, un lubricante, un colorante, un agente estabilizante, un excipiente, un desintegrante, y similares, y luego moldeando por compresión la mezcla. En forma alternativa, una dispersión del principio activo farmacéutico en agua puede colocarse en el molde (por ej., bolsillo moldeado de PTP), secarse con un liofilizador o un secador con circulación y luego sellarse con calor para obtener un comprimido moldeado.

El término "alcohol azucarado soluble en agua" significa un alcohol azucarado que requiere menos de 30 ml de agua para disolución dentro de alrededor de 30 minutos cuando 1 g del alcohol azucarado se agrega a agua y se agita fuertemente a 20°C durante 30 segundos cada 5 minutos.

Ejemplos del "alcohol azucarado soluble en agua" incluyen manitol, sorbitol, maltitol, un almidón hidrolizado como hidrolisato, xilitol, palatinosa reducida, eritritol, y similares. Ejemplos preferibles del "alcohol azucarado soluble en agua" incluyen manitol, xilitol y eritritol. El alcohol azucarado soluble en agua puede ser una mezcla de dos o más clases de ellos en una relación apropiada. El eritritol se usa convencionalmente por fermentación de glucosa como materia prima con levadura o similares. En la presente invención, se usa eritritol que tiene un tamaño de partículas de malla 50 o menos. El eritritol se encuentra disponible en el mercado (Nikken Chemicals Co., Ltd., etc.).

La cantidad del "alcohol azucarado soluble en agua" es usualmente alrededor de 3 hasta alrededor de 50 partes en peso, con preferencia alrededor de 5 hasta alrededor de 30 partes en peso en base a 100 partes en peso de una preparación total.

La "celulosa cristalina" puede obtenerse por despolimerización parcial de α-celulosa seguido de purificación. La "celulosa cristalina" también incluye celulosa microcristalina. Ejemplos específicos de celulosa cristalina incluyen Ceolus KG 801, Ceolus KG 802, Avicel PH 101, Avicel PH

218

102, Avicel PH 301, Avicel PH 302, Avicel RC-591 (celulosa cristalina/carmelosa sódica) y similares. Se prefiere el llamado Avicel altamente compatible incluyendo Ceolus KG 801 y Ceolus KG 802. Estas celulosas cristalinas pueden usarse solas, o dos o más clases pueden usarse en combinación. Estas celulosas cristalinas se encuentran disponibles en el mercado (Asahi Kasei Corporation).

La celulosa cristalina puede incorporarse en una cantidad de alrededor de 3 hasta alrededor de 50 partes en peso, con preferencia alrededor de 5 hasta alrededor de 40 partes en peso, con la mayor preferencia alrededor de 5 hasta alrededor de 20 partes en peso en 100 partes en peso de una preparación total.

Como la "hidroxipropilcelulosa de baja sustitución", LH-11, LH-21, LH-22, LH-B1, LH-31, LH-32, LH-33 y similares pueden mencionarse. Estas hidroxipropilcelulosas bajas sustituidas pueden obtenerse como productos comercialmente disponibles [fabricados por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.].

La hidroxipropilcelulosa de baja sustitución puede agregarse en una proporción de alrededor de 1 - alrededor de 50 partes en peso, con preferencia alrededor de 3 - alrededor de 40 partes en peso, con la mayor preferencia, alrededor de 3 - alrededor de 20 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación completa.

El L-HPC que tiene un contenido del grupo HPC de 5,0 - 7,0% en peso o 7,0 - 9,9% que se usará como un aditivo distinto de los gránulos finos se agrega en una proporción de generalmente alrededor de 1 - alrededor de 50 partes en peso, con preferencia alrededor de 1 - alrededor de 40 partes en peso, con mayor preferencia alrededor de 1 - alrededor de 20 partes en peso, por 100 partes en peso de la preparación completa, para producir suficiente propiedad de desintegración en la cavidad oral y suficiente potencia de la preparación.

Ejemplos del aglutinante incluyen hidroxipropil celulosa, HPMC, celulosa cristalina, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona, goma arábiga en polvo, gelatina, pullulan, y similares. Dos o más clases de estos aglutinantes pueden usarse como una mezcla en una proporción apropiada.

Cuando se usa celulosa cristalina como aglutinante, puede obtenerse una preparación sólida que tiene una potencia superior y mantiene una excelente propiedad de desintegración rápida en la cavidad oral. La celulosa cristalina puede obtenerse por eliminación parcial de polímeros de α-celulosa seguido de purificación. La "celulosa cristalina" también incluye una celulosa denominada celulosa microcristalina. Ejemplos específicos del celulosa cristalina incluyen Ceolus KG 801, Ceolus KG 802, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 301, Avicel PH 302, Avicel RC-A591NF (celulosa cristalina/croscarmelosa sódica), Avicel RC-591 (celulosa cristalina/croscarmelosa sódica) y similares. Se prefiere la llamada celulosa cristalina altamente compatible incluyendo Ceolus KG 801 y Ceolus KG 802. Estas celulosas cristalinas pueden usarse solas, o dos o más clases pueden usarse en combinación. Estas celulosas cristalinas se encuentran disponibles en el mercado (Asahi Kasei Corporation). En el caso de una preparación sólida que no comprende los gránulos finos, la celulosa cristalina se usa en una cantidad de por ejemplo alrededor de 1 a alrededor de 50 partes en peso, con preferencia de alrededor de 2 hasta alrededor de 40 partes en peso, con mayor preferencia alrededor de 2 hasta alrededor de 20 partes en peso en base a 100 partes en peso de la preparación total.

Ejemplos del acidulante incluyen ácido cítrico (ácido cítrico anhidro), ácido tartárico, ácido málico, y similares.

Ejemplos del agente efervescente incluye bicarbonato de sodio y similares.

Ejemplos del edulcorante artificial incluye sacarina sódica, dipotasio glicirrhizinato, aspartamo, sucralosa, acesulfamo-K, stevia, taumatina y similares.

El sabor puede ser sintético o natural, y ejemplos de los anteriores incluyen limón, lima limón, naranja, mentol, frutilla y similares.

Ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, un éster del ácido graso de sacarosa, polietilenglicol, talco, ácido esteárico, y similares. Cuando se usa polietilenglicol como lubricante, puede obtenerse una preparación sólida estable

en la cual la degradación con el tiempo de un principio activo para uso farmacéutico se suprime. En este caso, el polietilenglicol se usa en una cantidad de por ejemplo alrededor de 0,01 a alrededor de 10 partes en peso, con preferencia alrededor de 0,1 a alrededor de 5 partes en peso en base a 100 partes en peso de la preparación total.

Ejemplos del colorante incluyen tinturas comestibles tales como Amarillo alimenticio No. 5, Rojo alimenticio No. 2, y Azul alimenticio No. 2; un colorante lago comestible, óxido de hierro y similares.

Ejemplos del agente estabilizante incluyen una sustancia alcalina en el caso de un principio activo alcalino desde el punto de vista farmacéutico, y una sustancia ácida en el caso de un principio activo ácido desde el punto de vista farmacéutico.

Ejemplos del excipiente incluyen lactosa, azúcar blanco, D-manitol (β-D-manitol, etc.), almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro liviano, óxido de titanio y similares.

Ejemplos del desintegrante incluyen los llamados súper desintegrantes tales como crospovidona [fabricado por ISP Inc. (USA), o BASF (Germany)], croscarmelosa sódica (FMC-Asahi Kasei Corporation) y carmelosa de calcio (GOTOKU CHEMICAL COMPANY LTD.); hidroxipropil celulosa, L=HPC; carboximetil almidón de sodio (Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.); almidón de maíz, y similares. Entre ellos, con preferencia se usa crospovidona. Dos o más clases de estos desintegrantes pueden usarse como una mezcla en una proporción apropiada.

La crospovidona puede ser un polímero entrecruzado denominado 1-etenil-2-pirrolidinona homopolímero, incluyendo polivinil polipirrolidona (PVPP) y 1-vinil-2-pirrolidinona, homopolímeros, y usualmente, se usa la crospovidona que tiene un peso molecular de 1.000.000 o más. Ejemplos específicos de crospovidona de uso comercial incluyen povidona entrecruzada, Kollidon CL [fabricado por BASF (Germany)], Poliplasdone XL, Poliplasdone XL-10, INF-10 [fabricado por ISP Inc. (USA)], polivinilpirrolidona, PVPP, 1-vinil-2-pirrolidinona, homopolímeros y similares.

Estos desintegrantes pueden usarse solos, o pueden usarse dos o más clases de ellos en combinación. Por ejemplo, la crospovidona puede usarse sola o en combinación con otros desintegrantes.

El desintegrante se usa en una cantidad de por ejemplo alrededor de 0,1 a alrededor de 20 partes en peso, con preferencia alrededor de 1 a alrededor de 10 partes en peso, con mayor preferencia alrededor de 3 hasta alrededor de 7 partes en peso en base a 100 partes en peso de una preparación total.

Con preferencia, la preparación de la presente invención no contiene un agente neutralizante ácido.

□0045□

El material de partida en polvo y gránulos pueden punzarse a temperatura ambiente, o pueden realizarse comprimidos por calor a una temperatura no inferior a la temperatura ambiente (alrededor de 25 - alrededor de 40°C). En la presente memoria descriptiva, la "temperatura ambiente" se refiere a la temperatura en la habitación donde se realiza el comprimido en la producción de comprimidos generales, la cual es generalmente alrededor de 20 - alrededor de 25°C.

La preparación sólida de la presente invención comprende los gránulos finos que con preferencia tienen un tamaño de gránulo promedio de alrededor de 500 μm o menor, y la preparación sólida pueden producirse punzando los gránulos finos que tienen un tamaño de gránulo promedio de alrededor de 500 μm o menor.

□0046□

La forma de dosificación de la preparación de la presente invención es con preferencia a comprimido (un comprimido de desintegración oral, un comprimido de desintegración en agua). En particular se prefiere un comprimido que se desintegra rápidamente en la cavidad oral.

Los comprimidos tales como el comprimido de desintegración oral y similares tiene un diámetro de alrededor de 6,5 - alrededor de 20 mm, con preferencia alrededor de 8 - alrededor de 14 mm, para facilitar la manipulación para administración.

En el caso de una preparación que comprende dos o más

clases (con preferencia 2 - 3 clases) de gránulos finos que tienen diferentes velocidades de liberación del principio activo desde el punto de vista farmacéutico, los contenidos de cada uno de los gránulos finos y otros aditivos no se limitan en particular en tanto su tamaño permita la fácil ingestión.

La preparación sólida de la presente invención que comprende (1) los gránulos finos A mostrando una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico, que están recubiertos con una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700%, y (2) los gránulos finos B con una velocidad de liberación diferente de un principio activo para uso farmacéutico de la de los gránulos finos de (1) pueden además comprender un aditivo. En este caso, una preparación que comprende alrededor de 10 - alrededor de 50% en peso de gránulos finos A, alrededor de 10 - alrededor de 30% en peso de gránulos finos B y alrededor de 20 - alrededor de 80% en peso de un aditivo, con relación a la preparación completa es preferible.

Como el aditivo que se usará para la preparación sólida mencionada con anterioridad que comprende los gránulos finos A y los gránulos finos B, pueden mencionarse aquellos mencionados con anterioridad. En particular, un alcohol azucarado soluble en agua, un desintegrante y similares se usan con preferencia. La definición, ejemplos específicos, contenido y similares del alcohol azucarado soluble en agua y desintegrante se mencionan con anterioridad.

El peso total de la preparación sólida de la presente invención es de alrededor de 1000 mg o menor, con preferencia alrededor de 300 - alrededor de 900 mg, cuando 30 mg de un principio activo para uso farmacéutico está incluido.

□0047□

El tiempo de desintegración oral (un tiempo hasta que una preparación sólida se desintegre completamente con saliva sola en la cavidad oral de un adulto sano, hombre o mujer) de la preparación de la presente invención es usualmente dentro de alrededor de 90 segundos, con preferencia dentro de alrededor

de 1 minute, con mayor preferencia alrededor de 5 hasta alrededor de 50 segundos, con mayor preferencia alrededor de 5 hasta alrededor de 40 segundos, en particular con preferencia alrededor de 5 hasta alrededor de 35 segundos.

El tiempo de desintegración en agua de la preparación de la presente invención es usualmente dentro de alrededor de 90 segundos, con preferencia dentro de alrededor de 1 minuto, con mayor preferencia alrededor de 5 hasta alrededor de 40 segundos, con mayor preferencia alrededor de 5 hasta alrededor de 30 segundos, en particular con preferencia alrededor de 5 hasta alrededor de 25 segundos.

La potencia (un valor medido con un probador de dureza del comprimido) de la preparación de la presente invención es usualmente alrededor de 10 N hasta alrededor de 150 N (alrededor de 1 kg hasta alrededor de 15 kg).

La preparación sólida de la presente invención se administra sin agua o junto con el agua. Ejemplos de un método de administración incluyen (1) un método que comprende mantener la preparación de la presente invención en la boca y no tragar la preparación como esta, y luego disolver o desintegrar la preparación con una cantidad menor de agua o con saliva en la cavidad oral sin agua y (2) un método que comprende tragar una preparación como esta con el agua. En forma alternativa, el comprimido de la presente invención puede disolverse o desintegrarse con el agua, y luego administrarse.

□0048□

Una dosis de la preparación sólida varía dependiendo de un principio activo para uso farmacéutico, un sujeto que lo recibirá, la clase de una enfermedad y similares, y puede seleccionarse de un rango tal que la dosis de un principio activo para uso farmacéutico puede ser una cantidad efectiva.

