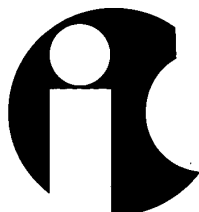




No. 13-158481- -00000-0000

Fecha: 2013-07-03 11:46:25
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 6/96

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
TABLETA ORALMENTE DESINTEGRADORA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITEDDOMICILIO _____
OSAKA, JAPON74. APODERADO _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-156481- -00000-0000 Fecha: 2013-07-03 11:46:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 96
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/JP2011/077978	Fecha 2011/12/02
Publicación Internacional No.		WO 2012/074110	Fecha 2012/06/07
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
TABLETA ORALMENTE DESINTEGRADORA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 009/024, A61K 009/026, A61K 031/4439, A61K 031/616, A61K 047/004			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Osaka	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Japón	Japón
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. MIMA		Yasushi	Japonés
2. KAWANO		Tetsuya	Japonés
3. ISHII		Yumiko	Japonés
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Japón		Osaka	c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 17-85, Jushonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-0024, Japón
2. Japón		Osaka	c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 17-85, Jushonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-0024, Japón
3. Japón		Osaka	c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 17-85, Jushonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-0024, Japón
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			

9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN JAPON		CÓDIGO PAÍS JP	(31) NÚMERO 2010-270276
(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2010/12/03			
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. <u>13-0064855</u> No. <u>13-0064856</u>	Fecha: <u>2013/07/02</u> Fecha: <u>2013/07/02</u>
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <u><i>Luz Clemencia De Páez</i></u> <u>TP 123555 OSJ</u>	
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional 23.555	

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>71</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>21</u> 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED 10. ☒ Documento que legalmente prueba la cesión de los inventores al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 11 reivindicaciones adicionales a 10 por \$330.000.

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012 年 6 月 7 日(07.06.2012)



(10) 国際公開番号

WO 2012/074110 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/616 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01) A61K 47/44 (2006.01)
A61K 9/26 (2006.01) A61P 1/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/077978
- (22) 国際出願日: 2011 年 12 月 2 日(02.12.2011)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2010-270276 2010 年 12 月 3 日(03.12.2010) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田
薬品工業株式会社(TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大
阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 美馬 康史
(MIMA, Yasushi) [JP/JP]; 〒5320024 大阪府大阪市
淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品
工業株式会社内 Osaka (JP). 河野 哲也
(KAWANO, Tetsuya) [JP/JP]; 〒5320024 大阪府大阪
市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬
品工業株式会社内 Osaka (JP). 水野 友美子
(MIZUNO, Yumiko) [JP/JP]; 〒5320024 大阪府大阪

- 市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬
品工業株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒
5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番
1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST,
SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,
MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシ
ア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨー
ロッパ (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))



WO 2012/074110 A1

(54) Title: ORALLY DISINTEGRATING TABLET

(54) 発明の名称: 口腔内崩壊錠

(57) Abstract: The present invention relates to an orally disintegrating tablet of a multilayer structure, which has (1) a layer that contains enteric coated microgranules containing a proton pump inhibitor, and (2) a layer that contains acetylsalicylic acid. The orally disintegrating tablet is characterized in that: the active ingredients thereof (the proton pump inhibitor and aspirin) have high stability; and pharmacological effects of the active ingredients are exhibited stably and quickly after administration.

(57) 要約: 本発明は、(1) プロトンポンプ阻害薬を含有する腸溶性細粒含有層および(2) アセチルサ
リチル酸含有層を有する積層の口腔内崩壊錠に関し、当該口腔内崩壊錠は活性成分(プロトンポンプ阻害
薬、アスピリン)の安定性が高く、投与後に活性成分の薬理効果が安定にかつ速やかに発現することを特
徴とする。

TABLETA ORALMENTE DESINTEGRADORA

Campo técnico

La presente invención se refiere a una tableta oralmente
5 desintegradora que comprende un inhibidor de bomba de protones (de
aquí en adelante referido algunas veces como PPI) y ácido
acetilsalicílico (de aquí en adelante algunas veces referido como
aspirina). De manera más particular, la presente invención se refiere a
10 una tableta oralmente desintegradora superior en la estabilidad del
ingrediente activo, el cual expresa un efecto farmacológico de manera
estable y rápida después de la administración.

Antecedentes de la invención

La aspirina de baja dosis administrada con el propósito de
15 suprimir la formación de trombos y émbolos (terapia antiplaquetas) en
las enfermedades de los vasos sanguíneos cerebrales y región de
órganos circulatorios algunas veces causa úlcera gástrica o úlcera
duodenal. Debido a que la discontinuación de administración de
aspirina puede provocar la formación de trombos o émbolos, se
20 considera importante continuar la administración de aspirina de baja
dosis al tiempo que se suprime el inicio de úlcera. La aspirina también
es conocida como un medicamento antiinflamatorio no esterooidal
(NSAIDs) y principalmente usada para el tratamiento de dolor, fiebre e
inflamación. Sin embargo, los NSAIDs pueden provocar úlcera gástrica
25 o úlcera duodenal. En particular, en el tratamiento de artritis

reumatoide, osteoartritis y similares, debido a que QOL disminuye notablemente, la discontinuación de administración de NSAIDs es algunas veces difícil. Por lo tanto, se considera importante continuar la administración de NSAIDs mientras que se suprime el inicio de úlcera.

5 Por otra parte, los PPIs de compuestos de bencimidazol, tales como lansoprazol, omeprazol y similares son ampliamente usados como agentes terapéuticos para úlcera péptica y similares, debido a que tienen una fuerte acción inhibidora de secreción de ácido gástrico, una acción protectora de mucosa gástrica y similares. En particular, una
10 preparación de lansoprazol ha sido aprobada por mostrar la eficacia de "supresión del inicio de úlcera gástrica o úlcera duodenal en la administración de aspirina de baja dosis" y "supresión del inicio de úlcera gástrica o úlcera duodenal en la administración de medicamento antiinflamatorio no esterooidal" también en Japón en años recientes, y el
15 efecto clínico de la supresión en el inicio de úlcera gástrica o úlcera duodenal provocado por medicación con aspirina ha sido verificado.

 El documento de patente 1 describe una composición farmacéutica conteniendo (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor de bomba de protones inestable a ácido; (b) una cantidad
20 suficiente de al menos un agente amortiguador para incrementar el pH del fluido gástrico a un pH que previene la descomposición de ácido de al menos algunos inhibidores de bomba de protones en el fluido gástrico; y (c) una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un medicamento antiinflamatorio no esterooidal.

25 El documento de patente 2 describe una forma de dosificación oral

conteniendo un inhibidor de bomba de protones sensible a ácido junto con al menos una clase de medicamento antiinflamatorio no esterooidal (NSAID) y, cuando se desea, un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 El documento de patente 3 describe una composición de medicamento en una forma de dosificación de unidad adecuada para administración oral a pacientes, (a) un supresor de ácido presente en una cantidad efectiva para incrementar el pH gástrico de los pacientes antes mencionados a al menos 3.5 después de la administración de una
10 clase o una pluralidad de la forma de dosificación de unidad antes mencionada, y (b) un medicamento antiinflamatorio no esterooidal en una cantidad efectiva para disminuir o remover el dolor o inflamación en los pacientes antes mencionados después de la administración de una clase o una pluralidad de la forma de dosificación de unidad antes
15 mencionada, en donde la forma de dosificación de unidad antes mencionada libera cooperativamente el NSAID antes mencionado después del supresor de ácido antes mencionado.

Adicionalmente, aunque el PPI, tal como lansoprazol y similares o aspirina ya está comercialmente disponible cada uno como agente
20 simple, una tableta oralmente desintegradora conteniendo tanto el PPI como ácido acetilsalicílico (medicamento de combinación de tableta en capas) no es conocido.

Lista de documentos

25 Documentos de patente

Documento de patente 1: WO2005/076987

Documento de patente 2: WO97/25064

Documento de patente 3: WO2002/098352

5 **Breve descripción de la invención**

Problemas a ser resueltos por la invención

La provisión de una preparación conteniendo tanto PPI como ácido acetilsalicílico como ingredientes activos (medicamento de combinación) tiene utilidad clínica extremadamente alta. Sin embargo, hacer práctico una preparación conteniendo ingredientes activos plurales no es fácil comparado con una preparación conteniendo un ingrediente activo simple. Por ejemplo, debido a que la velocidad de disolución del ingrediente activo a partir de una preparación puede afectar el perfil de eficacia de medicamento en el curso del tiempo después de la administración, es necesario para hacer práctica la preparación, controlar la composición de la preparación de manera que la velocidad de disolución del ingrediente activo pueda ser optimizada. En el caso de un medicamento de combinación, sin embargo, la velocidad de disolución de cada ingrediente activo necesita ser optimizada, lo cual es altamente difícil desde el aspecto de tecnología farmacéutica. También es necesario suprimir la influencia adversa (degradación de la preservación o estabilidad química tal como descomposición en el curso del tiempo de los ingredientes activos, actividad disminuida de los ingredientes activos y similares, degradación de la estabilidad de disolución tal como cambios en el curso del tiempo en el patrón de

disolución de ingrediente activo y similares), provocada por una interacción de ingredientes activos plurales contenidos en el medicamento de combinación.

Más aún, con la población de edad y cambios en las condiciones de vida, se desea desarrollar una tableta oralmente desintegradora capaz de ser administrada fácilmente, manteniendo la conveniencia de manejo, la cual es una característica de una tableta, y ser administrada a demanda fácilmente, en cualquier momento y en cualquier lugar, sin agua.

Los presentes inventores han conducido estudios intensivos y han encontrado que una tableta oralmente desintegradora de múltiples capas teniendo (1) una capa conteniendo gránulos finos entéricos comprendiendo un inhibidor de bomba de protones, y (2) una capa conteniendo ácido acetilsalicílico, muestra alta estabilidad de los ingredientes activos y permite una expresión estable y rápida de un efecto farmacológico del ingrediente activo después de la administración, lo cual resultó en la terminación de la presente invención.