Por ejemplo, cuando el principio activo desde el punto de vista farmacéutico es lansoprazol, la preparación sólida de la presente invención es útil para tratamiento y prevención de una úlcera péptica (por ej., úlcera estomacal, úlcera duodenal, úlcera anastomómica, síndrome de Zollinger-Ellinson, etc.), gastritis, esofagitis con reflujo, Enfermedad sintomática de Reflujo Esofágico (GERD sintomática) y similares; eliminación o

224

asistencia en la eliminación de H. pylori; supresión de sangrados del tracto gastrointestinal superior causados por úlcera péptica, úlcera por estrés agudo o gastritis hemorrágica; la supresión del sangrado del tracto gastrointestinal superior causado por estrés invasivo (estrés causado por una cirugía mayor que requiere control central luego de la operación, o trastorno cerebro vascular, traumatismo de cráneo, insuficiencia de múltiples órganos o acidez extensiva que requiere cuidado intensivo); tratamiento y prevención de una úlcera causada por un agente anti-inflamatorio no esteroide; tratamiento y prevención de hiperacidez gástrica y una úlcera causada por estrés post-operatorio; administración antes de la anestesia y similares. La dosis de la preparación de la preparación es de alrededor de 0,5 hasta alrededor de 1500 mg/día, con preferencia alrededor de 5 hasta alrededor de 500 mg/día, con mayor preferencia alrededor de 5 hasta alrededor de 150 mg/día por adulto (60 kg de peso corporal) de lansoprazol o isómeros ópticos. Lansoprazol o una de sus formas ópticamente activas puede usarse en combinación con otros agentes farmacéuticos (agente antitumoral, agente antibacteriano etc.). En particular, un uso combinado con un agente antibacteriano seleccionado de antibióticos con eritromicina (por ej., claritromicina etc.), antibióticos con penicilina (por ej., amoxicilina etc.) y compuestos imidazol (por ej., metronidazol etc.) produce un efecto superior para erradicación del H. pylori.

□0049□

Cuando un PPI tal como lansoprazol, una de sus formas ópticamente activas y similares se usa como un principio activo para uso farmacéutico para la preparación de la presente invención, se desea una preparación capaz de liberación controlada para lograr un pH promedio en el estómago a 0,5 hr luego de la administración de no menos de 4, y pH 4 o más mantenida durante 14 horas o más.

La preparación de la presente invención es, por ejemplo, una preparación que comprende R-lansoprazol o una de sus sales como un principio activo para uso farmacéutico, que alcanza la concentración de fármaco máxima en sangre en alrededor de 5

225

horas y mantiene la concentración de fármaco en sangre de 100 ng/mL o superior durante alrededor de 4 horas o más, cuando 30 mg del principio activo desde el punto de vista farmacéutico se administra por vía oral.

□0050□

Cuando el principio activo desde el punto de vista farmacéutico es voglibosa, la preparación de la presente invención es útil para el tratamiento y profilaxis de obesidad, adiposidad, hiperlipemia, diabetes y similares, y la dosis de la misma es, como voglibosa, alrededor de 0,01 - alrededor de 30 mg/día, con preferencia alrededor de 0,01 - alrededor de 10 mg/día, con mayor preferencia alrededor de 0,1 - alrededor de 3 mg/día, para un adulto (60 kg de peso corporal). El comprimido puede administrarse una vez por día o en 2 - 3 porciones por día.

□0051□

La presente invención provee un método de suprimir la ruptura de gránulos finos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico, que están comprendidos en un comprimido de desintegración oral obtenidos formando comprimidos con los gránulos finos y un aditivo, cuyo método comprende, durante la producción del comprimido, recubrir los gránulos finos con una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700%. De acuerdo con este método, puede prevenirse un efecto reducido de enmascaramiento de sabor amargo del principio activo desde el punto de vista farmacéutico y una reducción de la resistencia al ácido debido a la ruptura de gránulos finos.

Ejemplos

□0068□

La presente invención se explica en detalle a continuación con referencia a Ejemplos de Producción, Ejemplos, Ejemplos Comparativos y Ejemplos Experimentales, que no se construyen como limitativos.

Los componentes usados en los siguientes Ejemplos y Ejemplos Comparativos fueron productos compatibles con la

226

Japanese Pharmacopoeia 15th Edition. Salvo que se especifique de otro modo, % usado a continuación significa % en peso. En los siguientes Ejemplos y Ejemplos comparativos, el compuesto X es (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol. Las propiedades de los comprimidos obtenidos en los Ejemplos se midieron por los siguientes métodos de prueba.

(1) prueba de dureza

La dureza del comprimido se midió usando un analizador de dureza del comprimido (fabricado por Toyama Sangyo Co., Ltd.). La prueba se realizó 10 veces y su promedio se muestra.

(2) Análisis de desintegración en la cavidad oral

Se midió el tiempo necesario para que un comprimido se desintegre completamente en la cavidad oral con saliva sola. Cuatro sujetos realizaron la prueba y se muestra su promedio.

□0070□

Ejemplo de Producción 1

Producción de gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico

Los gránulos centrales que serán núcleo de gránulos finos de liberación controlada A se produjeron de la siguiente manera. Se disolvió Hipromelosa (TC-5EW, 60g) en agua purificada (780 g), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 30g) y carbonato de magnesio (60 g) se dispersaron en esta solución. El Compuesto X (180 g) se dispersó en forma uniforme en la dispersión obtenida para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (971 g) del solución de recubrimiento que contiene el compuesto X (1110 g) se aplicó a lactosa celulosa cristalina en esferas (Nonpareil 105T, 150 g) usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Corporation). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura de entrada alrededor de 37°C, presión de aire para aspersión alrededor de 1 kgf/cm^2, calibre de aire de salida 100, presión de LECHO alrededor de 250 mmHg, velocidad del rotor alrededor de 300 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 3 g/min, posición de la pistola de aspersión del lado inferior. Luego de la compleción del recubrimiento, los

gránulos finos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 hr y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos centrales con un tamaño de partículas de 150 μm - 500 μm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (85 mg)]

lactosa celulosa cristalina en esferas (Nonpareil 105T)	30 mg
compuesto X	30 mg
carbonato de magnesio	10 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	5 mg
hipromelosa	10 mg
total	85 mg

□0071□

Ejemplo de Producción 2

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

Los gránulos finos recubiertos con el principio activo desde el punto de vista farmacéutico obtenidos en el Ejemplo de Producción 1 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Corporation), y se secó directamente para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5EW, 39,5 g) y manitol (39,5 g) en agua purificada (620,4 g), y dispersando óxido de titanio (11,3 g), talco (16,9 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 28,2 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (661 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (755,8 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (400 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 1, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Corporation). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura de entrada alrededor de 60°C, presión de aire de aspersión alrededor de 1 kgf/cm^2, calibre de aire de salida 100, presión de LECHO alrededor de 250 mmHg, velocidad del rotor alrededor de 300 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 2,5 g/min, posición

228

de la pistola de aspersión del lado inferior. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 hr y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con capa intermedia con un tamaño de partículas de 150 µm - 500 µm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (110 mg)]

gránulos finos recubiertos con principio farmacéuticamente activo (Ejemplo de Producción 1)	85 mg
hipromelosa	7 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	5 mg
talco	3 mg
óxido de titanio	3 mg
manitol	7 mg
total	110 mg

□0072□

Ejemplo de Producción 3

Producción de los gránulos finos entéricos

Copolímero de metil acrilato-ácido metacrílico (Eudragit S100, fabricado por Evonik Roehm) (184,8 g) y citrato de trietilo (37,2 g) se disolvieron en una mezcla de agua purificada (283,2 g) y etanol anhidro (2545 g), y talco (92,4 g) se dispersó en la solución obtenida para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (2749 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (3142,6 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (220 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 2, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Corporation). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura de entrada alrededor de 35°C, presión de aire de aspersión alrededor de 1 kgf/cm^2, calibre de aire de salida 100, presión de LECHO alrededor de 250 mmHg, velocidad del rotor alrededor de 300 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 2,0 g/min, posición de la pistola de aspersión del lado inferior. Como resultado, se formó una película de liberación controlada que se disuelve en un modo que depende del pH

229

(principio activo desde el punto de vista farmacéutico se libera en el entorno de cierto pH o superior). Los gránulos finos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 hr y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar los gránulos finos entéricos con un tamaño de partículas de 150 µm - 500 µm.
[Composición de los gránulos finos entéricos (240,9 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 2)	110 mg
copolímero metil metacrilato-ácido metacrílico	77 mg
talco	38,5 mg
citrato de trietilo	15,4 mg
total	240,9 mg

□0073□

Ejemplo de Producción 4

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó agua purificada (190 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (1,84 g), monostearato de glicerol (4,6 g) y citrato de trietilo (4,6 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó a ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (307 g) y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (116 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (508,04 g) se aplicó a los gránulos finos entéricos (200 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 3, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Corporation). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura de entrada alrededor de 32°C, presión de aire de aspersión alrededor de 1 kgf/cm^2, calibre de aire de salida 100, presión de LECHO alrededor de 250 mmHg, velocidad del rotor alrededor de 300 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 2,0 g/min, posición de la pistola de aspersión del lado inferior. Los gránulos finos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 hr y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con polímero con un tamaño de partículas de 150 µm - 500 µm.
[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (267,87

230

mg)]

gránulos finos entéricos (Ejemplo de Producción 3)	240,9 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como copolímero	24,09 mg
polisorbato 80	0,48 mg
monostearato de glicerol	1,2 mg
citrato de trietilo	1,2 mg
total	267,87 mg

□0074□

Ejemplo de Producción 5

Producción de polvo granulado - componente de la capa externa

Manitol (414 g), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-33, 60 g), celulosa cristalina (60 g) y crospovidona (30 g) se cargaron en un granulador de lecho fluido (LAB-1, fabricado por POWREX CORPORATION), y se granulan mientras se asperja una solución acuosa de manitol (24 g) en agua purificada (136 g) y se seca para dar un polvo granulado - componente de la capa externa (573 g).

□0075□

Ejemplo 1

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (54,0 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 4, el polvo granulado - componente de la capa externa (58,8 g) obtenido en el Ejemplo de Producción 5 y estearato de magnesio (1,2 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (114 g) se formó en comprimidos usando Autograph (nombre comercial, fabricado por SHIMADZU Corporation) (565,5 mg/comprimido, un punzón de 13 mmϕ de diámetro de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 20 Kn) para dar la preparación sólida de desintegración oral (565,5 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención.

□0076□

Ejemplo de Producción 6

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó agua purificada (190 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (1,68 g), monostearato de glicerol (4,2 g) y citrato de trietilo (8,4 g) se dispersaron allí. La suspensión

231

se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó a ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (280 g) y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (121 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (484,28 g) se aplicó a los gránulos finos entéricos (200 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 3, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Corporation). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura de entrada alrededor de 32°C, presión de aire de aspersión alrededor de 1 kgf/cm^2, calibre de aire de salida 100, presión de LECHO alrededor de 250 mmHg, velocidad del rotor alrededor de 300 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 2,0 g/min, posición de la pistola de aspersión del lado inferior. Los gránulos finos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 hr y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con polímero con un tamaño de partículas de 150 μm - 500 μm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (269,08 mg)]

Gránulos finos entéricos (Ejemplo de Producción 3)	240,9 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como copolímero	24,09 mg
polisorbato 80	0,48 mg
monostearato de glicerol	1,2 mg
citrato de trietilo	2,41 mg
total	269,08 mg

□0077□

Ejemplo 2

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (54,0g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 6, el polvo granulado - componente de la capa externa (58,8g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 5 y estearato de magnesio (1,2g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (568,0mg) se formó en comprimidos usando Autograph(nombre comercial, fabricado por SHIMADZU Corporation)

232

(568,0mg/comprimido, un punzón de 13 mmϕ de diámetro de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 20 Kn) para dar la preparación sólida de desintegración oral (568,0mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención.

□0078□

Ejemplo de Producción 7

Producción de gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico

Los gránulos centrales que serán núcleo de gránulos finos de liberación controlada B se produjeron de la siguiente manera. Hidroxipropilcelulosa (HPC-L, 50 g) y manitol (37,5 g) se disolvió en agua purificada (640 g), talco (37,5 g), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32W, 25g) y carbonato de magnesio (50 g) se dispersaron en esta solución. El Compuesto X (75 g) se dispersó en forma uniforme en la dispersión obtenida para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (793 g) de solución de recubrimiento que contiene el compuesto X (915 g) se aplicó a lactosa celulosa cristalina en esferas (Nonpareil 105T, 130 g) usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Corporation). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura de entrada alrededor de 40°C, presión de aire de aspersión alrededor de 1 kgf/cm^2, calibre de aire de salida 100, presión de LECHO alrededor de 250 mmHg, velocidad del rotor alrededor de 300 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 6 g/min, posición de la pistola de aspersión del lado inferior. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 hr y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos centrales con un tamaño de partículas de 125 μm - 500 μm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (85 mg)]

lactosa celulosa cristalina en esferas (Nonpareil 105T)	30 mg
compuesto X	15 mg
manitol	7,5 mg

talco	7,5 mg
carbonato de magnesio	10 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	5 mg
hidroxipropilcelulosa	10 mg
total	85 mg

□0079□

Ejemplo de Producción 8

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

El gránulos finos recubiertos con el principio activo desde el punto de vista farmacéutico obtenidos en el Ejemplo de Producción 7 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Corporation), y se secó directamente para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (tipo de sustitución 2910, 16,8 g) y manitol (16,8 g) en agua purificada (540 g), y dispersando óxido de titanio (7,2 g), talco (7,2 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32W, 12 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (500 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (600 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (170 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 7, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Corporation). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura de entrada alrededor de 60°C, presión de aire de aspersión alrededor de 1 kgf/cm^2, calibre de aire de salida 100, presión de LECHO alrededor de 250 mmHg, velocidad del rotor alrededor de 300 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 2,5 g/min, posición de la pistola de aspersión del lado inferior. Luego la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 hr y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con capa intermedia con un tamaño de partículas de 125 μm - 500 μm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

234

(110 mg)]

gránulos finos recubiertos con principio farmacéuticamente activo (Ejemplo de Producción 7)	85 mg
hipromelosa	7 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	5 mg
talco	3 mg
óxido de titanio	3 mg
manitol	7 mg
total	110 mg

□0080□

Ejemplo de Producción 9

Producción de los gránulos finos entéricos

Monostearato de glicerol (2,4 g), polisorbato 80 (0,72 g) y óxido de hierro (0,05 g) se agregó a agua purificada (73,7 g), y la mezcla se calentó un homomezclador (T. K. AUTOHOMOMIXER, fabricado por Tokushu Kika Kogyo) hasta 70°C, y se enfrió hasta la temperatura ambiente para dar una emulsión de monostearato de glicerol. Se disolvieron Macrogol 6000 (4,08 g) y ácido cítrico (0,05 g) en agua purificada (50 g), y se agregaron ácido metacrílico-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit L30D-55, fabricado por Evonik Roehm) (122,08 g) y metil metacrilato-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit NE30D, fabricado por Evonik Roehm) (13,6 g). Una emulsión de monostearato de glicerol se agregó a la solución obtenida para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (111,1 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (266,68 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (110 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 8, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Corporation). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura de entrada alrededor de 35°C, presión de aire de aspersión alrededor de 1 kgf/cm^2, calibre de aire de salida 100, presión de LECHO alrededor de 250 mmHg, velocidad del rotor alrededor de 150 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 2,0 g/min, posición de la pistola de aspersión del lado inferior. Como resultado, se formó una película de liberación controlada. Los gránulos

finos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 hr y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar los gránulos finos entéricos con un tamaño de partículas de 125 µm - 500 µm.

[Composición de los gránulos finos entéricos (130 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 8)	110 mg
ácido metacrílico-etil acrilato - como copolímero	15,26 mg
metil metacrilato-etil acrilato - como copolímero	1,7 mg
macrogol 6000	1,7 mg
monostearato de glicerol	1,0 mg
polisorbato 80	0,3 mg
ácido cítrico	0,02 mg
óxido de hierro	0,02 mg
total	130 mg

□0081□

Ejemplo de Producción 10

Producción de los gránulos finos entéricos

Monostearato de glicerol (14,4 g), polisorbato 80 (4,32 g) y óxido de hierro (0,29 g) se agregó a agua purificada (470 g), y la mezcla se calentó un homomezclador (T.K. AUTOHOMOMIXER, fabricado por Tokushu Kika Kogyo) hasta 70°C, y se enfrió hasta temperatura ambiente para dar una emulsión de monostearato de glicerol. Se disolvieron citrato de trietilo (44,88 g) y ácido cítrico (0,12 g) en agua purificada (319,4 g), y se agregaron ácido metacrílico-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit L30D-55, fabricado por Evonik Roehm) (672 g) y metil metacrilato-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit NE30D, fabricado por Evonik Roehm) (74,64 g). Una emulsión de monostearato de glicerol se agregó a la solución obtenida para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (666,7 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (1600,05 g) se aplicó a los gránulos finos entéricos (130 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 9, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Corporation). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura de entrada alrededor de 35°C, presión de aire de aspersión alrededor de 1 kgf/cm^2, calibre de aire de salida

100, presión de LECHO alrededor de 250 mmHg, velocidad del rotor alrededor de 150 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 2,0 g/min, posición de la pistola de aspersión del lado inferior. Como resultado, se formó una película de liberación controlada. Los gránulos finos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 hr y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar los gránulos finos entéricos con un tamaño de partículas de 125 μm - 500 μm.

[Composición de los gránulos finos entéricos (250 mg)]

Gránulos finos entéricos (Ejemplo de Producción 9)	130 mg
ácido metacrílico-etil acrilato - como copolímero	84 mg
metil metacrilato-etil acrilato - como copolímero	9,33 mg
citrato de trietilo	18,7 mg
monostearato de glicerol	6,0 mg
polisorbato 80	1,8 mg
ácido cítrico	0,05 mg
óxido de hierro	0,12 mg
total	250 mg

□0082□

Ejemplo de Producción 11

Producción de los gránulos finos entéricos

Se agregó Monostearato de glicerol (1,2 g), polisorbato 80 (0,36 g) y óxido de hierro (0,02 g) a agua purificada (36,8 g), y la mezcla se calentó un homomezclador (T.K. AUTOHOMOMIXER, fabricado por Tokushu Kika Kogyo) hasta 70°C, y se enfrió hasta temperatura ambiente para dar una emulsión de monostearato de glicerol. Se disolvieron Macrogol 6000 (2,04 g) y ácido cítrico (0,02 g) en agua purificada (25 g), y se agregaron ácido metacrílico-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit L30D-55, fabricado por Evonik Roehm) (61,04 g) y metil metacrilato-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit NE30D, fabricado por Evonik Roehm) (6,8 g). Una emulsión de monostearato de glicerol se agregó a la solución obtenida para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (55,53 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (133,28 g) se aplicó a los gránulos finos entéricos (250 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 10, usando un aplicador de recubrimiento por lecho

237

fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Corporation). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura de entrada alrededor de 35°C, presión de aire de aspersión alrededor de 1 kgf/cm^2, calibre de aire de salida 100, presión de LECHO alrededor de 250 mmHg, velocidad del rotor alrededor de 150 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 2,0 g/min, posición de la pistola de aspersión del lado inferior. Como resultado, se formó una película de liberación controlada. Los gránulos finos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 hr y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar los gránulos finos entéricos con un tamaño de partículas de 125 µm - 500 µm.

[Composición de los gránulos finos entéricos (260 mg)]

Gránulos finos entéricos (Ejemplo de Producción 10)	250 mg
ácido metacrílico-etil acrilato - como copolímero	7,63 mg
metil metacrilato-etil acrilato - como copolímero	0,85 mg
macrogol 6000	0,85 mg
monostearato de glicerol	0,5 mg
polisorbato 80	0,15 mg
ácido cítrico	0,01 mg
óxido de hierro	0,01 mg
total	260 mg

□0083□

Ejemplo de Producción 12

Producción de los gránulos finos entéricos recubiertos con manitol

Se disolvió Manitol (24 g) en agua purificada (216 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (100 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (240 g) se aplicó a los gránulos finos entéricos (260 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 11, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (SPIR-A-FLOW, fabricado por Freund Corporation). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura de entrada alrededor de 40°C, presión de aire de aspersión alrededor de 1 kgf/cm^2, calibre de aire de salida 100, presión de LECHO alrededor de 250 mmHg, velocidad del rotor alrededor de 150 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 3,0 g/min, posición

de la pistola de aspersión del lado inferior. Se aplicó recubrimiento de manitol. Los gránulos finos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 hr y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar la capa exterior de gránulos finos recubiertos con un tamaño de partículas de 125 μm - 500 μm.

[Composición de los gránulos finos entéricos recubiertos con manitol (270 mg)]

Gránulos finos entéricos (Ejemplo de Producción 11)	260 mg
manitol	10 mg
total	270 mg

□0084□

Ejemplo de Producción 13

Producción de polvo granulado - componente de la capa externa

Manitol (401 g), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-33, 60 g), celulosa cristalina (60 g) y crospovidona (30 g), ácido cítrico anhidro (6 g), aspartamo (6 g) y sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (0,9 g) se cargaron en un granulador de lecho fluido (LAB-1, fabricado por POWREX CORPORATION), y se granulan mientras se asperja una solución acuosa de manitol (24 g) en agua purificada (136 g) y se seca para dar una capa externa en polvo (588 g). Se agregó estearato de magnesio (12 g) en forma adicional, y la mezcla se mezcló en una bolsa para dar un polvo granulado - componente de la capa externa (600 g).

□0085□

Ejemplo 3

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (200,9 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 4, los gránulos finos entéricos (135 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 12 y el polvo granulado - componente de la capa externa (373,2 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 13 se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. Una cantidad predeterminada (350 g) del polvo mixto obtenido (709,1 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (709,1 mg/comprimido, un punzón de 13 mmϕ de diámetro de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 20 Kn) para dar la preparación

sólida de desintegración oral (709,1mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención.

□0086□

Ejemplo 4

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (201,8g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 6, los gránulos finos entéricos (135 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 12 y el polvo granulado - componente de la capa externa (374,3g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 13 se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. Una cantidad predeterminada (350 g) de el polvo mixto obtenido (711,1g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (711,1mg/comprimido, un punzón de 13 mm de diámetro de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 20 Kn) para dar la preparación sólida de desintegración oral (711,1mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención.

□0087□

Ejemplo Comparativo 1

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos entéricos (54,0 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 3, el polvo granulado - componente de la capa externa (58,8 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 5 y estearato de magnesio (1,2 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (114 g) se formó en comprimidos usando Autograph (nombre comercial, fabricado por SHIMADZU Corporation) (508,7 mg /comprimido, un punzón de 13 mmϕ de diámetro de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 20 Kn) para dar la preparación sólida de desintegración oral (508,7 mg) que contiene compuesto X (30 mg).

□0088□

Ejemplo Comparativo 2

Producción de preparación en cápsulas de los gránulos finos entéricos

Los gránulos finos entéricos (240,9 mg) obtenidos en el Ejemplo de Producción 3 se llenaron en una cápsula de HPMC para

240'

dar una cápsula que contiene 30 mg de compuesto X per capsule.

□0089□

Experimental Ejemplo 1

La dureza de los comprimidos obtenidos en el Ejemplo Comparativo 1, Ejemplo 1 y Ejemplo 2 se midió con un medidor de dureza de comprimidos (fabricado por Toyama Sangyo Co., Ltd.). De acuerdo con la prueba de disolución de la Japanese Pharmacopoeia, Method 2, se realizó una prueba de disolución usando HCl 0,1N (500 mL) a 100 rpm durante 2 hr. Los eluatos se recuperaron y se filtraron a través de un filtro de membrana de 0,45 μm. La capacidad de absorción se midió y se calculó el índice de disolución del fármaco en HCl 0,1N. Los resultados se muestran a continuación. La prueba de dureza se realizó 6 veces y la prueba de disolución se realizó 2 veces, y se muestran los valores promedio.

□0090□

□Tabla 1□

preparación	dureza(N)	índice de disolución(%)
Ejemplo Comparativo 1	33	9,7
Ejemplo 1	57	3,7
Ejemplo 2	64	1,8

□0091□

Como resulta claro a partir de la Tabla 1, los comprimidos de Ejemplo 1 y Ejemplo 2 mostraron una dureza de comprimidos lo suficientemente alta comparado con el comprimido del Ejemplo Comparativo 1, y el índice de disolución fue bajo. Por lo tanto, se confirmó que la dureza del comprimido y la resistencia a los ácidos luego de la realización de los comprimidos se mejoraron por el recubrimiento de los gránulos finos entéricos con una capa de recubrimiento que contiene un polímero.

□0092□

Experimental Ejemplo 2

La cápsula obtenida en el Ejemplo Comparativo 2, y los comprimidos obtenidos en el Ejemplo1 y Ejemplo 2 se administraron por vía oral a perros beagle en ayunas a una dosis de 30 mg (cantidad equivalente a compuesto X). Luego de la administración, la concentración de compuesto A en plasma se

241

midió a 1 hr, 2 hr, 4 hr, 6 hr, 8 hr, 10 hr y 12 hr después, y el área bajo la curva de concentración en sangre-tiempo [ABC(μg□h/mL)] se calculó por la regla de trapecio. Además, la concentración máxima en sangre [Cmax (μg/mL)] y el tiempo para mantener la concentración máxima en sangre [Tmax (h)] también se midieron. Los resultados se muestran a continuación. En la Tabla, los valores se muestran un valor promedio ± SD.

□0093□

□Tabla 2□

Preparación	ABC (μg□h/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)
Ejemplo Comparativo 2	3,645±0,180	1,328±0,276	3,5±1,0
Ejemplo 1	2,661±1,144	0,959±0,383	3,5±1,0
Ejemplo 2	3,097±1,285	1,097±0,514	4,0±0,0

□0094□

Como resulta claro a partir de la Tabla 2, la capacidad de absorción de los comprimidos de Ejemplo 1 y Ejemplo 2 no se redujo marcadamente, cuando se compara con la cápsula del Ejemplo Comparativo 2.

A partir de los resultados del Experimental Ejemplo 1 y Experimental Ejemplo 2, se confirmó que la dureza y la resistencia a los ácidos del comprimido luego de la realización de comprimidos se mejoró, sin marcada reducción en la capacidad de absorción después de la administración oral, por recubrimiento de los gránulos finos entéricos con una capa de recubrimiento que contiene un polímero.

□0095□

Ejemplo de Producción 14

Producción de gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico

Los gránulos centrales que serán núcleo de gránulos finos de liberación controlada A se produjeron de la siguiente manera. Se disolvió Hidroxipropilcelulosa (HPC-SL-T, 360 g) en agua purificada (4680 g), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 180 g) y carbonato de magnesio (360 g) se dispersaron en esta solución. El Compuesto X (1080 g) se dispersó en forma uniforme en la dispersión obtenida para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (5550 g) del solución de recubrimiento que contiene el

242

compuesto X (6660 g) se aplicó a lactosa celulosa cristalina en esferas (Nonpareil 105T, 945 g) usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 85°C, temperatura del producto alrededor de 31°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 80NL/min, velocidad del rotor alrededor de 500 rpm; velocidad de aspersiones alrededor de 17 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 50 min para dar gránulos centrales (2550 g).