Medios para resolver los problemas

De acuerdo con esto, la presente invención proporciona

[1] una tableta oralmente desintegradora de múltiples capas que comprende (1) una capa conteniendo gránulos finos entéricos comprendiendo un inhibidor de bomba de protones y (2) una capa conteniendo ácido acetilsalicílico,

[2] la tableta oralmente desintegradora de [1] antes mencionado, en donde la capa conteniendo gránulos finos entéricos comprende un antiácido en una parte diferente de los gránulos finos entéricos;

[3] la tableta oralmente desintegradora de [2] antes mencionado,
5 en donde el antiácido es al menos una clase de componente seleccionado del grupo que consiste de óxido de metal, hidróxido de metal, carbonato de metal alcalino-térreo y glicinato de aluminio,

[4] la tableta oralmente desintegradora de [3] antes mencionado, en donde el óxido de metal es al menos una clase seleccionada del
10 grupo que consiste de óxido de magnesio, silicato de magnesio, gel de hidróxido de aluminio deshidratado y aluminometasilicato de magnesio,

[5] la tableta oralmente desintegradora de [3] antes mencionado, en donde el hidróxido de metal es al menos una clase seleccionada del grupo que consiste de hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio,
15 hidrotalcita sintética, coprecipitado de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, coprecipitado de hidróxido de aluminio, carbonato de magnesio y carbonato de calcio y coprecipitado de hidróxido de aluminio y carbonato ácido de sodio,

[6] la tableta oralmente desintegradora de [3] antes mencionado,
20 en donde el carbonato de metal alcalino-térreo es carbonato de calcio o carbonato de magnesio,

[7] la tableta oralmente desintegradora de [2] antes mencionado, en donde el antiácido es una mezcla de carbonato de magnesio y glicinato de aluminio,

25 [8] la tableta oralmente desintegradora de [2] antes mencionado,

en donde el contenido del antiácido es aproximadamente 10 mg – aproximadamente 100 mg,

[9] la tableta oralmente desintegradora del [1] antes mencionado, en donde el inhibidor de bomba de protones es lansoprazol, omeprazol, 5 rabeprazol, pantoprazol o una forma ópticamente activa de los mismos o una sal de los mismos,

[10] la tableta oralmente desintegradora de [1] antes mencionado, en donde el contenido del ácido acetilsalicílico es aproximadamente 70 mg – aproximadamente 120 mg por tableta,

10 [11] la tableta oralmente desintegradora de [1] antes mencionado, en donde la capa conteniendo ácido acetilsalicílico comprende carboximetilcelulosa,

[12] la tableta oralmente desintegradora de [1] antes mencionado, en donde la capa conteniendo gránulos finos entéricos comprendiendo el 15 inhibidor de bomba de protones, comprende al menos una clase de un desintegrador seleccionado de crospovidona y aluminometásilicato de magnesio en una parte diferente de los gránulos finos entéricos,

[13] la tableta oralmente desintegradora de [1] antes mencionado, en donde la capa conteniendo ácido acetilsalicílico comprende un 20 lubricante,

[14] la tableta oralmente desintegradora de [13] antes mencionado, en donde el lubricante es aceite hidrogenado,

[15] la tableta oralmente desintegradora de [1] antes mencionado, la cual es una tableta de bi-capa,

25 [16] la tableta oralmente desintegradora de [1] antes mencionado,

comprendiendo una capa intermedia entre (1) la capa conteniendo gránulos finos entéricos comprendiendo un inhibidor de bomba de protones y (2) la capa conteniendo ácido acetilsalicílico,

[17] la tableta oralmente desintegradora de [1] antes mencionado,
5 en donde el ácido acetilsalicílico no es de recubrimiento entérico,

[18] la tableta oralmente desintegradora de [1] antes mencionado,
en donde el peso de tableta es aproximadamente 300 mg –
aproximadamente 800 mg, y la proporción en peso de (1) la capa
conteniendo gránulos finos entéricos comprendiendo un inhibidor de
10 bomba de protones, y (2) la capa conteniendo ácido acetilsalicílico es
aproximadamente 10:1 – aproximadamente 1:10,

[19] la tableta oralmente desintegradora de [1] antes mencionado,
teniendo una superficie curva sobre una superficie de tableta,

[20] la tableta oralmente desintegradora de [1] antes mencionado,
15 teniendo un tiempo de desintegración oral dentro de aproximadamente
60 segundos, y

[21] la tableta oralmente desintegradora de [1] antes mencionado,
teniendo una dureza de tableta de aproximadamente 20 –
aproximadamente 100 N.

20

Efecto de la invención

Debido a que la tableta oralmente desintegradora de la presente
invención contiene PPI teniendo una acción inhibidora de secreción de
ácido fuerte y ácido acetilsalicílico útil como un agente para la profilaxis
25 o tratamiento de enfermedades en la región de órganos circulatorios o

13
vasos sanguíneos cerebrales, por ejemplo, angina pectoris (angina pectoris estable crónica, angina pectoris inestable), un inhibidor de formación de trombo o émbolo en infarto miocardiaco; un agente para la profilaxis o tratamiento de desórdenes cerebrovasculares isquémicos
5 (ataque isquémico cerebral transiente (TIA), infarto cerebral); un inhibidor de formación de trombo o émbolo después de la operación de injerto de derivación de arteria coronaria (CABG) o angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA); o un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedad de Kawasaki (incluyendo secuelas
10 cardiovasculares debido a enfermedad de Kawasaki), la tableta oralmente desintegradora de la presente invención puede ser administrada para el propósito de tratar o suprimir el inicio de úlcera gástrica o úlcera duodenal al tiempo que continua la administración de aspirina.

15 Además, debido a que el ácido acetilsalicílico puede ser usado principalmente para el tratamiento de dolor, fiebre e inflamación como una clase de un medicamento antiinflamatorio no esterooidal (NSAIDs), la tableta oralmente desintegradora de la presente invención también puede ser administrada para el propósito de tratar o suprimir el inicio de
20 úlcera gástrica o úlcera duodenal al tiempo que continua la administración de NSAIDs.

La tableta oralmente desintegradora de la presente invención muestra alta estabilidad del ingrediente activo, y expresa el efecto farmacológico del ingrediente activo de manera estable y rápida después
25 de la administración.

La tableta oralmente desintegradora de la presente invención puede ser administrada fácilmente mientras que se mantiene la conveniencia de manejo, y puede ser administrada sobre demanda fácilmente, en cualquier momento y en cualquier lugar, sin agua.

5

Descripción detallada de la invención

La presente invención es explicada en detalle en lo siguiente.

La preparación sólida de la presente invención comprende (1) una capa conteniendo gránulos finos entéricos comprendiendo un inhibidor de bomba de protones, y (2) una capa conteniendo ácido acetilsalicílico en combinación, y es particularmente una tableta oralmente desintegradora de múltiples capas.

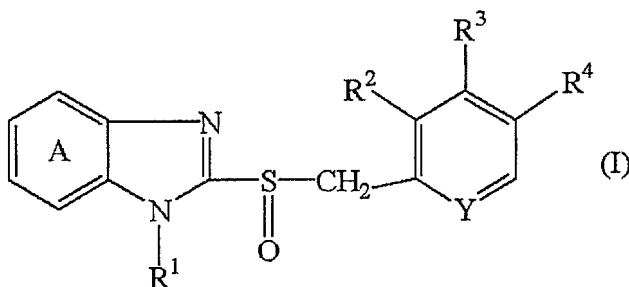
(1) "capa conteniendo gránulos finos entéricos comprendiendo PPI"

15 (1)-1: PPI

Ejemplos del PPI son de preferencia compuestos representados por la siguiente fórmula (I) [de aquí en adelante algunas veces referido simplemente como compuesto (I)].

Como compuesto (I), un compuesto representado por la fórmula

20 (I):



25

en donde

el anillo A es un anillo de benceno teniendo opcionalmente sustituyente(s),

R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo aralquilo teniendo
5 opcionalmente sustituyente(s), un grupo acilo o un grupo aciloxi,

R², R³ y R⁴ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo teniendo opcionalmente sustituyente(s), un grupo alcoxi teniendo opcionalmente sustituyente(s) o un grupo amino teniendo opcionalmente sustituyente(s), y

10 Y es un átomo de nitrógeno o CH,

o una forma ópticamente activa del mismo o una sal del mismo puede ser mencionada.

En el compuesto antes mencionado (I), ejemplos del "sustituyente" del "anillo de benceno teniendo opcionalmente
15 sustituyente(s)" para el anillo A incluyen un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitrógeno, un grupo alquilo teniendo opcionalmente sustituyente(s), un grupo hidroxil, un grupo alcoxi teniendo opcionalmente sustituyente(s), un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo carboxi, un grupo acilo, un grupo aciloxi, un grupo
20 heterocíclico de 5 a 10 miembros y similares. El anillo benceno tiene opcionalmente 1 a 3 de estos sustituyentes. Cuando el número de los sustituyentes no es menor que 2, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes. De estos sustituyentes, un átomo de halógeno, un grupo alquilo teniendo opcionalmente sustituyente(s), un
25 grupo alcoxi teniendo opcionalmente sustituyente(s) y similares son

preferibles.

Ejemplos del átomo de halógeno incluyen átomo de flúor, cloro, bromo y similares. De éstos, es preferible el átomo de flúor.

Ejemplos del "grupo alquilo" del grupo alquilo teniendo
5 opcionalmente "sustituyente(s)" incluyen un grupo alquilo de C_{1-7} (por
ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-
butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, etc.). Ejemplos del
"sustituyente" del "grupo alquilo teniendo opcionalmente
sustituyente(s)" incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un
10 grupo alcoxi de C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, etc.,
etc.), un grupo C_{1-6} alcoxi -carbonilo (por ejemplo, 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, sustituyentes respectivos
15 pueden ser iguales o diferentes.

Ejemplos del "grupo alcoxi" del "grupo alcoxi teniendo
opcionalmente sustituyente(s)" incluyen un grupo alcoxi de C_{1-6} (por
ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi,
etc.) y similares. Ejemplos del "sustituyente" del "grupo alcoxi teniendo
20 opcionalmente sustituyente(s)" incluyen aquéllos similares al
"sustituyente" del "grupo alquilo teniendo opcionalmente
sustituyente(s)" antes mencionado. El número de los sustituyentes es
el mismo que en el "grupo alquilo teniendo opcionalmente
sustituyente(s)" antes mencionado.

25 Ejemplos del "grupo arilo" incluyen un grupo arilo de C_{6-14} (por

ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo, 2-antrilo, etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo ariloxi" incluyen un grupo ariloxi de C_{6-14} (por ejemplo, feniloxi, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi, etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo acilo" incluyen formilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo y similares.

Ejemplos del "grupo alquilcarbonilo" incluyen un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo (por ejemplo, un acetilo, propionilo, etc.) y similares.

Ejemplos del grupo "alcoxycarbonilo" incluyen un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo alquilcarbamoilo" incluyen un grupo $N-C_{1-6}$ alquilo-carbamoilo (por ejemplo, grupo metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc.), un grupo $N,N-di-C_{1-6}$ alquil-carbamoilo (por ejemplo, N,N -dimetilcarbamoilo, N,N -dietilcarbamoilo, etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo alquilsulfinilo" incluyen un grupo C_{1-7} alquilsulfinilo (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, isopropilsulfinilo, etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo alquilsulfonilo" incluyen un grupo C_{1-7} alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo aciloxi" incluyen alquilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, carbamoiloxi, alquilcarbamoiloxi, alquilsulfiniloxi, alquilsulfoniloxi y similares.

Ejemplos del "grupo alquilcarboniloxi" incluyen un grupo C_{1-6} alquil-

carboniloxi (por ejemplo, acetiloxi, propioniloxi, etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo alcoxycarboniloxi" incluyen un grupo C_{1-6} alquil-carboniloxi (por ejemplo, acetiloxi, propioniloxi, etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo alcoxycarboniloxi" incluyen un grupo C_{1-6}
5 alcoxi-carboniloxi (por ejemplo, metoxycarboniloxi, etoxycarboniloxi, propoxycarboniloxi, butoxycarboniloxi, etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo alquilcarbamoiloxi" incluyen un grupo C_{1-6} alquil-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc.) y similares.

10 Ejemplos del "grupo alquilsulfiniloxi" incluyen un grupo C_{1-7} alquilsulfiniloxi (por ejemplo, metilsulfiniloxi, etilsulfiniloxi, propilsulfiniloxi, isopropilsulfiniloxi, etc.), y similares.

Ejemplos del "grupo alquilsulfoniloxi" incluyen un grupo C_{1-7} alquilsulfoniloxi (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi,
15 propilsulfoniloxi, isopropilsulfoniloxi, etc.) y similares.

Ejemplos del "grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros" incluyen un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros (de preferencia 5 o 6 miembros) conteniendo, además de los átomos de carbono, uno o más (por ejemplo, 1 a 3) heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno,
20 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 éstos, un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros, tal
25 como un grupo 1-, 2- o 3-pirrolilo es preferible.

El anillo A es de preferencia un anillo de benceno teniendo opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo C_{1-4} alquilo opcionalmente halogenado, un grupo C_{1-4} alcoxi opcionalmente halogenado y grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros.

Ejemplos del "grupo araquilo" del "grupo aralquilo teniendo opcionalmente sustituyente(s)" para R^1 incluyen un grupo C_{7-16} aralquilo (por ejemplo, un grupo C_{6-10} aril- C_{1-6} alquilo, tal como bencilo, fenetilo, etc.) y similares. Ejemplos del "sustituyente" del "grupo aralquilo teniendo opcionalmente sustituyente(s)" incluyen aquéllos similares al "sustituyente" del "grupo alquilo teniendo opcionalmente sustituyente(s) antes mencionado". El número de los sustituyentes es 1 a 4. Cuando el número de los sustituyentes no es menor que 2, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

Ejemplos del "grupo acilo" para R^1 incluyen aquéllos similares para el "grupo acilo" ejemplificados como el sustituyente del anillo antes mencionado A.

Ejemplos del "grupo aciloxi" para R^1 incluyen aquéllos similares al "grupo aciloxi" ejemplificado como el sustituyente del anillo A antes mencionado.

R^1 es de preferencia un átomo de hidrógeno.

Ejemplos del "grupo alquilo teniendo opcionalmente sustituyente(s)" para R^2 , R^3 o R^4 incluyen aquéllos similares al "grupo alquilo teniendo opcionalmente sustituyente(s)" ejemplificados como el sustituyente del anillo A antes mencionado.

Ejemplos del "grupo alcoxi teniendo opcionalmente sustituyente(s)" para R^2 , R^3 o R^4 incluyen aquellos similares al "grupo alcoxi teniendo opcionalmente sustituyente(s)" ejemplificado como el sustituyente del anillo A antes mencionado.

5 Ejemplos del "grupo amino teniendo opcionalmente sustituyente(s)" para R^2 , R^3 o R^4 incluyen un grupo amino, un grupo mono- C_{1-6} alquilamino (por ejemplo, metilamino, etilamino, etc.), un grupo mono- C_{6-14} arilamino (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino, etc.), un grupo di- C_{1-6} -alquilamino (por ejemplo, 10 dimetilamino, dietilamino, etc.), un grupo di- C_{6-14} arilamino (por ejemplo, difenilamino, etc.) y similares.

R^2 es de preferencia un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alcoxi o un grupo di- C_{1-6} alquilamino. R^2 es más preferiblemente un grupo C_{1-3} alquilo o un grupo C_{1-3} alcoxi.

15 R^3 es de preferencia un átomo de hidrógeno, un grupo C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alcoxi o un grupo C_{1-6} alcoxi opcionalmente halogenado. R^3 es más preferiblemente un grupo C_{1-3} alcoxi, el cual es halogenado u opcionalmente substituido por un grupo C_{1-3} alcoxi.

20 R^4 es de preferencia un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo. R^4 es más preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-3} alquilo (es particularmente de preferencia un átomo de hidrógeno).

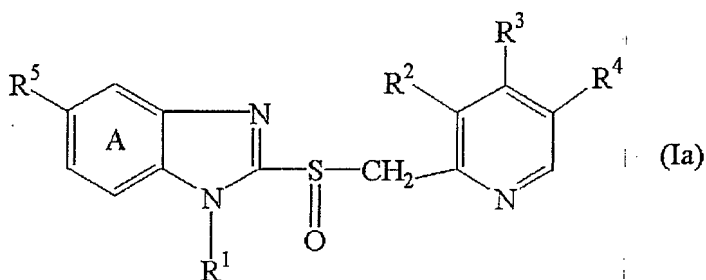
Y es de preferencia un átomo de nitrógeno.

Un compuesto preferible de la fórmula (I) es un compuesto en donde el anillo A es un anillo benceno teniendo opcionalmente 25 sustituyente(s) seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo C_{1-4}

alquilo opcionalmente halogenado, un grupo C_{1-4} alcoxi opcionalmente halogenado y un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros, R^1 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alcoxi o un grupo di- C_{1-6} alquilamino, R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alcoxi o un grupo C_{1-6} alcoxi opcionalmente halogenado, R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo, y Y es un átomo de nitrógeno.

De los compuestos (I), un compuesto representado por la fórmula (Ia):

10



15 en donde R^1 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un grupo C_{1-3} alquilo o un grupo C_{1-3} alcoxi, R^3 es un grupo C_{1-3} alcoxi halogenado o un grupo C_{1-3} alcoxi opcionalmente substituido por un grupo C_{1-3} alcoxi, R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-3} alquilo, R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo C_{1-3} alcoxi opcionalmente halogenado o un grupo
20 pirrolilo (por ejemplo, grupo 1-, 2- o 3-pirrolilo).

En la fórmula (Ia), un compuesto en donde R^1 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un grupo C_{1-3} alquilo, R^3 es un grupo C_{1-3} alcoxi opcionalmente halogenado, R^4 es un átomo de hidrógeno, R^5 es un átomo de hidrógeno, o un grupo C_{1-3} alcoxi opcionalmente halogenado
25 es particularmente preferible.

Ejemplos específicos de compuesto (I) incluyen los siguientes compuestos.

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-
5 1H-bencimidazol (omeprazol), 2-[[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metil-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (rabeprazol) sal de sodio, 5-difluorometoxi-2-[[[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (pantoprazol) y similares.

De estos compuestos, es preferible 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (lansoprazol).
10

El compuesto (I) puede ser un racemato o una forma ópticamente activa, tal como forma R y forma S. Por ejemplo, el compuesto (I) puede ser una forma ópticamente activa, tal como (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, y la forma
15 ópticamente activa es preferible.

La sal de compuesto (I) o una forma ópticamente activa del mismo es de preferencia una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal de compuesto (I) o una forma ópticamente activa del mismo con una base inorgánica, una sal con una base orgánica, una sal con un
20 aminoácido básico y similares.

Ejemplos preferibles de la sal con base inorgánica incluyen sales de metales alcalinos, tales como sal de sodio, sal de potasio, y similares; sales de metales alcalino-térreos, tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sal de amonio y similares.

25 Ejemplos preferibles de la sal con base orgánica incluyen sales

con alquilaminas (trimetilamina, trietilamina, etc.), aminas heterocíclicas (piridina, picolina, etc.), alcanolaminas (etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etc.), dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares.

5 Ejemplos preferibles de la sal con aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares.

De estas sales, las sales de metales alcalinos o sales de metales alcalino-térreos son preferibles. La sal de sodio es particularmente preferible.

10 El compuesto (I) puede ser producido de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en JP-A-S61-50978, US-B-4,628,098, JP-A-H10-195068, WO98/21201 o similares, o un método análogo para el mismo.

Una forma ópticamente activa de compuesto (I) puede ser
15 obtenida de acuerdo con un método, tal como resolución óptica (recristalización fraccionada, método de columna quiral, método de diasterómero, método usando microorganismo o enzima, y similares), oxidación asimétrica y similares. Por ejemplo, la forma R de lansoprazol también puede ser producida mediante el método descrito en
20 WO00/78745, WO01/83473, WO01/87874 y WO02/44167.

PPI usado en la presente invención es seleccionado de preferencia a partir de compuestos de bencimidazol teniendo una actividad antiúlceras, tales como lansoprazol, omeprazol, rabeprazol y pantoprazol, formas ópticamente activas de los mismos y sales
25 farmacéuticamente aceptables de los mismos.

(1)-2: "Gránulos finos entéricos conteniendo PPI"

Los "gránulos finos entéricos conteniendo PPI" significan gránulos finos teniendo un tamaño de partícula promedio de no más de aproximadamente 400 μm , en donde una composición conteniendo PPI es recubierta con una capa de recubrimiento entérico.

El "recubrimiento" es usado para significar no solo recubrir la superficie completa del sujeto (por ejemplo, núcleo) a ser recubierto, sino también parcialmente recubrir, siendo adsorbido o siendo absorbido. A menos que se especifique de otra manera, el "tamaño de partícula promedio" significa un diámetro medio de volumen (diámetro medio: un diámetro de partícula correspondiente a 50% de la distribución acumulada). Ejemplos del método de medición del mismo incluyen un método que mide la distribución de tamaño de partícula con difracción láser, específicamente, un método que usa un analizador de distribución de tamaño de partícula con difracción láser HEROS RODOS (fabricado por Sympatec, Alemania).

Los "gránulos finos teniendo un tamaño de partícula promedio de no más de aproximadamente 400 μm , en donde una composición conteniendo PPI es recubierta con una capa de recubrimiento entérico" tienen un tamaño de partícula promedio de no más de aproximadamente 400 μm para evitar la textura áspera e incomodidad en la boca. Un tamaño de partícula promedio preferible es 300 – 400 μm .

Cuando el tamaño de las partículas máximas es definido en lugar del tamaño de partícula promedio de los "gránulos finos", el tamaño de partícula es substancialmente no más de 425 μm , de preferencia

substancialmente no más de 400 μm . El rango preferible es un tamaño de partícula de substancialmente 300 – 425 μm , y más preferiblemente, de manera substancial 300 – 400 μm .