[Composición de gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (85 mg)]

lactosa celulosa cristalina en esferas (Nonpareil 105T)	30 mg
compuesto X	30 mg
carbonato de magnesio	10 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	5 mg
hidroxipropilcelulosa	10 mg
total	85 mg

□0096□

Ejemplo de Producción 15

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

El gránulos finos recubiertos con el principio activo desde el punto de vista farmacéutico obtenidos en el Ejemplo de Producción 14 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION), y se secó directamente para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5EW, 252 g) y manitol (252 g) en agua purificada (3960 g), y dispersando óxido de titanio (108 g), talco (108 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 180 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (4050 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (4860 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos

243

con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (2550 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 14, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 85°C, temperatura del producto alrededor de 41°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 16 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 30 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con capa intermedia con un tamaño de partículas de 150 μm - 355 μm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (110 mg)]

gránulos finos recubiertos con principio activo para uso farmacéutico (Ejemplo de Producción 14)	85 mg
hipromelosa	7 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	5 mg
talco	3 mg
óxido de titanio	3 mg
manitol	7 mg
total	110 mg

□0097□

Ejemplo de Producción 16

Producción de los gránulos finos entéricos

Copolímero de metil acrilato-ácido metacrílico (Eudragit S100, fabricado por Evonik Roehm) (832 g) y citrato de trietilo (166 g) se disolvieron en una mezcla de agua purificada (1272 g) y etanol anhidro (11451 g), y talco (416 g) se dispersó en la solución obtenida para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (12370 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (14137 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (990 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 15, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las

244

condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 55°C, temperatura del producto alrededor de 30°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 600 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 18 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Como resultado, se formó una película de liberación controlada que se disuelve en un modo que depende del pH (principio activo desde el punto de vista farmacéutico se libera en el entorno de cierto pH o superior). Los gránulos finos obtenidos se secaron al vacío a 40°C durante 16 hr y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar los gránulos finos entéricos con un tamaño de partículas de 250 μm - 425 μm.

[Composición de los gránulos finos entéricos (240,9 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 15)	110 mg
copolímero de metil acrilato-ácido metacrílico	77 mg
talco	38,5 mg
citrato de trietilo	15,4 mg
total	240,9 mg

□0098□

Ejemplo de Producción 17

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó agua purificada (587,5 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (5,18 g), monostearato de glicerol (12,96 g) y citrato de trietilo (12,96 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó a ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (867,2 g) y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (624 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (1485,8 g) se aplicó a los gránulos finos entéricos (1040 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 16, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 60°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min,

245

velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 9 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, se obtuvieron gránulos finos recubiertos con polímero (1156 g). [Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (267,87 mg)]

Gránulos finos entéricos (Ejemplo de Producción 16)	240,9 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como copolímero	24,09 mg
polisorbato 80	0,48 mg
monostearato de glicerol	1,2 mg
citrato de trietilo	1,2 mg
total	67,87 mg

□0099□

Ejemplo de Producción 18

Producción de manitol gránulos finos recubiertos

Se disolvió Manitol (108 g) en agua purificada (648 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (302 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (756 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1156 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 17, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 85°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 12 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 2 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μm - 425 μm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (277,9 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero (Ejemplo de Producción 17)	267,9 mg
manitol	10,0 mg

246

total 277,9 mg

□0100□

Ejemplo de Producción 19

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

El gránulos finos recubiertos con el principio activo desde el punto de vista farmacéutico obtenidos en el Ejemplo de Producción 14 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION), y se secó directamente para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5EW, 504 g) y manitol (504 g) en agua purificada (5400 g), y dispersando óxido de titanio (216 g), talco (216 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 360 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (6000 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (7200 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (2550 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 14, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 85°C, temperatura del producto alrededor de 41°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 17 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante 30 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con capa intermedia con un tamaño de partículas de 150 μm - 355 μm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (135 mg)]

gránulos finos recubiertos con principio activo para uso farmacéutico (Ejemplo de Producción 14) 85 mg

hipromelosa 14 mg

hidroxipropilcelulosa de baja sustitución 10 mg

247

talco	6 mg
óxido de titanio	6 mg
manitol	14 mg
total	135 mg

□0101□

Ejemplo de Producción 20

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó agua purificada (1881,8 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (17,5 g), monostearato de glicerol (43,74 g), citrato de trietilo (43,74 g), óxido de hierro amarillo (0,49 g) y óxido de hierro (0,49 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, se agregó una dispersión mixta (2916 g) de ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (2857,68 g) y ácido metacrílico-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit L30D-55, fabricado por Evonik Roehm) (58,32 g), y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (4291 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (4903,76 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 19, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 45°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, se obtuvieron gránulos finos recubiertos con polímero (2032 g).

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (225,81 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 19)	135 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como copolímero	79,38 mg

ácido metacrílico-etil acrilato - como copolímero	1,62 mg
polisorbato 80	1,62 mg
monostearato de glicerol	4,05 mg
citrato de trietilo	4,05 mg
óxido de hierro amarillo	0,045 mg
óxido de hierro	0,045 mg
total	225,81mg

□0102□

Ejemplo de Producción 21

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (135 g) se disolvió en agua purificada (810 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (630 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (945 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (2032 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 20, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 3 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μm - 425 μm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (235,8 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero (Ejemplo de Producción 20)	225,8 mg
manitol	10,0 mg
total	235,8 mg

□0103□

Ejemplo de Producción 22

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó agua purificada (1881,8 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (17,5 g), monostearato de glicerol (43,74 g) y

citrato de trietilo (43,74 g), óxido de hierro amarillo (0,49 g) y óxido de hierro (0,49 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó a ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (2916 g) y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (4291 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (4903,76 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 19, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 45°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, se obtuvieron gránulos finos recubiertos con polímero (2032 g).

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (225,81 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 19)	135 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como copolímero	81 mg
polisorbato 80	1,62 mg
monostearato de glicerol	4,05 mg
citrato de trietilo	4,05 mg
óxido de hierro amarillo	0,045 mg
óxido de hierro	0,045 mg
total	225,81 mg

□0104□

Ejemplo de Producción 23

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (135 g) se disolvió en agua purificada (810 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (630 g) de la solución de recubrimiento

250

mencionada con anterioridad (945 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (2032 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 22, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 3 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μm - 425 μm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (235,8 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero (Ejemplo de Producción 22)	225,8 mg
manitol	10,0 mg
total	235,8 mg

□0105□

Ejemplo de Producción 24

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Agua purificada (1028,4 g) se calentó hasta 80°C, y polisorbato 80 (8,75 g), monostearato de glicerol (21,87 g) y citrato de trietilo (43,74 g), óxido de hierro amarillo (0,256 g), citrato de trietilo (43,74 g) y óxido de hierro (0,256 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó a ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (1458 g) y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (2241 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (2561,272 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 19, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX

251

CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 45°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos finos recubiertos con polímero (1642 g) se obtuvieron.

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (182,4324 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 19)	135 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como copolímero	40,5 mg
polisorbato 80	0,81 mg
monostearato de glicerol	2,025 mg
citrato de trietilo	4,05 mg
óxido de hierro amarillo	0,0237 mg
óxido de hierro	0,0237 mg
total	182,4324 mg

□0106□

Ejemplo de Producción 25

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (135 g) se disolvió en agua purificada (810 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (630 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (945 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1642 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 24, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 3 min y se pasaron a través de

un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μm - 425 μm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (192,4 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero (Ejemplo de Producción 24)	182,4 mg
manitol	10,0 mg
total	192,4 mg

□0107□

Ejemplo de Producción 26

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Agua purificada (1714,1 g) se calentó hasta 80°C, y polisorbato 80 (14,58 g), monostearato de glicerol (36,45 g), citrato de trietilo (72,9 g), óxido de hierro amarillo (0,427 g) y óxido de hierro (0,427 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó a ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (2430 g) y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (3735 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (4268,884 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 19, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 45°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos finos recubiertos con polímero (1926 g) se obtuvieron.

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (214,054 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 19)	135 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil	

metacrilato - como copolímero	67,5 mg
polisorbato 80	1,35 mg
monostearato de glicerol	3,375 mg
citrato de trietilo	6,75 mg
óxido de hierro amarillo	0,0395 mg
óxido de hierro	0,0395 mg
total	214,054 mg

□0108□

Ejemplo de Producción 27

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (135 g) se disolvió en agua purificada (810 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (630 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (945 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1926 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 26, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante 3 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μm - 425 μm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (224,1 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero (Ejemplo de Producción 26)	214,1 mg
manitol	10,0 mg
total	224,1 mg

□0109□

Ejemplo de Producción 28

Producción de gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico

Los gránulos centrales que serán núcleo de gránulos finos

de liberación controlada B se produjeron de la siguiente manera. Hidroxipropilcelulosa (HPC-SL-T, 360 g) y manitol (270 g) se disolvieron en agua purificada (4680 g), talco (270 g), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 180 g) y carbonato de magnesio (360 g) se dispersaron en esta solución. El Compuesto X (540 g) se dispersó en forma uniforme en la dispersión obtenida para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (5550 g) del solución de recubrimiento que contiene el compuesto X (6660 g) se aplicó a lactosa celulosa cristalina en esferas (Nonpareil 105T, 945 g) usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 85°C, temperatura del producto alrededor de 31°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 80 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 500 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 14 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, se obtuvieron gránulos centrales (2550 g).

[Composición de gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (85 mg)]

lactosa celulosa cristalina en esferas (Nonpareil 105T)	30 mg
compuesto X	15 mg
manitol	7,5 mg
talco	7,5 mg
carbonato de magnesio	10 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	5 mg
hidroxipropilcelulosa	10 mg
total	85 mg

□0110□

Ejemplo de Producción 29

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

El gránulos finos recubiertos con el principio activo desde el punto de vista farmacéutico obtenidos en el Ejemplo de Producción 28 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX

255

CORPORATION), y se secó directamente para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5EW, 504 g) y manitol (504 g) en agua purificada (5400 g), y dispersando óxido de titanio (216 g), talco (216 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 360 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (6000 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (7200 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (2550 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 28, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 85°C, temperatura del producto alrededor de 41°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 17 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 30 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con capa intermedia con un tamaño de partículas de 150 μm - 355 μm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (135 mg)]

gránulos finos recubiertos con principio activo para uso farmacéutico (Ejemplo de Producción 28)	85 mg
hipromelosa	14 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	10 mg
talco	6 mg
óxido de titanio	6 mg
manitol	14 mg
total	135 mg

□0111□

Ejemplo de Producción 30

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Agua purificada (1568,2 g) se calentó hasta 80°C, y polisorbato 80 (14,58 g), monostearato de glicerol (36,45 g),

256

citrato de trietilo (36,45 g), óxido de hierro amarillo (0,409 g) y óxido de hierro (0,409 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, se agregó una dispersión mixta (2430 g) de ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (2187 g) y ácido metacrílico-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit L30D-55, fabricado por Evonik Roehm) (243 g), y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (3576 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (4086,498 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 29, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 45°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos finos recubiertos con polímero (1896 g) se obtuvieron.

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (210,676 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 29)	135 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como copolímero	60,75 mg
ácido metacrílico-etil acrilato - como copolímero	6,75 mg
polisorbato 80	1,35 mg
monostearato de glicerol	3,375 mg
citrato de trietilo	3,375 mg
óxido de hierro amarillo	0,038 mg
óxido de hierro	0,038 mg
total	210,676mg

□0112□

Ejemplo de Producción 31

252

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (135 g) se disolvió en agua purificada (810 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (630 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (945 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1896 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 30, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante 3 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μm - 425 μm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (220,7 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero (Ejemplo de Producción 30)	210,7 mg
manitol	10,0 mg
total	220,7 mg

□0113□

Ejemplo de Producción 32

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Agua purificada (1028,4 g) se calentó hasta 80°C, y polisorbato 80 (8,75 g), monostearato de glicerol (21,87 g), citrato de trietilo (43,74 g), óxido de hierro amarillo (0,256 g) y óxido de hierro (0,256 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, se agregó una dispersión mixta (1458 g) de ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (1312 g) y ácido metacrílico-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit L30D-55, fabricado por Evonik Roehm) (146 g), y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de

recubrimiento. Una cantidad predeterminada (2241 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (2561,272 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 29, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 45°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, se obtuvieron gránulos finos recubiertos con polímero (1642 g).

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (182,4324 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 29)	135 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como copolímero	36,45 mg
ácido metacrílico-etil acrilato - como copolímero	4,05 mg
polisorbato 80	0,81 mg
monostearato de glicerol	2,025 mg
citrato de trietilo	4,05 mg
óxido de hierro amarillo	0,0237mg
óxido de hierro	0,0237mg
total	182,4324mg

□0114□

Ejemplo de Producción 33

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (135 g) se disolvió en agua purificada (810 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (630 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (945 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1642 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 32, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de

recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 3 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μm - 425 μm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (192,4 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero (Ejemplo de Producción 32)	182,4 mg
manitol	10,0 mg
total	192,4 mg

□0115□

Ejemplo de Producción 34

Producción de polvo granulado - componente de la capa externa

Manitol (1890 g), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-33, 300 g), celulosa cristalina (300 g), crospovidona (150 g) y aspartamo (90 g) se cargaron en un granulador de lecho fluido (FD-3S, fabricado por POWREX CORPORATION), y se granulan mientras se asperja una solución acuosa de manitol (150 g) y ácido cítrico anhidro (30 g) en agua purificada (820 g) y se seca para dar un polvo granulado - componente de la capa externa (2910 g).

□0116□

Ejemplo 5

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (346,3 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 25, los gránulos finos recubiertos con polímero (230,9 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 33, el polvo granulado - componente de la capa externa (607,6 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 34, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (6,1 g) y estearato de magnesio (9,1 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (1200 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos

260

rotativo (Correct 19K AWC) (500 mg/comprimido, un punzón de 12 mmϕ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 13 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (500 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención.