“Substancialmente” en tamaño de partícula es substancialmente
5 no más de 425 μm ” y “tamaño de partícula es substancialmente no más de 400 μm ” significa que una pequeña cantidad (no más de aproximadamente 5% en peso) de partículas teniendo un tamaño de partícula fuera de cada uno de los rangos antes mencionados, puede estar contenido siempre y cuando no se mezclen inevitablemente.

10 En la presente invención, el contenido de PPI en la “composición conteniendo PPI” (composición antes de recubrir con una capa de recubrimiento entérico) es, por ejemplo, no menos de aproximadamente 5% en peso, de preferencia aproximadamente 10-50% en peso, más preferiblemente aproximadamente 15-50% en peso, particularmente de
15 preferencia aproximadamente 20-aproximadamente 50% en peso.

El contenido de PPI en la preparación completa es, por ejemplo, no menos de aproximadamente 1% en peso, de preferencia no menos de aproximadamente 1.5% en peso, no más de 10.0% en peso, más preferiblemente no menos de aproximadamente 2.0% en peso, no más
20 de 8.0% en peso.

En la “composición” antes mencionada, una sal inorgánica básica es de preferencia mezclada para estabilizar la substancia fisiológicamente activa (PPI) en la preparación.

Ejemplos de la “sal inorgánica básica” incluyen sales inorgánicas
25 básicas de sodio, potasio, magnesio y/o calcio. Se prefiere una sal

inorgánica básica de magnesio y/o calcio. Se prefiere más una sal inorgánica básica de magnesio.

Ejemplos de la sal inorgánica básica de sodio incluyen carbonato de sodio, carbonato ácido de sodio y similares.

- 5 Ejemplos de la sal inorgánica básica de potasio incluyen carbonato de potasio, carbonato ácido de potasio y similares.

Ejemplos de la sal inorgánica básica de magnesio incluyen carbonato de magnesio pesado, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, aluminometasilicato de magnesio, silicato de magnesio, aluminato de magnesio, hidrotalcita sintética
10 $[\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3\cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ e hidrato de magnesia alúmina $[2.5\text{MgO}\cdot\text{Al}_2\text{O}_3\cdot x\text{H}_2\text{O}]$, con preferencia dada a carbonato de magnesio pesado, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio y similares.

- 15 Ejemplos de la sal inorgánica básica de calcio incluyen carbonato de calcio precipitado, hidróxido de calcio y similares.

Como la "sal inorgánica básica" más preferida se encuentra carbonato de magnesio pesado, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio y similares.

- 20 Estas sales inorgánicas básicas, tales como magnesio, calcio y similares, puede ser cualquiera siempre y cuando una solución o suspensión acuosa al 1% de la misma tenga un pH básico (no menor que pH 7).

Una o más clases de la sal inorgánica básica (de preferencia sales
25 inorgánicas básicas de magnesio, calcio) pueden mezclarse en

combinación, y la cantidad de la misma puede ser seleccionada aproximadamente de acuerdo con la clase de la sal inorgánica básica. La cantidad es, por ejemplo, aproximadamente 0.3 – 200% en peso, de preferencia aproximadamente 1 – 100% en peso, más preferiblemente
5 aproximadamente 10 – 50% en peso, muy preferiblemente aproximadamente 20 – 40% en peso, en relación al PPI.

La “composición” puede contener un polímero soluble en agua y el ligante, lubricante, excipiente más adelante mencionados y similares usados para la producción de preparaciones generales. La cantidad a
10 ser adicionada es una cantidad usada para la producción de preparaciones generales.

Ejemplos del “polímero soluble en agua” incluyen polímeros solubles en agua, solubles en etanol [por ejemplo, derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa (de aquí en adelante descritos algunas
15 veces como HPC) y similares, polivinilpirrolidona y similares], polímeros solubles en agua, insolubles en etanol [por ejemplo, derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa (de aquí en adelante descritos algunas veces como HPMC), metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y similares, poliacrilato de sodio, alcohol
20 polivinílico, alginato de sodio, goma guar y similares] y similares.

Cuando se usa un polímero soluble en agua, la propiedad de disolución de un medicamento (PPI) puede ser controlada al usar concurrentemente un polímero soluble en agua, soluble en etanol, y un polímero soluble en agua, insoluble en etanol, o usando polímeros
25 solubles en agua teniendo diferente viscosidad en combinación.

En la presente invención, el polímero soluble en agua preferible incluye derivados de celulosa, tales como HPC, HPMC, metilcelulosa y similares, alcohol polivinílico, más preferiblemente, derivados de celulosa, tales como HPC, HPMC y similares.

5 HPC contiene un grupo hidroxipropoxilo, en, por ejemplo, aproximadamente 53.4 - 77.5% en peso, de preferencia aproximadamente 60 - 70% en peso. Una solución acuosa al 2% en peso de HPC tiene una viscosidad a 20°C de generalmente aproximadamente 1 - 150000 cps (centipoises). Como tal HPC, la
10 hidroxipropilcelulosa de Farmacopea Japonesa y similares son usadas (de aquí en adelante la viscosidad de HPC es siempre aquella de solución acuosa al 2% en peso a 20°C).

La HPMC se mezcla en éter, en donde el grupo metoxi y grupo hidroxipropoxi están unidos. La HPCM tiene un contenido de grupo metoxi de, por ejemplo, aproximadamente 19 - 30% en peso, y un
15 contenido de grupo hidroxipropoxi de, por ejemplo, aproximadamente 4 - 12% en peso. Una solución acuosa al 2% en peso de HPMC tiene una viscosidad a 20°C de generalmente aproximadamente 1 - 40000 centistokes. Como tal HPMC, la hidroxipropilmetilcelulosa 2208 definida
20 por la Farmacopea Japonesa, hidroxipropilmetilcelulosa 2906 definida por la Farmacopea Japonesa, hidroxipropilmetilcelulosa 2910 definida por la Farmacopea Japonesa y similares, son usadas. Una clase de o una mezcla de dos o más clases de hidroxipropilmetilcelulosa pueden ser usadas.

25 El contenido del polímero soluble en agua, tal como HPC y/o

HPMC y similares es generalmente aproximadamente 0.1 – 50% en peso, de preferencia aproximadamente 1 – 30% en peso, debido a que puede controlar la propiedad de disolución de PPI en una composición conteniendo el PPI, y mantiene un alto contenido de una sustancia fisiológicamente activa.

Ejemplos de la "capa de recubrimiento entérico" que cubre la "composición conteniendo PPI" antes mencionada, incluye bases poliméricas entéricas acuosas, tales como acetato ftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (de aquí en adelante a ser descrito como HP-55), acetato succinato de hidroximetilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico [por ejemplo, Eudragit L30D-55 (nombre comercial; fabricado por Evonik), KolliCoat MAE30DP (nombre comercial; fabricado por BASF), Polyquid PA30 (nombre comercial; fabricado por SanyoKase) y similares], carboximetilcelulosa, laca y similares; bases de liberación sostenida, tal como copolímero de metacrilato [por ejemplo, Eudragit NE30D (nombre comercial), Eudragit RL30D (nombre comercial), Eudragit RS30D (nombre comercial) y similares] y similares; polímero soluble en agua; plastificantes, tales como citrato de trietilo, polietilenglicol, monoglicérido acetilado, triacetina, aceite de ricino y similares, y similares. Una clase de o una mezcla de dos o más clases de éstos puede ser usada.

Una base polimérica entérica acuosa preferible es un copolímero de ácido metacrílico.

Una base de liberación sostenida preferible es un copolímero de metacrilato, en particular un copolímero de etilacrilato y

metilmetacrilato.

La cantidad de la base de liberación sostenida a ser usada es aproximadamente 5 – 30% en peso, de preferencia aproximadamente 5 – 15% en peso, por 100% en peso de la base polimérica entérica acuosa.

- 5 Una cantidad preferible del plastificante a ser usado es 5 – 30% en peso por 100% en peso de la base polimérica entérica acuosa.

La “composición conteniendo PPI” antes mencionada puede ser producida por un método de granulación conocido.

- El “método de granulación” incluye, por ejemplo, método de
10 granulación rotatoria (por ejemplo, granulación rotatoria centrífuga),
método de granulación de lecho fluidizado (por ejemplo, granulación de
lecho fluidizado rotatorio, granulación fluidizada, etc.), método de
granulación por agitación y similares. Entre otros, se prefiere el método
de granulación de lecho fluidizado, más preferido es el método de
15 granulación de lecho fluidizado rotatorio.

- Un ejemplo concreto del método de granulación rotatorio incluye
un método que usa “aparato CF” fabricado por Freund Corporation y
similares. Ejemplos concretos del método de granulación de lecho
fluidizado rotatorio incluye métodos que usan “SPIR-A-FLOW”, “multi
20 plex” fabricado por Powrex Corporation, “New-Marumerizer” fabricado
por Fuji Paudal Co., Ltd., y similares. El método para atomizar la
mezcla puede ser seleccionado adecuadamente de acuerdo con la clase
de granulador, y puede ser, por ejemplo, cualquiera de un método de
atomización superior, un método de atomización inferior, un método de
25 atomización tangencial, y similares. Entre otros, se prefiere un método

de atomización tangencial.

La "composición conteniendo PPI" es producida al, por ejemplo, recubrir un núcleo conteniendo celulosa cristalina y lactosa con PPI.

Por ejemplo, un método que incluye recubrir un núcleo
5 conteniendo celulosa cristalina y lactosa con una sustancia
fisiológicamente activa inestable a ácido y, donde es necesario, una sal
inorgánica básica, un ligante, un lubricante, un excipiente, un polímero
soluble en agua y similares (de aquí en adelante algunas veces
abreviado como una capa de recubrimiento), que se describe en el
10 método de producción (método de recubrimiento) descrito en JP-A-H5-
092918 y similares, puede ser mencionado. Por ejemplo, un método que
incluye recubrir un recubrimiento con una sustancia fisiológicamente
activa inestable a ácido y una sal inorgánica básica, y entonces con un
ligante, un lubricante, un excipiente, un polímero soluble en agua y
15 similares, puede ser mencionado.

El tamaño de partícula promedio del "núcleo" solo necesita ser no
más de aproximadamente 250 μm , y es aproximadamente 50 – 250 μm ,
de preferencia aproximadamente 100 – 250 μm , más preferiblemente
aproximadamente 100 – 200 μm . Los núcleos teniendo el tamaño de
20 partícula promedio descrito antes incluyen partículas todas las cuales
pasan a través de un tamiz no. 50 (300 μm), aproximadamente 5% p/p o
menos de la totalidad de la cual permanece en un tamiz no. 60 (250 μm),
y aproximadamente 10% p/p o menos de la totalidad que pasa a través
de un tamiz no. 282 (53 μm). El volumen específico del "núcleo" es
25 aproximadamente 5 ml/g o menos, de preferencia aproximadamente 3

ml/g o menos.

Ejemplos del "núcleo" incluyen (1) un gránulo esférico de celulosa cristalina y lactosa, (2) un gránulo esférico teniendo un tamaño de aproximadamente 150 hasta 250 μm de una celulosa cristalina (fabricada por Asahi Kasei Corporation, Avicel SP), (3) un gránulo teniendo un tamaño de aproximadamente 50 hasta 250 μm producido a partir de lactosa (9 partes) y α -almidón (1 parte) mediante granulación por agitación, (4) una micropartícula teniendo un tamaño de aproximadamente 250 μm o menor obtenida mediante clasificación de gránulos esféricos de celulosa microcristalina descritos en JP-A-S61-213201, (5) un producto procesado de cera, el cual es formado en una esfera mediante granulación por fusión o enfriamiento por atomización, (6) un producto procesado tal como una perla de gelatina comprendiendo un ingrediente oleoso, (7) silicato de calcio, (8) almidón, (9) una partícula porosa, tal como quitina, celulosa, quitosán o similares, (10) un polvo a granel de azúcar granulada, lactosa cristalina, celulosa cristalina, cloruro de sodio o similares, y una preparación procesada del mismo. Adicionalmente, estos núcleos pueden ser producidos mediante un método de molienda conocido per se o método de granulación, y entonces tamizados para preparar las partículas teniendo el diámetro de partícula deseado.

Ejemplos del "gránulo esférico de celulosa cristalina y lactosa" incluyen (i) un gránulo esférico teniendo un tamaño de 100 hasta 200 μm producido a partir de celulosa cristalina (3 partes) y lactosa (7 partes) (por ejemplo, Nonpareil 105 (70-140) (diámetro de partícula:

aproximadamente 100 hasta 200 μm), fabricado por Freund Corporation),
(ii) un gránulo esférico teniendo un tamaño de aproximadamente 150
hasta 250 μm producido a partir de celulosa cristalina (3 partes) y
lactosa (7 partes) (por ejemplo, Nonpareil NP-7:3, fabricado por Freund
5 Corporation), (iii) un gránulo esférico teniendo un tamaño de
aproximadamente 100 hasta 200 μm producido a partir de celulosa
cristalina (4.5 partes) y lactosa (5.5 partes) (por ejemplo, Nonpareil 105T
(70-140) (diámetro de partícula: 100 hasta 200 μm), fabricado por
Freund Corporation), (iv) un gránulo esférico teniendo un tamaño de
10 aproximadamente 150 hasta 250 μm producido a partir de celulosa
cristalina (5 partes) y lactosa (5 partes) (por ejemplo, Nonpareil NP-5:5,
fabricado por Freund Corporation) y similares.

Con el fin de producir una preparación reteniendo una fuerza
adecuada y teniendo excelente solubilidad, el "núcleo" es de preferencia
15 un gránulo esférico producido a partir de celulosa cristalina y lactosa, y
más preferiblemente un gránulo esférico producido a partir de celulosa
cristalina y lactosa, el cual contiene 50% en peso o más de lactosa. Un
gránulo esférico compuesto de 40 – 50% en peso, de celulosa cristalina
y 50 – 60% en peso, de lactosa es preferible.

20 Como el núcleo a ser usado en la presente invención, un gránulo
esférico producido a partir de celulosa cristalina y lactosa es preferible,
y un gránulo esférico de aproximadamente 100 – 200 μm producido a
partir de celulosa cristalina (4.5 partes) y lactosa (5.5 partes) es más
preferible.

25 Mientras que el "núcleo" puede contener PPI, debido a que la capa

de recubrimiento comprendiendo dicho PPI puede controlar la capacidad de liberación del PPI, el núcleo puede no contener PPI.

El núcleo puede ser gránulos finos, y de preferencia es uniformemente esférico tanto como sea posible para minimizar la
5 variación de cantidad de recubrimiento.

La proporción de la "capa de recubrimiento" al "núcleo" puede ser seleccionada del rango que permite el control de la propiedad de disolución de la sustancia fisiológicamente activa y el tamaño de partícula de la composición, y es, por ejemplo, generalmente
10 aproximadamente 50 – 400 partes en peso por 100 partes en peso del núcleo.

La capa de recubrimiento puede ser formada por una pluralidad de capas de recubrimiento, y al menos una de las capas de recubrimiento plural solo necesita contener PPI. Una combinación de varias capas de
15 recubrimiento, tal como una capa de recubrimiento libre del ingrediente activo, capa de recubrimiento para base, capa de recubrimiento entérico, y similares, constituyendo las capas de recubrimiento plural, puede ser apropiadamente seleccionada.

Para recubrimiento del núcleo, por ejemplo, se usa una mezcla del
20 PPI y polímero soluble en agua. La mezcla puede ser una solución o una dispersión, la cual puede ser preparada usando agua o un solvente orgánico, tal como etanol y similares, o una mezcla del mismo.

Aunque la concentración del polímero soluble en agua en la mezcla varía dependiendo de la proporción del PPI y el aditivo,
25 generalmente es aproximadamente 0.1 – 50% en peso, de preferencia

aproximadamente 0.5 – 10% en peso, con el fin de mantener la fuerza de unión del PPI al núcleo, así como para mantener la viscosidad de la mezcla para prevenir la trabajabilidad disminuida.

Cuando la capa de recubrimiento comprende una pluralidad de
5 capas, la concentración del PPI en cada capa puede cambiarse de manera sucesiva o gradual al seleccionar el contenido o el grado de viscosidad del polímero soluble en agua al recubrir sucesivamente usando mezclas las cuales son diferentes en las proporciones del PPI y los demás aditivos en las mezclas. En este caso, el recubrimiento
10 puede ser realizado usando una mezcla comprendiendo el polímero soluble en agua en una cantidad fuera del rango de aproximadamente 0.1 hasta 50% en peso, siempre y cuando las capas de recubrimiento en total contengan aproximadamente 0.1 hasta 50% en peso del polímero soluble en agua. Además, la capa de recubrimiento comprendiendo una
15 pluralidad de capas puede comprender capas de película inerte formadas mediante un método conocido de manera que la capa de película inerte puede bloquear cada capa comprendiendo el PPI.

El producto recubierto es deseado, y entonces se pasa a través de un tamiz para obtener una composición teniendo un tamaño de partícula
20 uniforme. La forma de la composición usualmente corresponde al núcleo, y así puede obtenerse una composición casi esférica. Como el tamiz, por ejemplo, un tamiz redondo no. 50 (300 μ m) puede ser usado. La composición es obtenida al tamizar las partículas las cuales pasan a través del tamiz redondo no. 50.

25 Los "gránulos finos entéricos conteniendo PPI" son producidos al

recubrir una composición conteniendo PPI con una capa de recubrimiento entérico de acuerdo con un método de granulación similar al método antes mencionado para el propósito de proteger PPI o conferir propiedad entérica. Si es necesario, el gránulo fino puede ser
5 recubierto adicionalmente con un alcohol de azúcar soluble en agua (de preferencia manitol). Cuando se recubre con un alcohol de azúcar soluble en agua, la fuerza de una tableta oralmente desintegradora comprendiendo los gránulos finos es mejorada.

La capa de recubrimiento entérico es de preferencia una capa que
10 tiene un espesor de aproximadamente 20 – 70 μm , de preferencia aproximadamente 30 – 50 μm , que cubre la superficie completa de la composición conteniendo PPI. Por lo tanto, cuando el diámetro de partícula de la composición es más pequeño, el porcentaje en peso de la capa de recubrimiento entérico en los gránulos finos enteros es mayor.
15 La capa de recubrimiento entérico en los “gránulos finos entéricos conteniendo PPI” es aproximadamente 30 hasta 70% en peso, de preferencia aproximadamente 50 hasta 70% en peso de los gránulos finos enteros.

La capa de recubrimiento entérico puede estar compuesta por una
20 pluralidad de capas (por ejemplo, 2 a 3 capas). Un ejemplo de un método de recubrimiento comprende recubrir una composición con una capa de recubrimiento entérico comprendiendo polietilenglicol, con una capa de recubrimiento entérico comprendiendo citrato de trietilo, y entonces con una capa de recubrimiento entérico comprendiendo
25 polietilenglicol.

(1)-3: "capa conteniendo gránulos finos entéricos comprendiendo PPI"

La "capa conteniendo gránulos finos entéricos comprendiendo PPI" de la tableta oralmente desintegradora de múltiples capas de la presente invención es 1) un gránulo fino teniendo un tamaño de partícula promedio de aproximadamente no más de 400 μm , que comprende una composición conteniendo PPI, que se recubre con una capa de recubrimiento entérico y 2) un aditivo. El aditivo es un componente contenido en una parte diferente a los gránulos finos entéricos.

La cantidad del "gránulo fino entérico conteniendo PPI" en la "capa conteniendo gránulos finos entéricos comprendiendo PPI" es aproximadamente 20 – aproximadamente 80 partes en peso, de preferencia aproximadamente 30 – aproximadamente 70 partes en peso, por 100 partes en peso de la "capa conteniendo gránulos finos entéricos comprendiendo PPI".

Como el "aditivo", por ejemplo, una o más clases seleccionadas de antiácido, alcohol de azúcar soluble en agua, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de baja substitución, y similares es/son usados, y además también pueden usarse ligante, acidulante, agente espumante, endulzante, saborizante, lubricante, colorante, estabilizante, excipiente, desintegrante y similares.

La tableta oralmente desintegradora de la presente invención contiene deseablemente antiácido en una parte diferente a los gránulos finos entéricos.

Como el antiácido antes mencionado, al menos una clase (de preferencia, 1 – 15 clases, más preferiblemente, 1 – 10 clases) de

componente seleccionado del grupo consistiendo de óxido de metal, hidróxido de metal, carbonato de metal alcalino-térreo y glicinato de aluminio es preferible.

Como el óxido de metal antes mencionado, de preferencia se usa al menos una clase (de preferencia, 1 – 3 clases) seleccionadas del grupo consistiendo de óxido de magnesio, silicato de magnesio ($2\text{MgO} \cdot 3\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$), gel de hidróxido de aluminio seco ($\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$) y aluminometasilicato de magnesio ($\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{MgO} \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$), cada uno para medicamento.