□0117□

Ejemplo 6

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (346,3 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 25, los gránulos finos recubiertos con polímero (230,9 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 33, el polvo granulado - componente de la capa externa (841,8 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 34, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (8,4 g) y estearato de magnesio (12,6 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (1440 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (600 mg/comprimido, un punzón de 12 mmϕ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 11 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (600 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención.

□0118□

Ejemplo 7

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (346,3 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 25, los gránulos finos recubiertos con polímero (230,9 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 33, el polvo granulado - componente de la capa externa (1075,9 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 34, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (10,8 g) y estearato de magnesio (16,1 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (1680 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (700 mg/comprimido, un punzón de 12 mmϕ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 9 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (700 mg) que contiene compuesto X (30

261

mg) de la presente invención.

□0119□

Ejemplo 8

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (403,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 27, los gránulos finos recubiertos con polímero (230,9 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 33, el polvo granulado - componente de la capa externa (669,0 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 34, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (6,7 g) y estearato de magnesio (10,0 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (1320 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (550 mg/comprimido, un punzón de 12 mmϕ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 12 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (550 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención.

□0120□

Ejemplo 9

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (403,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 27, los gránulos finos recubiertos con polímero (230,9 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 33, el polvo granulado - componente de la capa externa (903,2 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 34, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (9,0 g) y estearato de magnesio (13,5 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (1560 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (650 mg/comprimido, un punzón de 12 mmϕ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 10 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (650 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención.

□0121□

Ejemplo 10

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (403,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 27, los gránulos finos recubiertos con polímero (230,9 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 33, el polvo granulado - componente de la capa externa (1137,3 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 34, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (11,4 g) y estearato de magnesio (17,1 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (1800,1 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (750 mg/comprimido, un punzón de 12 mmϕ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 9 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (750 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención.

□0122□

Ejemplo de Producción 35

Producción de gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico

Los gránulos centrales que serán núcleo de gránulos finos de liberación controlada A se produjeron de la siguiente manera. Se disolvió Hidroxipropilcelulosa (HPC-SL-T, 360 g) en agua purificada (4680 g), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 180 g) y carbonato de magnesio (360 g) se dispersaron en esta solución. El Compuesto X (1080 g) se dispersó en forma uniforme en la dispersión obtenida para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (5550 g) del solución de recubrimiento que contiene el compuesto X (6660 g) se aplicó a lactosa celulosa cristalina en esferas (Nonpareil 105T, 900 g) usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 31°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 80 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 500 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 17 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos centrales (2550 g) se obtuvieron.

263

[Composición de gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (63,75 mg)]

lactosa celulosa cristalina en esferas (Nonpareil 105T)	22,5 mg
compuesto X	22,5 mg
carbonato de magnesio	7,5 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	3,75 mg
hidroxipropilcelulosa	7,5 mg
total	63,75 mg

□0123□

Ejemplo de Producción 36

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

El gránulos finos recubiertos con el principio activo desde el punto de vista farmacéutico obtenidos en el Ejemplo de Producción 35 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION), y se secó directamente para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5E, 252 g) y manitol (252 g) en agua purificada (2700 g), y dispersando óxido de titanio (108 g), talco (108 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 180 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (3000 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (3600 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (2550 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 35, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 41°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 16 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con capa

264

intermedia con un tamaño de partículas de 150 µm - 355 µm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (82,5 mg)]

gránulos finos recubiertos con principio activo para uso farmacéutico (Ejemplo de Producción 35)	63,75 mg
hipromelosa	5,25 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	3,75 mg
talco	2,25 mg
óxido de titanio	2,25 mg
manitol	5,25 mg
total	82,5 mg

□0124□

Ejemplo de Producción 37

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

El gránulos finos recubiertos con el principio activo desde el punto de vista farmacéutico obtenidos en el Ejemplo de Producción 36 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION) para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5E, 252 g) y manitol (252 g) en agua purificada (2700 g), y dispersando óxido de titanio (108 g), talco (108 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 180 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (900 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (3600 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (990 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 36, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 41°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 16 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, se obtuvieron gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g).

265

[Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (101,25 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 36)	82,5 mg
hipromelosa	5,25 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	3,75 mg
talco	2,25 mg
óxido de titanio	2,25 mg
manitol	5,25 mg
total	101,25 mg

□0125□

Ejemplo de Producción 38

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó agua purificada (1714,4 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (14,58 g), monostearato de glicerol (36,45 g), citrato de trietilo (72,9 g), óxido de hierro amarillo (0,675g) y óxido de hierro (0,675 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, se agregó una dispersión mixta (2430,5 g) de ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (2309 g) y ácido metacrílico-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit L30D-55, fabricado por Evonik Roehm) (121,5 g), y se mezclo en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (3735 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (4270 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 37, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 40°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos finos recubiertos con polímero (1927 g) se obtuvieron.

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero

266

(160,575 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 37)	101,25 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como copolímero	48,09375 mg
ácido metacrílico-etil acrilato como copolímero	2,53125 mg
polisorbato 80	1,0125 mg
monostearato de glicerol	2,53125 mg
citrato de trietilo	5,0625 mg
óxido de hierro amarillo	0,046875mg
óxido de hierro	0,046875mg
total	160,575 mg

□0126□

Ejemplo de Producción 39

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (150 g) se disolvió en agua purificada (900 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (630 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (1050 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1927 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 38, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 60°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μm - 425 μm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (168,075 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero (Ejemplo de Producción 38)	160,575 mg
manitol	7,5 mg

267

total	168,075 mg

□0127□

Ejemplo de Producción 40

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó agua purificada (1714,4 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (14,58 g), monostearato de glicerol (36,45 g), citrato de trietilo (72,9 g), óxido de hierro amarillo (0,675 g) y óxido de hierro (0,675 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó a ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (2430 g) y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (3735 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (4270 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 37, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 40°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos finos recubiertos con polímero (1927 g) se obtuvieron.

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (160,575 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 37)	101,25 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como copolímero	50,625 mg
polisorbato 80	1,0125 mg
monostearato de glicerol	2,53125 mg
citrato de trietilo	5,0625 mg
óxido de hierro amarillo	0,046875 mg
óxido de hierro	0,046875 mg
total	160,575 mg

□0128□

Ejemplo de Producción 41

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (150 g) se disolvió en agua purificada (900 g)para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (630 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (1050 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1927 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 40, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 60°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μm - 425 μm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (168,075 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero (Ejemplo de Producción 40)	160,575 mg
manitol	7,5 mg
total	168,075 mg

□0129□

Ejemplo de Producción 42

Producción de gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico

Los gránulos centrales que serán núcleo de gránulos finos de liberación controlada B se produjeron de la siguiente manera. Hidroxipropilcelulosa (HPC-SL-T, 360 g) y manitol (270 g) se disolvieron en agua purificada (4680 g), talco (270 g), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 180 g) y carbonato de magnesio (360 g) se dispersaron en esta solución. El Compuesto X (540 g) se dispersó en forma uniforme en la dispersión obtenida para dar una solución de recubrimiento.

269

Una cantidad predeterminada (5550 g) del solución de recubrimiento que contiene el compuesto X (6660 g) se aplicó a lactosa celulosa cristalina en esferas (Nonpareil 105T, 900 g) usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 31°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 80 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 500 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 14 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos centrales (2550 g) se obtuvieron.

[Composición de gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (42,5 mg)]

lactosa celulosa cristalina en esferas (Nonpareil 105T)	15 mg
compuesto X	7,5 mg
manitol	3,75 mg
talco	3,75 mg
carbonato de magnesio	5 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	2,5 mg
hidroxipropilcelulosa	5 mg
total	42,5mg

□0130□

Ejemplo de Producción 43

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

El gránulos finos recubiertos con el principio activo desde el punto de vista farmacéutico obtenidos en el Ejemplo de Producción 42 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION), y se secó directamente para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5E, 252 g) y manitol (252 g) en agua purificada (2700 g), y dispersando óxido de titanio (108 g), talco (108 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 180 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (3000 g)

270

de la solución de recubrimiento de capa intermedia (3600 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (2550 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 42, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 41°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 16 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con capa intermedia con un tamaño de partículas de 150 µm - 355 µm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (55 mg)]

gránulos finos recubiertos con principio activo para uso farmacéutico (Ejemplo de Producción 42)	42,5 mg
hipromelosa	3,5 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	2,5 mg
talco	1,5 mg
óxido de titanio	1,5 mg
manitol	3,5 mg
total	55 mg

□0131□

Ejemplo de Producción 44

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

Los gránulos finos recubiertos con capa intermedia obtenidos en el Ejemplo de Producción 43 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION) para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5E, 252 g) y manitol (252 g) en agua purificada (2700 g), y dispersando óxido de titanio (108 g), talco (108 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-

271

HPC-32, 180 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (900 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (3600 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (990 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 43, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 41°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 16 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, se obtuvieron gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g).

[Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (67,5 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 43)	55 mg
hipromelosa	3,5 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	2,5 mg
talco	1,5 mg
óxido de titanio	1,5 mg
manitol	3,5 mg
total	67,5 mg

□0132□

Ejemplo de Producción 45

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó agua purificada (1714,4 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (14,58 g), monostearato de glicerol (36,45 g), citrato de trietilo (72,9 g), óxido de hierro amarillo (0,675 g) y óxido de hierro (0,675 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó una dispersión mixta (2430,5 g) de ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (2309 g) y ácido metacrílico-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit L30D-55, fabricado por Evonik Roehm) (121,5 g), y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de

272

recubrimiento. Una cantidad predeterminada (3735 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (4270 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 44, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 40°C, temperatura del producto alrededor de 40°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos finos recubiertos con polímero (1927 g) se obtuvieron. [Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (107,05 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 44)	67,5 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como copolímero	28,6875 mg
ácido metacrílico-etil acrilato - como copolímero	5,0625 mg
polisorbato 80	0,675 mg
monostearato de glicerol	1,6875 mg
citrato de trietilo	3,375 mg
óxido de hierro amarillo	0,03125 mg
óxido de hierro	0,03125 mg
total	107,05 mg

□0133□

Ejemplo de Producción 46

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (150 g) se disolvió en agua purificada (900 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (630 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (1050 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1927 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 45, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor

de 60°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μm - 425 μm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (112,05 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero (Ejemplo de Producción 45)	107,05 mg
manitol	5 mg
total	112,05 mg

□0134□

Ejemplo de Producción 47

Producción de polvo granulado - componente de la capa externa

Manitol (3452 g), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-33, 544 g), celulosa cristalina (544 g) y crospovidona (272 g) se cargaron en un granulador de lecho fluido (FD-5S, fabricado por POWREX CORPORATION), y se granulan mientras se asperja una solución acuosa de manitol (272 g) y ácido cítrico anhidro (54,4 g) en agua purificada (1488 g) y se seca para dar un polvo granulado - componente de la capa externa (5138 g).

[Composición de polvo granulado - componente de la capa externa (302,275 mg)]

manitol	219,075 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	32 mg
celulosa cristalina	32 mg
crospovidona	16 mg
ácido cítrico anhidro	3,2 mg
total	302,275 mg

□0135□

Ejemplo 11

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con manitol (1345 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 39, los gránulos finos

recubiertos con manitol (896,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 46, el polvo granulado - componente de la capa externa (2418 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 47, sucralosa (76,8 g), sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (25,6 g) y estearato de magnesio (38,4 g) se mezclaron usando un mezclador de tambor para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (4800 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (AQUARIUS, fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) (600 mg/comprimido, un punzón de 12 mmϕ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 12,5 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (600 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención. La dureza y el tiempo de desintegración en la cavidad oral del comprimido obtenido fueron 36 N y 37 segundos, respectivamente. La velocidad de disolución del comprimido obtenido en HCl 0,1N en 2 horas fue de 1,3%, mostrando resistencia superior al ácido.

[Composición de preparación sólida de desintegración oral (600 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol (Ejemplo de Producción 39)	168,075 mg
gránulos finos recubiertos con manitol (Ejemplo de Producción 46)	112,05 mg
polvo granulado - componente de la capa externa (Ejemplo de Producción 47)	302,275 mg
sucralosa	9,6 mg
sabor	3,2 mg
estearato de magnesio	4,8 mg
total	600 mg

□0136□

Ejemplo 12

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con manitol (1345 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 41, los gránulos finos recubiertos con manitol (896,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 46, el polvo granulado - componente de la capa externa (2418 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 47, sucralosa (76,8 g), sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich

K.K.) (25,6 g) y estearato de magnesio (38,4 g) se mezclaron usando un mezclador de tambor para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (4800 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (AQUARIUS, fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) (600 mg/comprimido, un punzón de 12 mmϕ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 12,5 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (600 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención. La dureza y el tiempo de desintegración en la cavidad oral del comprimido obtenido fueron 37 N y 38 segundos, respectivamente. La velocidad de disolución del comprimido obtenido en HCl 0,1N en 2 horas fue de 0,7%, mostrando resistencia superior al ácido.

[Composición de preparación sólida de desintegración oral (600 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol (Ejemplo de Producción 41)	168,075 mg
gránulos finos recubiertos con manitol (Ejemplo de Producción 46)	112,05 mg
polvo granulado - componente de la capa externa (Ejemplo de Producción 47)	302,275 mg
sucralosa	9,6 mg
sabor	3,2 mg
estearato de magnesio	4,8 mg
total	600 mg

□0137□

Ejemplo de Producción 48

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

Los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico obtenidos en el Ejemplo de Producción 35 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION), y se secó directamente para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5E, 126 g) y manitol (126 g) en agua purificada (1350 g), y dispersando óxido de titanio (54 g), talco (54 g) e

hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 90 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (1500 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (1800 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (2550 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 35, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 85°C, temperatura del producto alrededor de 41°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 16 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con capa intermedia con un tamaño de partículas de 150 μm - 355 μm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (73,125 mg)]

gránulos finos recubiertos con principio activo para uso farmacéutico (Ejemplo de Producción 35)	63,75 mg
hipromelosa	2,625 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	1,875 mg
talco	1,125 mg
óxido de titanio	1,125 mg
manitol	2,625 mg
total	73,125mg

□0138□

Ejemplo de Producción 49

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

Los gránulos finos recubiertos con capa intermedia obtenidos en el Ejemplo de Producción 48 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION) para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5E, 105 g) y manitol (105 g) en agua

277

purificada (1125 g), y dispersando óxido de titanio (45 g), talco (45 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 75 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (500 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (1500 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (975 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 48, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 85°C, temperatura del producto alrededor de 41°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 16 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1100 g) se obtuvieron.

[Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (82,5 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 48)	73,125 mg
hipromelosa	2,625 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	1,875 mg
talco	1,125 mg
óxido de titanio	1,125 mg
manitol	2,625 mg
total	82,5 mg

□0139□

Ejemplo de Producción 50

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó Agua purificada (1551,9 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (13,2 g), monostearato de glicerol (33 g), citrato de trietilo (66 g), óxido de hierro amarillo (0,386 g) y óxido de hierro (0,386 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó a ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (2200 g) y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (3382 g) de la

278

solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (3865 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1100 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 49, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 45°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos finos recubiertos con polímero (1744 g) se obtuvieron. [Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (130,811 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 49)	82,5 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como copolímero	41,25 mg
polisorbato 80	0,825 mg
monostearato de glicerol	2,0625 mg
citrato de trietilo	4,125 mg
óxido de hierro amarillo	0,02415 mg
óxido de hierro	0,02415 mg
total	130,811 mg

□0140□

Ejemplo de Producción 51

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (150 g) se disolvió en agua purificada (900 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (700 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (1050 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1744 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 50, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor

alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar manitol gránulos finos recubiertos con un tamaño de partículas de 250 μm - 425 μm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (138,311 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero

(Ejemplo de Producción 50)	130,811 mg
manitol	7,5 mg
total	138,311 mg

□0141□

Ejemplo de Producción 52

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó Agua purificada (1551,9 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (13,2 g), monostearato de glicerol (33 g), citrato de trietilo (66 g), óxido de hierro amarillo (0,386 g) y óxido de hierro (0,386 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó una dispersión mixta (2200 g) de ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (2090 g) y ácido metacrílico-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit L30D-55, fabricado por Evonik Roehm) (110 g), y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (3382 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (3865 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1100 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 49, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 45°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento,

se obtuvieron gránulos finos recubiertos con polímero (1744 g).

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (130,811 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 49)	82,5 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como copolímero	39,1875 mg
ácido metacrílico-etil acrilato como copolímero	2,0625 mg
polisorbato 80	0,825 mg
monostearato de glicerol	2,0625 mg
citrato de trietilo	4,125 mg
óxido de hierro amarillo	0,02415 mg
óxido de hierro	0,02415 mg
total	130,811 mg

□0142□

Ejemplo de Producción 53

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (150 g) se disolvió en agua purificada (900 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (700 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (1050 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1744 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 52, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μm - 425 μm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (138,311 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero (Ejemplo de Producción 52)	130,811 mg

manitol	7,5 mg
total	138,311 mg

□0143□

Ejemplo de Producción 54

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

Los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico obtenidos en el Ejemplo de Producción 42 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION), y se secó directamente para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5E, 126 g) y manitol (126 g) en agua purificada (1350 g), y dispersando óxido de titanio (54 g), talco (54 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 90 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (1500 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (1800 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (2550 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 42, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 85°C, temperatura del producto alrededor de 41°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 16 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con capa intermedia con un tamaño de partículas de 150 μm - 355 μm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (48,75 mg)]

gránulos finos recubiertos con principio activo para uso farmacéutico (Ejemplo de Producción 42)	42,5 mg
hipromelosa	1,75 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	1,25 mg

282

talco	0,75 mg
óxido de titanio	0,75 mg
manitol	1,75 mg
total	48,75 mg

□0144□

Ejemplo de Producción 55

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

Los gránulos finos recubiertos con capa intermedia obtenidos en el Ejemplo de Producción 54 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION) para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5E, 105 g) y manitol (105 g) en agua purificada (1125 g), y dispersando óxido de titanio (45 g), talco (45 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 75 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (500 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (1500 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (975 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 54, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 85°C, temperatura del producto alrededor de 41°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 16 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1100 g) se obtuvieron.

[Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (55 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 54)	48,75 mg
hipromelosa	1,75 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	1,25 mg
talco	0,75 mg

óxido de titanio	0,75 mg
manitol	1,75 mg
total	55 mg

□0145□

Ejemplo de Producción 56

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó agua purificada (1551,9 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (13,2 g), monostearato de glicerol (33 g), citrato de trietilo (66 g), óxido de hierro amarillo (0,386 g) y óxido de hierro (0,386 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó una dispersión mixta (2200 g) de ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (1870 g) y ácido metacrílico-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit L30D-55, fabricado por Evonik Roehm) (330 g), y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (3382 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (3865 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1100 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 55, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 45°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos finos recubiertos con polímero (1744 g) se obtuvieron. [Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (87,21 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 55)	55 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como copolímero	23,375 mg
ácido metacrílico-etil acrilato como copolímero	4,125 mg
polisorbato 80	0,55 mg

284

monostearato de glicerol	1,375 mg
citrato de trietilo	2,75 mg
óxido de hierro amarillo	0,0161 mg
óxido de hierro	0,0161 mg
total	87,21 mg

□0146□

Ejemplo de Producción 57

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (150 g) se disolvió en agua purificada (900 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (700 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (1050 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1744 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 56, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μm - 425 μm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (92,21 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero (Ejemplo de Producción 56)	87,21 mg
manitol	5 mg
total	92,21 mg

□0147□

Ejemplo de Producción 58

Producción de polvo granulado - componente de la capa externa

Manitol (1890 g), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-33, 300 g), celulosa cristalina (300 g), crospovidona (150 g) y aspartamo (90 g) se cargaron en un granulador de lecho fluido (FD-3S, fabricado por POWREX

285

CORPORATION), y se granulan mientras se asperja una solución acuosa de manitol (150 g) y ácido cítrico anhidro (30 g) en agua purificada (820 g) y se seca para dar un polvo granulado - componente de la capa externa (2910 g).

[Composición de polvo granulado - componente de la capa externa (165,2 mg)]

manitol	115,9 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	17 mg
celulosa cristalina	17 mg
crospovidona	8,5 mg
ácido cítrico anhidro	1,7 mg
aspartamo	5,1 mg
total	165,2 mg

□0148□

Ejemplo 13

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (276,6 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 51, los gránulos finos recubiertos con polímero (184,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 57, el polvo granulado - componente de la capa externa (330,7 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 58, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (3,3 g) y estearato de magnesio (5 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (800 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (400 mg/comprimido, un punzón de 12 mmϕ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 15 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (400 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención. La dureza y el tiempo de desintegración en la cavidad oral del comprimido obtenido fueron 32 N y 40 segundos, respectivamente. La velocidad de disolución del comprimido obtenido en HCl 0,1N en 2 horas fue de 2,5%, mostrando resistencia superior al ácido.

[Composición de preparación sólida de desintegración oral (400 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol (Ejemplo de Producción 51)	138,311 mg

gránulos finos recubiertos con manitol
(Ejemplo de Producción 57) 92,21 mg
polvo granulado - componente de la capa externa
(Ejemplo de Producción 58) 165,2 mg
sabor 1,7 mg
estearato de magnesio 2,5 mg
total 400 mg

□0149□

Ejemplo 14

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (276,6 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 51, los gránulos finos recubiertos con polímero (184,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 57, el polvo granulado - componente de la capa externa (428,2 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 58, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (4,3 g) y estearato de magnesio (6,4 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (900 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (450 mg /comprimido, un punzón de 12 mmϕ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 14 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (450 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención. La dureza y el tiempo de desintegración en la cavidad oral del comprimido obtenido fueron 33 N y 38 segundos, respectivamente. La velocidad de disolución del comprimido obtenido en HCl 0,1N en 2 horas fue de 1,9%, mostrando resistencia superior al ácido.

[Composición de preparación sólida de desintegración oral (450 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol
(Ejemplo de Producción 51) 138,311 mg
gránulos finos recubiertos con manitol
(Ejemplo de Producción 57) 92,21 mg
polvo granulado - componente de la capa externa
(Ejemplo de Producción 58) 214,1 mg
sabor 2,1 mg
estearato de magnesio 3,2 mg

total	450 mg

□0150□

Ejemplo 15

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (276,6 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 51, los gránulos finos recubiertos con polímero (184,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 57, el polvo granulado - componente de la capa externa (525,9 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 58, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (5,3 g) y estearato de magnesio (7,9 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (1000 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (500 mg /comprimido, un punzón de 12 mmϕ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 13 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (500 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención. La dureza y el tiempo de desintegración en la cavidad oral del comprimido obtenido fueron 34 N y 39 segundos, respectivamente. La velocidad de disolución del comprimido obtenido en HCl 0,1N en 2 horas fue de 1,6%, mostrando resistencia superior al ácido.

[Composición de preparación sólida de desintegración oral (500 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol (Ejemplo de Producción 51)	138,311 mg
gránulos finos recubiertos con manitol (Ejemplo de Producción 57)	92,21 mg
polvo granulado - componente de la capa externa (Ejemplo de Producción 58)	262,9 mg
sabor	2,6 mg
estearato de magnesio	3,9 mg
total	500 mg

□0151□

Ejemplo 16

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (276,6 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 53, los gránulos finos

recubiertos con polímero (184,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 57, el polvo granulado - componente de la capa externa (330,7 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 58, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (3,3 g) y estearato de magnesio (5 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (800 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (400 mg /comprimido, un punzón de 12 mmϕ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 14 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (400 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención. La dureza y el tiempo de desintegración en la cavidad oral del comprimido obtenido fueron 37 N y 43 segundos, respectivamente. La velocidad de disolución del comprimido obtenido en HCl 0,1N en 2 horas fue de 2,2%, mostrando resistencia superior al ácido.

[Composición de preparación sólida de desintegración oral (400 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol (Ejemplo de Producción 53)	138,311 mg
gránulos finos recubiertos con manitol (Ejemplo de Producción 57)	92,21 mg
polvo granulado - componente de la capa externa (Ejemplo de Producción 58)	165,2 mg
sabor	1,7 mg
estearato de magnesio	2,5 mg
total	400 mg

□0152□

Ejemplo 17

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (276,6 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 53, los gránulos finos recubiertos con polímero (184,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 57, el polvo granulado - componente de la capa externa (428,2 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 58, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (4,3 g) y estearato de magnesio (6,4 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (900 g) se formó

en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (450 mg/comprimido, un punzón de 12 mmϕ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 13 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (450 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención. La dureza y el tiempo de desintegración en la cavidad oral del comprimido obtenido fueron 38 N y 35 segundos, respectivamente. La velocidad de disolución del comprimido obtenido en HCl 0,1N en 2 horas fue de 1,6%, mostrando resistencia superior al ácido.

[Composición de preparación sólida de desintegración oral (450 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol (Ejemplo de Producción 53)	138,311 mg
gránulos finos recubiertos con manitol (Ejemplo de Producción 57)	92,21 mg
polvo granulado - componente de la capa externa (Ejemplo de Producción 58)	214,1 mg
sabor	2,1 mg
estearato de magnesio	3,2 mg
total	450 mg

□0153□

Ejemplo 18

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (276,6 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 53, los gránulos finos recubiertos con polímero (184,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 57, el polvo granulado - componente de la capa externa (525,9 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 58, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (5,3 g) y estearato de magnesio (7,9 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (1000 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (500 mg /comprimido, un punzón de 12 mmϕ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 11 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (500 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención. La dureza y el tiempo de

desintegración en la cavidad oral del comprimido obtenido fueron 36 N y 31 segundos, respectivamente. La velocidad de disolución del comprimido obtenido en HCl 0,1N en 2 horas fue de 1,6%, mostrando resistencia superior al ácido.

[Composición de preparación sólida de desintegración oral (500 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol (Ejemplo de Producción 53)	138,311 mg
gránulos finos recubiertos con manitol (Ejemplo de Producción 57)	92,21 mg
polvo granulado - componente de la capa externa (Ejemplo de Producción 58)	262,9 mg
sabor	2,6 mg
estearato de magnesio	3,9 mg
total	500 mg

□0154□

Ejemplo 19

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (276,6 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 51, los gránulos finos recubiertos con polímero (184,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 57, el polvo granulado - componente de la capa externa (428,2 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 58, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (4,3 g) y estearato de magnesio (6,4 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (900 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (900 mg/comprimido, un punzón de 13 mmϕ de diámetro de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 14 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (900 mg) que contiene compuesto X (60 mg) de la presente invención.

[Composición de preparación sólida de desintegración oral (900 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol (Ejemplo de Producción 51)	276,622 mg
gránulos finos recubiertos con manitol (Ejemplo de Producción 57)	184,42 mg

291

polvo granulado - componente de la capa externa
(Ejemplo de Producción 58) 428,2 mg
sabor 4,2 mg
estearato de magnesio 6,4 mg
total 900 mg

□0155□

Ejemplo 20

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (276,6 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 51, los gránulos finos recubiertos con polímero (184,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 57, el polvo granulado - componente de la capa externa (525,9 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 58, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (5,3 g) y estearato de magnesio (7,9 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (1000 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (1000 mg/comprimido, un punzón de 13 mmϕ de diámetro de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 13 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (1000 mg) que contiene compuesto X (60 mg) de la presente invención.