De éstos, es más preferible el óxido de magnesio. Como óxido de magnesio, uno utilizable para fines médicos, superior en reactividad con ácido, y teniendo una capacidad neutralizante es preferible. Como tal óxido de magnesio, uno obtenido mediante un método de producción general o un producto comercialmente disponible puede ser usado, con preferencia dada al óxido de magnesio calcinado a una baja temperatura, es decir, magnesia quemada ligera. El óxido de magnesio calcinado a aproximadamente 500 – aproximadamente 1000°C es generalmente preferible, el óxido de magnesio calcinado a aproximadamente 600 – aproximadamente 900°C es particularmente preferible, y óxido de magnesio calcinado a aproximadamente 800°C es muy preferible, a partir del aspecto de capacidad neutralizante. De tal óxido de magnesio, uno teniendo un área de superficie específica BET de generalmente 10 – 50 m²/g, de preferencia 20 – 50 m²/g, es muy preferible.

Aquí, el área de superficie específica BET se refiere a un área de

superficie específica medida por un método de adsorción de gas nitrógeno, en donde el área de superficie específica es determinada a partir de la cantidad de adsorción de gas nitrógeno en la superficie de una cantidad dada de óxido de magnesio, incluyendo poros finos en los
5 cuales entra el gas nitrógeno.

Ejemplos del óxido de magnesio incluyen óxido de magnesio pesado comercialmente disponible (fabricado por Kyowa Chemical Industries Ltd.), óxido de magnesio pesado (fabricado por Tomita Pharmaceutical Co., Ltd.), óxido de magnesio pesado 30 (fabricado por
10 Kyowa Chemical Industries Ltd.), óxido de magnesio ligero (fabricado por Kyowa Chemical Industries Ltd.) y similares. En particular son preferibles el óxido de magnesio pesado 30 (fabricado por Kyowa Chemical Industries Ltd.) y similares.

Ejemplos del hidróxido de metal incluyen al menos una clase (de
15 preferencia, 1 - 3 clases) seleccionadas del grupo que consiste de hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, hidrotalcita sintética ($\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), coprecipitado de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, coprecipitado de hidróxido de aluminio, carbonato de magnesio y carbonato de calcio y coprecipitado de
20 hidróxido de aluminio y carbonato ácido de sodio, cada uno para medicamento, es preferible. De éstos, el hidróxido de magnesio es preferible en términos de propiedad de desintegración de la preparación, propiedad de disolución de PPI y similares.

Ejemplos del carbonato del metal alcalino-térreo antes
25 mencionado incluyen carbonato de calcio, carbonato de magnesio y

similares, cada uno para medicamento. En particular, es preferible el carbonato de magnesio.

El óxido de metal, hidróxido de metal, carbonato de metal alcalino-térreo y glicinato de aluminio antes mencionados, pueden ser usados
5 solos o dos o más clases (de preferencia, 2 – 3 clases) de los ismos pueden combinarse.

Como el antiácido, una mezcla de carbonato de metal alcalino-térreo y glicinato de aluminio es preferible, y una mezcla de carbonato de magnesio y glicinato de aluminio es particularmente preferible.

10 Algunos del óxido de metal e hidróxido de metal pulen la superficie de un dispositivo de formulación durante la producción hasta obscurecer completa o parcialmente la superficie de una tableta, forman una mancha, línea o plano oscuro, o se unen a una perforadora durante el tableteado. Debido a que tal propiedad deteriora notablemente la
15 productibilidad, cuando se va a seleccionar óxido de metal o hidróxido de metal teniendo abrasividad o propiedad de adhesión a perforadora, la acción de pulido y propiedad de adhesión a perforadora puede ser suprimida al usar una combinación de óxido de metal e hidróxido de metal libre de tal propiedad, o realizando granulación en húmedo o seco
20 junto con un aditivo (por ejemplo, el excipiente, ligante, desintegrante y similares antes mencionados) utilizables como un producto farmacéutico.

Además, el antiácido puede contribuir a la estabilización de aspirina al disminuir el contacto con aspirina, al realizar, por
25 adelantado, granulación en húmedo o seco junto con un aditivo (por

ejemplo, el excipiente, ligante y similares antes mencionados).

El contenido del antiácido antes mencioando varía dependiendo de la potencia neutralizadora de ácido gástrico de cada antiácido, y es 0 mg – aproximadamente 200 mg, de preferencia aproximadamente 10 mg
5 – aproximadamente 100 mg, en la tableta oralmente desintegradora de la presente invención.

Además, el antiácido es generalmente adicionado a 0 – 50 partes en peso, de preferencia 10 – 40 partes en peso, por 100 partes en peso de los componentes diferentes del “gránulo fino entérico comprendiendo
10 PPI” en la capa conteniendo gránulos finos entéricos comprendiendo PPI”.

El término antes mencionado “alcohol de azúcar soluble en agua” significa un alcohol de azúcar el cual requiere menos de 30 ml de agua para disolución dentro de aproximadamente 30 minutos cuando 1 g del
15 alcohol de azúcar es adicionado a agua y entonces es agitado fuertemente a 20°C durante 30 segundos cada 5 minutos.

Ejemplos del “alcohol de azúcar soluble en agua” incluyen sorbitol, manitol, maltitol, sacáridos de almidón reducidos, xilitol, paratinosa reducida, eritritol y similares. Dos o más clases (de preferencia, 2 – 3
20 clases) de éstos pueden usarse en una mezcla a una proporción apropiada.

El “alcohol de azúcar soluble en agua” es de preferencia manitol, xilitol o eritritol, más preferiblemente manitol o eritritol, en particular de preferencia manitol. El eritritol es generalmente producido mediante
25 fermentación de glucosa como un material inicial con levadura o

similares. En la presente invención, el eritritol teniendo un tamaño de partícula de malla 50 o menos es usado. El eritritol está comercialmente disponible (Nikken Chemicals Co., Ltd., etc.):

El "alcohol de azúcar soluble en agua" es generalmente usado a
5 aproximadamente 5 - 97 partes en peso, de preferencia
aproximadamente 10 - 90 partes en peso, por 100 partes en peso de los
componentes diferentes del "gránulo fino entérico comprendiendo PPI"
en la capa conteniendo gránulos finos entéricos comprendiendo PPI"
para obtener suficiente fuerza de la preparación y suficiente propiedad
10 de desintegración oral".

La "celulosa cristalina" antes mencionada puede ser obtenida
mediante despolimerización parcial de α -celulosa seguida por
purificación. La "celulosa cristalina" también incluye celulosa
microcristalina. Ejemplos específicos de la celulosa cristalina incluyen
15 Ceolus KG 801, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 301, Avicel PH
302, Avicel RC-591 (celulosa cristalina/carmelosa de sodio) y similares.
Se prefiere el así llamado Avicel de alta compatibilidad incluyendo
Ceolus KG 801. Estas celulosas cristalinas pueden ser usadas solas, o
dos o más clases (de preferencia 2 o 3 clases) pueden ser usadas en
20 combinación. Estas celulosas cristalinas están comercialmente
disponibles (Asahi Kasei Corporation).

La celulosa cristalina solo necesita ser adicionada a
aproximadamente 3 - 50 partes en peso, de preferencia
aproximadamente 5 - 40 partes en peso, muy preferiblemente
25 aproximadamente 5 - 20 partes en peso, por 100 partes en peso de los

componentes diferentes del "gránulo fino entérico comprendiendo PPI" en la "capa conteniendo gránulos finos entéricos comprendiendo PPI".

La "hidroxipropilcelulosa de baja substitución" antes mencionada significa hidroxipropilcelulosa de baja substitución, en donde el
5 contenido de grupo hidroxiopropoxilo en hidroxipropilcelulosa (de aquí en adelante algunas veces abreviado como contenido de grupo HPC) es aproximadamente 5.0 – 9.9% en peso. En particular, significa hidroxipropilcelulosa de baja substitución de aproximadamente 5.0 – 7.0% en peso, hidroxipropilcelulosa de baja substitución de
10 aproximadamente 7.0 – 9.9% en peso y similares.

Ejemplos de la hidroxipropilcelulosa de baja substitución teniendo un contenido de grupo HPC de aproximadamente 7.0 – 9.9% incluyen LH-22, LH-32, una mezcla de los mismos y similares, las cuales están disponibles como productos comercialmente disponibles (Shin-Etsu
15 Chemical Co., Ltd.). También pueden ser producidos mediante un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en JP-B-S57-53100 como se menciona más adelante o un método análogo al mismo.

Ejemplos de la hidroxipropilcelulosa de baja substitución teniendo un contenido de grupo HPC de aproximadamente 5.0 – 7.0% incluyen
20 LH-23, LH-33, una mezcla de las mismas y similares. Estas pueden ser producidas mediante un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en JP-B-S57-53100 o un método análogo al mismo.

El tamaño de partícula de la "hidroxipropilcelulosa de baja substitución" teniendo un contenido de grupo hidroxiopropoxilo de 5.0 a –
25 7.0% en peso" es, por ejemplo, aproximadamente 5 – 60 μm , de

preferencia aproximadamente 10 – 40 μm , como un tamaño de partícula promedio.

Usando L-HPC teniendo un tamaño de partícula relativamente grande (por ejemplo, L-HPC teniendo un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 26 – 40 μm) de entre tales rangos, una preparación superior en la propiedad de desintegración puede ser producida. Por otra parte, usar L-HPC teniendo un tamaño de partícula relativamente pequeño (por ejemplo, L-HPC teniendo un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 10 – 25 μm), una preparación superior en la fuerza de preparación puede ser producida.

Así, el tamaño de partícula de L-HPC puede ser seleccionado aproximadamente de acuerdo con la característica de la preparación deseada.

La hidroxipropilcelulosa de baja substitución teniendo un contenido de grupo HPC de 5.0 – 7.0% en peso y la hidroxipropilcelulosa de baja substitución teniendo un contenido de grupo HPC de aproximadamente 7.0 – 9.9% son generalmente usados a 0 – aproximadamente 50 partes en peso, de preferencia 0 – aproximadamente 40 partes en peso, más preferiblemente 0 – aproximadamente 20 partes en peso, por 100 partes en peso de los componentes diferentes del “gránulo fino entérico comprendiendo PPI” en la “capa conteniendo gránulos finos entéricos comprendiendo PPI” para obtener suficiente propiedad de desintegración oral y suficiente fuerza de la preparación.

Ejemplos de “ligante” antes mencionado incluyen

hidroxipropilcelulsoa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa cristalina, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona, polvo de goma arábica, gelatina, pululano, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y similares. Cuando la celulosa cristalina es usada como el ligante, una preparación
5 sólida teniendo una mayor fuerza y reteniendo una excelente propiedad oralmente desintegradora puede ser obtenida.

Ejemplos del "acidulante" antes mencionado incluyen ácido cítrico (ácido cítrico anhidro), ácido tartárico, ácido málico y similares.

Ejemplos del "agente formador" antes mencionado incluyen
10 carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares), carbonato ácido de metal alcalino (por ejemplo, carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio y similares) y carbonato de amonio y similares.

Ejemplos del "endulzante artificial" antes mencionado incluyen
15 sacarina de sodio, glicirrizinato dipotásico, aspartame, estevia, taumatina y similares.