[Composición de preparación sólida de desintegración oral (1000 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol
(Ejemplo de Producción 51) 276,622 mg
gránulos finos recubiertos con manitol
(Ejemplo de Producción 57) 184,42 mg
polvo granulado - componente de la capa externa
(Ejemplo de Producción 58) 525,8 mg
sabor 5,2 mg
estearato de magnesio 7,8 mg
total 1000 mg

□0156□

Ejemplo 21

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (276,6 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 53, los gránulos finos

292

recubiertos con polímero (184,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 57, el polvo granulado - componente de la capa externa (428,2 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 58, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (4,3 g) y estearato de magnesio (6,4 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (900g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (900mg/comprimido, un punzón de 13 mmϕ de diámetro de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 13 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (900 mg) que contiene compuesto X (60 mg) de la presente invención.

[Composición de preparación sólida de desintegración oral (900 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol (Ejemplo de Producción 53)	276,622 mg
gránulos finos recubiertos con manitol (Ejemplo de Producción 57)	184,42 mg
polvo granulado - componente de la capa externa (Ejemplo de Producción 58)	428,2 mg
sabor	4,2 mg
estearato de magnesio	6,4 mg
total	900 mg

□0157□

Ejemplo 22

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con polímero (276,6 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 53, los gránulos finos recubiertos con polímero (184,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 57, el polvo granulado - componente de la capa externa (525,9 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 58, sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (5,3 g) y estearato de magnesio (7,9 g) se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (1000 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (Correct 19K AWC) (1000 mg/comprimido, un punzón de 13 mmϕ de diámetro de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 11 kN) para dar la preparación sólida

293

de desintegración oral (1000 mg) que contiene compuesto X (60 mg) de la presente invención.

[Composición de preparación sólida de desintegración oral (1000 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol (Ejemplo de Producción 53)	276,622 mg
gránulos finos recubiertos con manitol (Ejemplo de Producción 57)	184,42 mg
polvo granulado - componente de la capa externa (Ejemplo de Producción 58)	525,8 mg
sabor	5,2 mg
estearato de magnesio	7,8 mg
total	1000 mg

□0158□

Ejemplo de Producción 59

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

Los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico obtenidos en el Ejemplo de Producción 35 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION), y se secó directamente para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5E, 504 g) y manitol (504 g) en agua purificada (5400 g), y dispersando óxido de titanio (216 g), talco (216 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 360 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (6000 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (7200 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (2550 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 35, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 41°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 16

294

g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con capa intermedia con un tamaño de partículas de 150 μm - 355 μm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (101,25 mg)]

gránulos finos recubiertos con principio activo para uso farmacéutico (Ejemplo de Producción 35)	63,75 mg
hipromelosa	10,5 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	7,5 mg
talco	4,5 mg
óxido de titanio	4,5 mg
manitol	10,5 mg
total	101,25 mg

□0159□

Ejemplo de Producción 60

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó agua purificada (1714,4 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (14,58 g), monostearato de glicerol (36,45 g), citrato de trietilo (72,9 g), óxido de hierro amarillo (0,675 g) y óxido de hierro (0,675 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó una dispersión mixta (2430,5 g) de ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (2309 g) y ácido metacrílico-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit L30D-55, fabricado por Evonik Roehm) (121,5 g), y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (3735 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (4270 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 59, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 40°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de

295

120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos finos recubiertos con polímero (1927 g) se obtuvieron.
[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (160,575 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 59)	101,25 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato copolímero	48,09375 mg
ácido metacrílico-etil acrilato como copolímero	2,53125 mg
polisorbato 80	1,0125 mg
monostearato de glicerol	2,53125 mg
citrato de trietilo	5,0625 mg
óxido de hierro amarillo	0,046875 mg
óxido de hierro	0,046875 mg
total	160,575 mg

□0160□

Ejemplo de Producción 61

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (150 g) se disolvió en agua purificada (900 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (630 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (1050 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1927 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 60, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 60°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μm - 425 μm.
[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (168,075

296

mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero (Ejemplo de Producción 60)	160,575 mg
manitol	7,5 mg
total	168,075 mg

□0161□

Ejemplo de Producción 62

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó agua purificada (1714,4 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (14,58 g), monostearato de glicerol (36,45 g), citrato de trietilo (72,9 g), óxido de hierro amarillo (0,675 g) y óxido de hierro (0,675 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó a ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (2430 g) y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (3735 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (4270 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 59, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 40°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersión alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos finos recubiertos con polímero (1927 g) se obtuvieron.

[Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (160,575 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 59)	101,25 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como copolímero	50,625 mg
polisorbato 80	1,0125 mg
monostearato de glicerol	2,53125 mg

297

citrato de trietilo	5,0625 mg
óxido de hierro amarillo	0,046875 mg
óxido de hierro	0,046875 mg
total	160,575 mg

□0162□

Ejemplo de Producción 63

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (150 g) se disolvió en agua purificada (900 g) para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (630 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (1050 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1927 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 62, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 60°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μm - 425 μm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (168,075 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero (Ejemplo de Producción 62)	160,575 mg
manitol	7,5 mg
total	168,075 mg

□0163□

Ejemplo de Producción 64

Producción de gránulos finos recubiertos con capa intermedia

Los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico obtenidos en el Ejemplo de Producción 42 se recubrió con una solución de recubrimiento de capa intermedia usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX

298

CORPORATION), y se secó directamente para dar los gránulos finos con la siguiente composición. La solución de recubrimiento de capa intermedia se produjo por disolución de hipromelosa (TC-5E, 504 g) y manitol (504 g) en agua purificada (5400 g), y dispersando óxido de titanio (216 g), talco (216 g) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC-32, 360 g) en la solución obtenida. Una cantidad predeterminada (6000 g) de la solución de recubrimiento de capa intermedia (7200 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con principio activo desde el punto de vista farmacéutico (2550 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 42, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 70°C, temperatura del producto alrededor de 41°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 100 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 16 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con capa intermedia con un tamaño de partículas de 150 μm - 355 μm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con capa intermedia (67,5 mg)]

gránulos finos recubiertos con principio activo para uso farmacéutico (Ejemplo de Producción 42)	42,5 mg
hipromelosa	7 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	5 mg
talco	3 mg
óxido de titanio	3 mg
manitol	7 mg
total	67,5 mg

□0164□

Ejemplo de Producción 65

Producción de gránulos finos recubiertos con polímero

Se calentó agua purificada (1714,4 g) hasta 80°C, y polisorbato 80 (14,58 g), monostearato de glicerol (36,45 g), citrato de trietilo (72,9 g), óxido de hierro amarillo (0,675

299

g) y óxido de hierro (0,675 g) se dispersaron allí. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó una dispersión mixta (2430,5 g) de ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit FS30D, fabricado por Evonik Roehm) (2309 g) y ácido metacrílico-etil acrilato - como dispersión de copolímero (Eudragit L30D-55, fabricado por Evonik Roehm) (121,5 g), y se mezcla en forma uniforme para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (3735 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (4270 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con capa intermedia (1215 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 64, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 40°C, temperatura del producto alrededor de 26°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 7 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, gránulos finos recubiertos con polímero (1927 g) se obtuvieron. [Composición de gránulos finos recubiertos con polímero (107,05 mg)]

gránulos finos recubiertos con capa intermedia (Ejemplo de Producción 64)	67,5 mg
ácido metacrílico-metil acrilato-metil metacrilato - como copolímero	28,6875 mg
ácido metacrílico-etil acrilato como copolímero	5,0625 mg
polisorbato 80	0,675 mg
monostearato de glicerol	1,6875 mg
citrato de trietilo	3,375 mg
óxido de hierro amarillo	0,03125 mg
óxido de hierro	0,03125 mg
total	107,05 mg

□0165□

Ejemplo de Producción 66

Producción de gránulos finos recubiertos con manitol

Manitol (150 g) se disolvió en agua purificada (900 g)

300

para dar una solución de recubrimiento. Una cantidad predeterminada (630 g) de la solución de recubrimiento mencionada con anterioridad (1050 g) se aplicó a los gránulos finos recubiertos con polímero (1927 g), que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 65, usando un aplicador de recubrimiento por lecho fluidificado rotativo (Tipo MP-10 TOKU-2, fabricado por POWREX CORPORATION). Las condiciones de recubrimiento fueron: temperatura del aire de entrada alrededor de 60°C, temperatura del producto alrededor de 34°C, volumen de aire de aspersión alrededor de 120 NL/min, velocidad del rotor alrededor de 550 rpm, velocidad de aspersiones alrededor de 10 g/min, pistola de aspersión de posición tangencial. Luego de la compleción del recubrimiento, los gránulos finos obtenidos se secaron durante alrededor de 40 min y se pasaron a través de un tamiz redondo para dar gránulos finos recubiertos con manitol con un tamaño de partículas de 250 μm - 425 μm.

[Composición de gránulos finos recubiertos con manitol (112,05 mg)]

gránulos finos recubiertos con polímero (Ejemplo de Producción 65)	107,05 mg
manitol	5 mg
total	112,05 mg

□0166□

Ejemplo 23

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con manitol (1345 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 61, los gránulos finos recubiertos con manitol (896,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 66, el polvo granulado - componente de la capa externa (2418 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 47, sucralosa (76,8 g), sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (25,6 g) y estearato de magnesio (38,4 g) se mezclaron usando un mezclador de tambor para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (4800 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (AQUARIUS, fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) (600 mg/comprimido, un punzón de 12 mmϕ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 12,5 kN) para dar

la preparación sólida de desintegración oral (600 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención.

[Composición de preparación sólida de desintegración oral (600 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol (Ejemplo de Producción 61)	168,075 mg
gránulos finos recubiertos con manitol (Ejemplo de Producción 66)	112,05 mg
polvo granulado - componente de la capa externa (Ejemplo de Producción 47)	302,275 mg
sucralosa	9,6 mg
sabor	3,2 mg
estearato de magnesio	4,8 mg
total	600 mg

□0167□

Ejemplo 24

Producción de preparación sólida de desintegración oral

Los gránulos finos recubiertos con manitol (1345 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 63, los gránulos finos recubiertos con manitol (896,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 66, el polvo granulado - componente de la capa externa (2418 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 47, sucralosa (76,8 g), sabor (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (25,6 g) y estearato de magnesio (38,4 g) se mezclaron usando un mezclador de tambor para dar un polvo mixto. El polvo mixto obtenido (4800 g) se formó en comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos rotativo (AQUARIUS, fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) (600 mg/comprimido, un punzón de 12 mmϕ de diámetro, de cara plana con borde biselado, presión de formación de comprimidos 12,5 kN) para dar la preparación sólida de desintegración oral (600 mg) que contiene compuesto X (30 mg) de la presente invención.

[Composición de preparación sólida de desintegración oral (600 mg)]

gránulos finos recubiertos con manitol (Ejemplo de Producción 63)	168,075 mg
gránulos finos recubiertos con manitol (Ejemplo de Producción 66)	112,05 mg

302

polvo granulado - componente de la capa externa	
(Ejemplo de Producción 47)	302,275 mg
sucralosa	9,6 mg
sabor	3,2 mg
estearato de magnesio	4,8 mg
total	600 mg

Aplicabilidad en la industria

□0052□

La preparación sólida de desintegración oral de la presente invención que comprende los gránulos finos que comprende un principio activo para uso farmacéutico, en particular, un principio activo para uso farmacéutico inestable al ácido, la liberación del principio activo desde el punto de vista farmacéutico en presencia de ácido, por ejemplo, en el estómago, puede mejorarse para lograr un perfil de elución deseado. Además, la variación de los perfiles de elución para las preparaciones o los lotes (variación de elución) también puede mejorarse. Dado que la preparación puede controlar la liberación del principio activo desde el punto de vista farmacéutico durante un tiempo prolongado, puede mantenerse una concentración terapéuticamente efectiva durante un tiempo prolongado, puede reducirse la frecuencia de administración, puede lograrse un tratamiento efectivo con una dosis pequeña, y puede lograrse un efecto tal como reducción de efectos colaterales causados por la elevación lenta de la concentración sanguínea y similares. Dado que la preparación muestra propiedad superior de desintegración o propiedad de disolución en la cavidad oral, se usa para el tratamiento o la profilaxis de varias enfermedades como una preparación tomada convenientemente por personas de edad y niños incluso sin agua. Además, dado que los gránulos finos que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico que tienen un tamaño que evitan textura polvorienta se mezclan, puede lograrse una preparación suave en la boca y cómoda durante el uso.

Esta solicitud se basa en las solicitudes Nos. 2008-061673 (presentada el 11 de marzo de 2008) y 2008-334920 (presentada el 26 de diciembre de 2008) presentada en Japón, los contenidos

304

Reivindicaciones

1. Una preparación sólida de desintegración oral caracterizado porque comprende los gránulos finos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico, que tiene una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100% - alrededor de 700%.

2. La preparación de la reivindicación 1, caracterizado porque además comprende un plastificador, en el cual el polímero es un polímero entérico.

3. La preparación de la reivindicación 1, caracterizado porque los gránulos finos se obtienen recubriendo los gránulos finos que comprende el principio activo desde el punto de vista farmacéutico con una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700%.

4. La preparación de la reivindicación 3, caracterizado porque los gránulos finos que comprende el principio activo desde el punto de vista farmacéutico son gránulos finos entéricos.

5. La preparación de la reivindicación 1, caracterizado porque el polímero es un polímero entérico.

6. La preparación de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, caracterizado porque el polímero se recubre en una cantidad de alrededor de 5 - alrededor de 80% en peso de los gránulos finos que comprende el principio activo desde el punto de vista farmacéutico.

7. La preparación de la reivindicación 1, caracterizado porque los gránulos finos tiene un tamaño de partículas promedio de alrededor de 500 μm o menor.

8. La preparación de la reivindicación 1, caracterizado porque la capa de recubrimiento se forma en la capa exterior de los gránulos finos.

9. La preparación de la reivindicación 1, caracterizado porque además comprende una capa de recubrimiento que comprende un alcohol azucarado soluble en agua en la capa exterior los gránulos finos.

10. La preparación de la reivindicación 2, caracterizado porque el contenido del plastificador es de alrededor de 1 - alrededor de 20% en peso del peso del contenido de sólido del polímero.

11. La preparación de la reivindicación 2, caracterizado porque el plastificador es citrato de trietilo.

12. La preparación de la reivindicación 4, caracterizado porque los gránulos finos entéricos que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico son gránulos finos de liberación controlada que depende del pH.

13. La preparación de la reivindicación 12, caracterizado porque los gránulos finos de liberación controlada que depende del pH se obtienen recubriendo gránulos centrales que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico con una película de liberación controlada.

14. La preparación de la reivindicación 13, caracterizado porque la película de liberación controlada comprende una sustancia polimérica que se disuelve a un pH no inferior a 6,0 y un pH no superior a 7,5.

15. La preparación de la reivindicación 13, caracterizado porque los gránulos centrales además comprenden una sal inorgánica alcalina.

16. La preparación de la reivindicación 13 o 14, caracterizado porque la película de liberación controlada se forma a través

de una capa de recubrimiento intermedia que se forma en los gránulos centrales.

17. La preparación de la reivindicación 14, caracterizado porque la sustancia polimérica comprende una mezcla de una o más clases seleccionadas del grupo que consiste en hipromelosa ftalato, acetato de celulosa ftalato, carboximetil etilcelulosa, metil metacrilato - metacrilato - como copolímero, metacrilato□etil acrilato - como copolímero, metacrilato□metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero, hidroxipropilmetil acetato de celulosa succinato, polivinil acetato ftalato y laca.

18. La preparación de la reivindicación 16, caracterizado porque la película de liberación controlada tiene un contenido de sustancia polimérica de alrededor de 30 - alrededor de 100% en peso de los gránulos finos.

19. La preparación de la reivindicación 16, caracterizado porque la película de liberación controlada tiene un contenido de sustancia polimérica de alrededor de 50 - alrededor de 100% en peso de los gránulos finos.

20. La preparación de la reivindicación 1, caracterizado porque el principio activo desde el punto de vista farmacéutico es inestable al ácido.

21. La preparación de la reivindicación 20, caracterizado porque el principio activo desde el punto de vista farmacéutico inestable al ácido es un inhibidor del bombeo de protones.

22. La preparación de la reivindicación 21, caracterizado porque el inhibidor del bombeo de protones es lansoprazol o una de sus formas ópticamente activas o una de sus sales.

23. Una preparación sólida de desintegración oral caracterizado porque comprende (1) los gránulos finos A mostrando una liberación controlada de un principio activo para uso

farmacéutico y (2) los gránulos finos B con una velocidad de liberación diferente de un principio activo para uso farmacéutico de la de los gránulos finos de (1), que tiene una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100% - alrededor de 700%.

24. La preparación de la reivindicación 23, caracterizado porque el principio activo desde el punto de vista farmacéutico de los gránulos finos A y el de los gránulos finos B son iguales.

25. La preparación de la reivindicación 23, caracterizado porque los gránulos finos B tienen un tamaño de partículas promedio de alrededor de 500 µm o menor.

26. La preparación de la reivindicación 23, caracterizado porque los gránulos finos B son gránulos finos entéricos que se disuelven a un pH no inferior a 5,0 y un pH no superior a 6,0.

27. La preparación de la reivindicación 23, caracterizado porque los gránulos finos B están recubiertos con una capa de recubrimiento que comprende un polímero entérico que se disuelve a un pH no inferior a 5,0 y un pH no superior a 6,0.

28. La preparación de la reivindicación 26, caracterizado porque los gránulos finos entéricos comprenden una o más clases de bases poliméricas entéricas acuosas seleccionadas de hipromelosa ftalato, acetato de celulosa ftalato, hidroxipropilmetil acetato de celulosa succinato, metacrilato - etil acrilato - como copolímero, metacrilato - metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero, carboximetil etilcelulosa y laca.

29. La preparación de la reivindicación 24, caracterizado porque los gránulos finos B son gránulos finos de liberación controlada que depende del pH obtenidos por recubrimiento de gránulos centrales que comprenden el principio activo desde el

punto de vista farmacéutico con una película de liberación controlada que comprende una sustancia polimérica que se disuelve a un pH no inferior a 6,0 y un pH no superior a 7,5, en la cual la película de liberación controlada se forma a través de una capa de recubrimiento intermedia que se forma en los gránulos centrales, y la película de liberación controlada tiene un contenido de sustancia polimérica de alrededor de 10 - alrededor de 70% en peso de los gránulos finos.

30. La preparación de la reivindicación 24, caracterizado porque los gránulos finos A y los gránulos finos B comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico a una relación en peso de 1:10 - 10:1.

31. La preparación de la reivindicación 23, caracterizado porque además comprende un aditivo.

32. La preparación de la reivindicación 31, caracterizado porque el aditivo comprende un alcohol azucarado soluble en agua.

33. La preparación de la reivindicación 31, caracterizado porque el aditivo comprende un desintegrante.

34. La preparación de la reivindicación 31, caracterizado porque los gránulos finos A está incluida en 10 - 50% en peso, los gránulos finos B está incluida en 10 - 30% en peso, y el aditivo está incluida en 20 - 80% en peso, cada uno con relación a la preparación entera.

35. La preparación de la reivindicación 1 o 23, caracterizado porque el peso total de la preparación es de alrededor de 1000 mg o menor.

36. La preparación de la reivindicación 1 o 23, caracterizado porque el tiempo de desintegración oral es de alrededor de 90 segundos o menos.

37. La preparación de la reivindicación 23, caracterizado porque es capaz de lograr un pH promedio en el estómago de no menos de 4 a 0,5 hr después de la administración oral y mantener dicho pH o pH superior durante 14 horas o más.

38. La preparación de la reivindicación 23, caracterizado porque el principio activo desde el punto de vista farmacéutico es R-lansoprazol o una de sus sales, que alcanza la concentración de fármaco máxima en sangre en alrededor de 5 hr y mantiene la concentración de fármaco máxima en sangre de no menos de 100 ng/mL durante alrededor de 4 hr o más, cuando 30 mg del principio activo desde el punto de vista farmacéutico se administra por vía oral.

39. Un método de suprimir la ruptura de gránulos finos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico, caracterizado porque están comprendidos en un comprimido de desintegración oral obtenidos formando comprimidos con los gránulos finos y un aditivo, cuyo método comprende, durante la producción del comprimido, recubrir los gránulos finos con una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700%.

Resumen

La presente invención provee una preparación sólida de desintegración oral tales como un comprimido producido formando comprimidos de gránulos finos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico y un aditivo, y similares, y la preparación sólida de desintegración oral que contiene gránulos finos recubiertos con una capa de recubrimiento que contiene un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700%. Con la preparación, la ruptura de los gránulos finos durante la formación del comprimido puede suprimirse en la producción de una preparación sólida de desintegración oral que contiene los gránulos finos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2009/054983

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/20 A61K9/50 A61K31/4439
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2008/081891 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; KURASAWA TAKASHI [JP]; WATANABE YASUKO [JP]) 10 July 2008 (2008-07-10)	1-39
L	paragraph [0016] - paragraph [0019] paragraph [0029] paragraph [0095] - paragraph [0102] paragraph [0115] - paragraph [0128] claims -& EP 2 098 250 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 9 September 2009 (2009-09-09)	1-39
X	EP 1 813 275 A1 (TEVA PHARMA [IL]) 1 August 2007 (2007-08-01) paragraph [0026] - paragraph [0052] claims	1-39

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 April 2010	20/04/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Muller, Sophie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2009/054983

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/053660 A1 (BECKERT THOMAS [DE] ET AL) 10 March 2005 (2005-03-10) paragraph [0018] - paragraph [0050] paragraph [0053] paragraph [0125] - paragraph [0132]; examples claims	1-39
X	BECKERT T E ET AL: "COMPRESSION OF ENTERIC-COATED PELLETS TO DISINTEGRATING TABLETS" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL, vol. 143, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 13-23, XP000653168 ISSN: 0378-5173 page 15 - page 21	1-39
X	US 2005/287211 A1 (YOSHIDA TAKAYUKI [JP] ET AL) 29 December 2005 (2005-12-29) paragraph [0001] page 13, column 2, line 29 page 17; example 1 page 25; example 22 claims	1-22,39

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/JP2009/054983

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008081891 A1	10-07-2008	EP 2098250 A1	09-09-2009
EP 2098250 A1	09-09-2009	WO 2008081891 A1	10-07-2008
EP 1813275 A1	01-08-2007	NONE	
US 2005053660 A1	10-03-2005	NONE	
US 2005287211 A1	29-12-2005	NONE	

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: **A61K 009/020**
22) Fecha de solicitud:	(71)Solicitante(s) **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
(30) Prioridad (31) ***Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País*** **2008-061673** **11/03/2008** **JP** **2008-334920** **26/12/2008** **JP**	(72) Inventor(es) **TAKASHI KURASAWA Y OTROS**
	(74) Apoderado: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 11/10/2010 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 10/03/2009 No. de solicitud PCT/JP2009/054983	(87) Publicación internacional Fecha: 17/09/2009 N° publicación: ***WO 2009/113703***

(54) Titulo: **PREPARACIÓN SÓLIDA DE DESINTEGRACIÓN ORAL**

Reivindicación(es):

1. Una preparación sólida de desintegración oral caracterizado porque comprende los gránulos finos que muestran una liberación controlada de un principio activo para uso farmacéutico, que tiene una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100% - alrededor de 700%.

2. La preparación de la reivindicación 1, caracterizado porque además comprende un plastificador, en el cual el polímero es un polímero entérico.

3. La preparación de la reivindicación 1, caracterizado porque los gránulos finos se obtienen recubriendo los gránulos finos que comprende el principio activo desde el punto de vista farmacéutico con una capa de recubrimiento que comprende un polímero que produce una película de recubrimiento que tiene una elongación en la ruptura de alrededor de 100 - alrededor de 700%.

4. La preparación de la reivindicación 3, caracterizado porque los gránulos finos que comprende el principio activo desde el punto de vista farmacéutico son gránulos finos entéricos.

5. La preparación de la reivindicación 1, caracterizado porque el polímero es un polímero entérico.

6. La preparación de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, caracterizado porque el polímero se recubre en una cantidad de alrededor de 5 - alrededor de 80% en peso de los gránulos finos que comprende el principio activo desde el punto de vista farmacéutico.

7. La preparación de la reivindicación 1, caracterizado porque los gránulos finos tiene un tamaño de partículas promedio de alrededor de 500 μm o menor.

8. La preparación de la reivindicación 1, caracterizado porque la capa de recubrimiento se forma en la capa exterior de los gránulos finos.

9. La preparación de la reivindicación 1, caracterizado porque además comprende una capa de recubrimiento que comprende un alcohol azucarado soluble en agua en la capa exterior los gránulos finos.

10. La preparación de la reivindicación 2, caracterizado porque el contenido del plastificador es de alrededor de 1 - alrededor de 20% en peso del peso del contenido de sólido del polímero.

11. La preparación de la reivindicación 2, caracterizado porque el plastificador es citrato de trietilo.

12. La preparación de la reivindicación 4, caracterizado porque los gránulos finos entéricos que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico son gránulos finos de liberación controlada que depende del pH.

13. La preparación de la reivindicación 12, caracterizado porque los gránulos finos de liberación controlada que depende del pH se obtienen recubriendo gránulos centrales que comprenden el principio activo desde el punto de vista farmacéutico con una película de liberación controlada.

14. La preparación de la reivindicación 13, caracterizado porque la película de liberación controlada comprende una sustancia polimérica que se disuelve a un pH no inferior a 6,0 y un pH no superior a 7,5.

15. La preparación de la reivindicación 13, caracterizado porque los gránulos centrales además comprenden una sal inorgánica alcalina.

16. La preparación de la reivindicación 13 o 14, caracterizado porque la película de liberación controlada se forma a través de una capa de recubrimiento intermedia que se forma en los gránulos centrales.

17. La preparación de la reivindicación 14, caracterizado porque la sustancia polimérica comprende una mezcla de una o más clases seleccionadas del grupo que consiste en hipromelosa ftalato, acetato de celulosa ftalato, carboximetil etilcelulosa, metil metacrilato - metacrilato - como copolímero, metacrilato etil acrilato - como copolímero, metacrilato metil acrilato - metil metacrilato - como copolímero, hidroxipropilmetil acetato de celulosa succinato, polivinil acetato ftalato y laca.

315

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 83,193
FECHA : OCTUBRE 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-125889- -00000-0000
Fecha: 2010-10-11 12:24:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 317

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132666995	04/10/2010	49,088,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL : $	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

COLO: 14656-841-065-9

316

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 78,511
FECHA : SEPTIEMBRE 20 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-125889- -00000-0000
Fecha: 2010-10-11 12:24:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 317

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	156798832	20/09/2010	42,239,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	464,000.00
		TOTAL : $	464,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

COLO: 14656 - 841 - 065 - 9.

317

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-125889- -00000-0000

Fecha: 2010-10-11 12:24:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 317

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 83,165
FECHA : OCTUBRE 5 DE 2010

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132666995	04/10/2010	49,088,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	*** TASA ANUAL AÑOS 4 a 9 PARA MANTEN	292,000.00

****

TOTAL : $ 292,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

COLO: 14656- 841- 065-9

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-125889- -00000-0000
Fecha: 2010-10-11 12:24:52 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 317

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	10 125889
	Solicitud internacional	PCT/JP2009/054983
	Fecha inicio fase nacional	11/10/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14094

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo titulo que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el titulo relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 OCT. 2010.
adpa11