El "saborizante" antes mencionado puede ser sintético o natural, y ejemplos de los mismos incluyen limón, lima, naranja, mentol, fresa y similares.

20 Ejemplos del "lubricante" antes mencionado incluyen estearato de magnesio, un éster de sacarosa de ácido graso, polietilenglicol, talco, ácido esteárico, aceite hidrogenado y similares.

Ejemplos del "colorante" antes mencionado incluyen tintes comestibles, tales como amarillo alimenticio no. 5, rojo alimenticio no. 2,
25 y azul alimenticio no. 2; y tinte de laca comestible, óxido férrico rojo y

similares.

Ejemplos del "estabilizante" antes mencionado incluyen la sal inorgánica básica antes mencionada y similares.

Ejemplos del "excipiente" antes mencionado incluyen lactosa, 5 sacarosa, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero, óxido de titanio y similares.

Como el "desintegrante" antes mencionado, puede usarse un desintegrante convencionalmente usado en el campo farmacéutico. Ejemplos de los mismos incluyen (1) crospovidona (por ejemplo, 10 crospovidona CL-F), (2) desintegrantes referidos como super desintegrantes, tales como croscarmelosa de sodio (FMC-Asahi Kasei Corporation) y carmelosa de calcio (GOTOKU CHEMICAL COMPANY LTD.), (3) carboximetil almidón de sodio (por ejemplo, fabricado por Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.), (4) hidroxipropilcelulosa de baja 15 sustitución (por ejemplo, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), (5) almidón de maíz, (6) aluminometasilicato de magnesio (por ejemplo, Neusilin UFL2) y similares. Desintegrante particularmente preferido incluye, por ejemplo, crospovidona y/o aluminometasilicato de magnesio.

La "crospovidona" puede ser cualquiera de aquéllas llamadas 20 polivinilpolipirrolidona (PVPP) y homopolímero de 1-vinil-2-pirrolidinona, y polímero reticulado teniendo el nombre químico de homopolímero de 1-etenil-2-pirrolidinona. Ejemplos específicos incluyen Kollidon CL (fabricado por BASF), Polyplusdone XL (fabricado por ISP), Polyplusdone XL-10 (fabricado por ISP), Polyplusdone INF-10 (fabricado 25 por ISP) y similares. El peso molecular generalmente excede 1,000,000.

Estos desintegrantes pueden ser usados solos, o dos o más clases de ellos pueden usarse en combinación. Por ejemplo, la crospovidona puede usarse sola o en combinación con otros desintegrantes.

5 Tal desintegrante generalmente es usado en aproximadamente 3 – aproximadamente 20 partes en peso, de preferencia aproximadamente 5 – aproximadamente 18 pares en peso, por 100 partes en peso de los componentes diferentes del “gránulo fino entérico comprendiendo PPI” en la “capa conteniendo gránulo fino entérico comprendiendo PPI”.

10 El “gránulo fino entérico comprendiendo PPI” en la presente invención puede contener, por ejemplo, óxido de titanio y similares, como un agente enmascarador.

Una modalidad preferible de la “capa conteniendo gránulos finos entéricos comprendiendo PPI” en la presente invención es una capa conteniendo 1) gránulos finos, en donde una composición
15 comprendiendo PPI es recubierta con la capa de recubrimiento entérico (de preferencia gránulos finos teniendo un tamaño de partícula promedio de no más de aproximadamente 400 μm), 2) un antiácido en una parte diferente de los gránulos finos entéricos y 3) el aditivo antes mencionado.

20 En particular, es una capa conteniendo 1) gránulos finos en donde una composición comprendiendo PPI es recubierto con una capa de recubrimiento entérico (de preferencia gránulos finos teniendo un tamaño de partícula promedio de no más de aproximadamente 400 μm), 2) gránulos conteniendo un antiácido y aditivo (i) en una parte diferente
25 de los gránulos finos entéricos, y 3) aditivo (ii) en una parte diferente de

los gránulos finos entéricos y los gránulos.

Los aditivos (i) y (ii) son seleccionados apropiadamente a partir del alcohol de azúcar soluble en agua, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de baja substitución, ligante, acidulante, agente
5 espumante, endulzante, saborizante, lubricante, colorante, estabilizante, excipiente, desintegrante antes mencionados y similares.

De éstos, los alcoholes de azúcares solubles en agua, tal como manitol y similares; excipientes tal como celulosa cristalina y similares; y ligantes tal como hidroxipropilcelulosa y similares, son preferibles
10 como aditivo (i).

Como aditivo (ii), los desintegrantes tales como crospovidona, aluminometalsilcato de magnesio y similares; excipientes, tal como celulosa cristalina y similares; lubricantes, tal como estearato de magnesio y similares, son preferibles.

15

(2) "Capa conteniendo ácido acetilsalicílico"

La "capa conteniendo ácido acetilsalicílico" en la tableta oralmente desintegradora de múltiples capas de la presente invención contiene 1) ácido acetilsalicílico y 2) un aditivo.

20

El contenido de ácido acetilsalicílico es aproximadamente 70 - aproximadamente 400 mg por tableta. El contenido de ácido acetilsalicílico por tableta es aproximadamente 250 - aproximadamente 400 mg como un medicamento antiinflamatorio no esterooidal (NSAIDs) cuando el tratamiento de dolor, fiebre e inflamación es principalmente
25 deseado.

Por otra parte, el contenido es aproximadamente 70 hasta aproximadamente 120 mg cuando se desea la supresión de formación de trombo o émbolo (terapia antiplaqueta) en las enfermedades de región de órgano circulatorio y vasos sanguíneos cerebrales.

5 Como el "aditivo" antes mencionado, el alcohol de azúcar soluble en agua, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de baja substitución, ligante, acidulante, agente espumante, endulzante artificial, saborizante, lubricante, colorante, estabilizante, excipiente antes mencionados y similares son usados, y alcohol de azúcar soluble en agua, acidulante, 10 endulzante artificial, lubricante, excipiente y similares son de preferencia usados. Además, un desintegrante tal como carboximetilcelulosa (carmelosa), croscarmelosa de sodio, celulosa cristalina, almidón pregelatinizado, gelatina y similares, y un fluidizante, tal como ácido silícico anhidro ligero, dióxido de silicio hidratado, talco, 15 ácido esteárico y similares también son usados.

De los componentes antes mencionados, ejemplos de alcohol de azúcar soluble en agua incluyen manitol, xilitol y eritritol, y manitol es particularmente preferible.

La cantidad del alcohol de azúcar soluble en agua a ser 20 adicionada es aproximadamente 10 – aproximadamente 100 partes en peso, de preferencia aproximadamente 25 – aproximadamente 85 partes en peso, por 100 partes en peso de la "capa conteniendo ácido acetilsalicílico".

Como el lubricante, el aceite hidrogenado es de preferencia usado 25 en vista de la supresión de problemas de tableteado. En particular,

cuando se usan estearato de magnesio y similares como el lubricante, la estabilidad de ácido acetilsalicílico algunas veces disminuye y pueden ocurrir problemas de tableteado.

La cantidad del lubricante es aproximadamente 0.5 –
5 aproximadamente 10 partes en peso, de preferencia aproximadamente 0.5 – aproximadamente 7 partes en peso, por 100 partes en peso de la “capa conteniendo ácido acetilsalicílico”.

Como el desintegrante, se usa de preferencia carboximetilcelulosa (carmelosa) para mejorar la estabilidad de ácido acetilsalicílico.

10 La cantidad del desintegrante es aproximadamente 1 – aproximadamente 20 partes en peso, de preferencia aproximadamente 5 – aproximadamente 15 partes en peso, por 100 partes en peso de la “capa conteniendo ácido acetilsalicílico”.

El ácido acetilsalicílico y aditivos pueden ser mezclados
15 homogéneamente como son, o mezclarse homogéneamente junto con otros aditivos al usar un producto premezclado de ácido acetilsalicílico y un excipiente (por ejemplo, ácido acetilsalicílico:almidón de maíz=90:10, producto de granulación en seco).

El ácido acetilsalicílico a ser usado para la tableta oralmente
20 desintegradora de la presente invención está deseablemente libre de recubrimiento entérico.

(3) Tableta oralmente desintegradora de múltiples capas

El peso de tableta de la tableta oralmente desintegradora de
25 múltiples capas es aproximadamente 300 mg – aproximadamente 800

mg. La proporción en peso de la "capa conteniendo gránulos finos entéricos comprendiendo PPI" y "capa conteniendo ácido acetilsalicílico" es deseablemente aproximadamente 10:1 – aproximadamente 1:10, de preferencia aproximadamente 5:1 – aproximadamente 1:5, más
5 preferiblemente aproximadamente 3:1 – aproximadamente 1:3.

La "tableta oralmente desintegradora" de la presente invención es producida mediante un método convencionalmente usado en el campo farmacéutico.

10 Método de producción 1

Una composición para construir la "capa conteniendo gránulos finos entéricos comprendiendo PPI" puede ser producida al, por ejemplo, mezclar los "gránulos finos entéricos comprendiendo PPI" y un "aditivo" mediante un método conocido per se (composición 1).

15 Una composición para construir la "capa conteniendo ácido acetilsalicílico" puede ser producida al mezclar ácido acetilsalicílico y un "aditivo" mediante un método conocido per se, y granular directamente la mezcla o, cuando se desee, granular la mezcla mediante un método conocido per se (composición 2).

20 Una tableta oralmente desintegradora de múltiples capas puede ser producida al tabletear la composición 1 y composición 2 mediante un método de tableteado conocido per se.

Método de producción 2

25 En la "capa conteniendo gránulos finos entéricos comprendiendo

PPI", cuando un antiácido es adicionado al "aditivo", gránulos pueden ser producidos por mezclar una vez 1) antiácido y 2) aditivos, tales como excipiente, ligante, desintegrante y similares, granular la mezcla por un método tal como método de granulación de lecho fluidizado, método de granulación con agitación de alta velocidad y similares, y
5 secar los gránulos cuando se desee (composición 3).

La composición 3, los "gránulos finos entéricos comprendiendo PPI" y otros aditivos (desintegrante, endulzante artificial, excipiente, lubricante, etc.) se mezclan para producir una composición para
10 construir la "capa conteniendo gránulos finos entéricos comprendiendo PPI", y la composición es tableteada junto con la composición antes mencionada 2 para dar una tableta oralmente desintegradora de múltiples capas.

El "mezclado" es realizado mediante un método de mezclado
15 generalmente usado, por ejemplo, mezclado, amasado, granulación y similares. El "mezclado" es realizado usando un aparato, tal como granulador vertical VG10 (fabricado por Powrex Corporation), un amasador universal (fabricado por HATA IRON WORKS CO., LTD.), un granulador de lecho fluidizado LAB-1, FD-3S (fabricado por Powrex
20 Corporation), un mezclador tipo V, un mezclador de tambor y similares.

El "método de granulación" en el método de producción antes mencionado incluyen, por ejemplo, método de granulación rotatoria (por ejemplo, granulación rotatoria centrífuga), granulación de lecho fluidizado por ejemplo, granulación de lecho fluidizado rotatorio,
25 granulación fluidizada, etc.), granulación por agitación y similares.

Entre otros, se prefiere el método de granulación de lecho fluidizado, es más preferido el método de granulación de lecho fluidizado rotatorio.

Un ejemplo concreto del método de granulación rotatorio incluye un método usando el "aparato CF" fabricado por Freund Corporation y similares. Ejemplos concretos del método de granulación de lecho fluidizado rotatorio incluye métodos usando "SPIR-A-FLOW", "multi plex" fabricado por Powrex Corporation, "New-Marumerizer" fabricado por Fuji Paudal Co., Ltd., y similares. El método para atomizar la mezcla puede ser seleccionado adecuadamente de acuerdo con la clase de granulador, y puede ser, por ejemplo, cualquiera de un método de atomización superior, un método de atomización inferior, un método de atomización tangencial y similares. Entre otros, un método de atomización tangencial es preferido.

El "tableteado" es realizado al tabletear a una presión de 1 – 80 kN/cm², 5 – 50 kN/cm², de preferencia 15 – 40 kN/cm², usando una máquina tableteadora de perforadora simple (fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.), una máquina tableteadora rotatoria (fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.), una máquina tableteadora rotatoria de múltiples capas (fabricada por HATA IRON WORKS Co., LTD.) y similares. En el caso de una máquina tableteadora rotatoria, el tableteado puede ser realizado a una velocidad de rotación normal, por ejemplo, 3 – 40 min⁻¹, de preferencia 3 – 30 min⁻¹, más preferiblemente 5 – 25 min⁻¹.

La forma de la tableta oralmente desintegradora en la presente invención tiene deseablemente una superficie curva sobre la superficie

tableteada del aspecto de fuerza de tableta, y una superficie plana puede estar contenida en parte.

El "secado" puede ser realizado mediante cualquier método generalmente usado para secar preparaciones, tal como secado a vacío, secado en lecho fluidizado y similares. De preferencia el secado es secado a vacío.

El método para tabletear la tableta oralmente desintegradora de la presente invención puede ser realizado a temperatura ambiente o a una temperatura excediendo la temperatura ambiente. La "temperatura ambiente" se refiere a la temperatura en la habitación donde el tableteado es realizado para la producción general de las tabletas, que generalmente es aproximadamente 20 – aproximadamente 23°C. Es decir, la "temperatura que excede la temperatura ambiente" significa una temperatura mayor que esta temperatura, y el límite inferior es de preferencia aproximadamente 25°C. Aunque la temperatura varía dependiendo del material de polvo inicial y los gránulos a ser usados, y similares, generalmente es de preferencia aproximadamente 25°C – aproximadamente 50°C. La temperatura puede ser cambiada de acuerdo con la calidad deseada de la tableta.

La tableta oralmente desintegradora de la presente invención es deseablemente una tableta bi-capa teniendo la capa conteniendo gránulo fino entérico comprendiendo PPI" y la "capa conteniendo ácido acetilsalicílico" y puede tener una capa intermedia entre la "capa conteniendo gránulos finos entéricos comprendiendo PPI" y la "capa conteniendo ácido acetilsalicílico".

Debido a que la capa intermedia bloquea un contacto directo entre la "capa conteniendo gránulos finos entéricos comprendiendo PPI" y la "capa conteniendo ácido acetilsalicílico", la estabilidad de PPI y ácido acetilsalicílico puede ser mejorada adicionalmente.

5 Ejemplos del material para la capa intermedia antes mencionada incluyen una mezcla apropiada de un substrato polimérico, tal como hidroxipropilcelulosa de baja substitución, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, TC-5 y similares), polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, metilcelulosa, 10 hidroxietilmetilcelulosa, etc, y similares, y sacáridos, tales como (sacarosa purificada (pulverizada (azúcar en polvo) o no pulverizada) y similares), sacárido de almidón (almidón de maíz y similares), lactosa, miel y alcohol de azúcar (D-manitol, eritritol y similares) y similares. Adicionalmente, la capa intermedia puede contener, donde sea 15 necesario, excipientes (por ejemplo, agente enmascarador (óxido de titanio y similares), agentes antiestáticos (óxido de titanio, talco y similares) y similares según sea apropiado.

La cantidad de la capa intermedia en la tableta es generalmente aproximadamente 5 partes en peso – aproximadamente 50 partes en 20 peso, de preferencia aproximadamente 10 – aproximadamente 45 partes en peso, por tableta.

La capa intermedia puede ser formada por un método convencional.

La capa intermedia puede ser formada de no solo una capa sino 25 también capas plurales (de preferencia, 2 – 3 capas).

La "tableta oralmente desintegradora" de la presente invención teniendo un diámetro de tableta de aproximadamente 5 – 20 mm, de preferencia aproximadamente 7 – 15 mm, más preferiblemente aproximadamente 8 – 13 mm, facilita el manejo para administración.

5 La "tableta oralmente desintegradora" de la presente invención muestra una rápida propiedad de desintegración oral o propiedad de disolución, y fuerza de preparación apropiada.

El tiempo de desintegración oral (un tiempo hasta que una tableta oralmente desintegradora está completamente desintegrada con saliva
10 en la cavidad oral de un hombre o mujer adulto saludable) de la tableta oralmente desintegradora de la presente invención, es dentro de aproximadamente 60 segundos, generalmente dentro de aproximadamente 50 segundos, de preferencia dentro de aproximadamente 40 segundos.

15 Adicionalmente, el tiempo de desintegración de la tableta oralmente desintegradora de la presente invención (tiempo hasta la desintegración completa de la tableta oralmente desintegradora en una prueba de desintegración realizada a una temperatura de solución de $37\pm 2^{\circ}\text{C}$ usando el aparato de prueba de desintegración descrito en la
20 Farmacopea japonesa y agua como una solución de prueba) está dentro de aproximadamente 90 segundos, de preferencia dentro de aproximadamente 60 segundos, muy preferiblemente dentro de aproximadamente 50 segundos.

Además, la tableta oralmente desintegradora de la presente
25 invención tiene dureza apropiada del nivel capaz de evitar daño en los

pasos de preparación y proceso de distribución, y la fuerza de la tableta oralmente desintegradora (valores medidos por un probador de dureza de tableta) es generalmente aproximadamente 20 – aproximadamente 100 N, más preferiblemente aproximadamente 30 – aproximadamente 90N.

La tableta oralmente desintegradora de la presente invención es administrada sin agua o junto con agua. Ejemplos de un método de administración incluyen (1) un método comprendiendo mantener la preparación de la presente invención en la boca y no tragar la preparación como es, y entonces disolver o desintegrar la preparación con una pequeña cantidad de agua o con saliva en la cavidad oral sin agua, o (2) un método que comprende tragar una preparación como es junto con agua. De manera alternativa, la tableta de la presente invención puede ser disuelta o desintegrada con agua, y entonces ser administrada.

Debido a que la tableta oralmente desintegradora de la presente invención comprende PPI, muestra actividad antiúlcera superior, acción inhibidora de secreción de ácido gástrico, acción protectora de mucosa, acción anti-Helicobacter pylori y similares.

Por otra parte, debido a que la tableta oralmente desintegradora de la presente invención contiene ácido acetilsalicílico, es útil como un agente para la supresión de formación de trombo o émbolo en las enfermedades de región de órgano circulatorio y vasos sanguíneos cerebrales, por ejemplo, angina pectoris (angina pectoris estable crónica, angina pectoris inestable) e infarto miocárdico; la profilaxis o

tratamiento de desórdenes cerebrovasculares isquémicos (ataque isquémico cerebral transiente (TIA), infarto cerebral); supresión de formación de trombo o émbolo después de operación de injerto de derivación de arteria coronaria (CABG) o angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA); y un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedad de Kawasaki (incluyendo secuelas cardiovasculares debidas a enfermedad de Kawasaki). Por lo tanto, la tableta oralmente desintegradora de la presente invención puede ser administrada para el propósito del tratamiento o supresión del inicio de úlcera gástrica o úlcera duodenal, al tiempo que continúa con la medicación de aspirina. Cuando la profilaxis o tratamiento de tales enfermedades es deseado, el PPI es administrado a aproximadamente 10 mg – aproximadamente 40 mg por día, y el ácido acetilsalicílico es administrado en (una dosis baja de) aproximadamente 70 mg – aproximadamente 120 mg por día.

Además, el ácido acetilsalicílico también puede ser usado como una clase de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), principalmente para el tratamiento de dolor, fiebre e inflamación. Los NSAIDs algunas veces provocan úlcera gástrica o úlcera duodenal. Sin embargo, en particular, en el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis y similares, debido a que QOL disminuye notablemente, la discontinuación de administración de NSAIDs es algunas veces difícil. En tales casos, la tableta oralmente desintegradora de la presente invención puede ser administrada para el propósito de tratar o suprimir el inicio de úlcera gástrica o úlcera duodenal, mientras que se continúa

con la administración de NSAIDs.

Cuando tal tratamiento es deseado, el PPI es administrado a aproximadamente 10 mg – aproximadamente 40 mg por día, y ácido acetilsalicílico es administrado a aproximadamente 240 mg –
5 aproximadamente 400 mg por día.

Por lo tanto, tal tableta oralmente desintegradora de la presente invención es útil como un medicamento de combinación de baja toxicidad y seguro de PPI y ácido acetilsalicílico.

La tableta oralmente desintegradora de la presente invención
10 puede ser administrada oralmente a mamíferos (por ejemplo, humano, mono, borrego, caballo, perro, gato, conejo, rata, ratón y similares) para el propósito de suprimir formación de trombo o émbolo en las enfermedades de región de órgano circulatorio y vasos sanguíneos cerebrales, tratar o prevenir úlcera provocada por agentes
15 antiinflamatorios no esteroideos; y similares.

Además del objetivo antes mencionado, la tableta oralmente desintegradora de la presente invención, y un antibiótico de penicilina (por ejemplo, amoxicilina y similares) y un antibiótico de eritromicina (por ejemplo, claritromicina y similares) pueden usarse en combinación
20 para eliminación bacteriana de *Helicobacter pylori* o ayudar la eliminación bacteriana.

La dosis diaria de la preparación sólida de la presente invención varía dependiendo del nivel de síntoma, edad, sexo, peso corporal de sujeto de administración, plazo de administración, intervalo, la clase de
25 ingrediente activo y similares, y no es particularmente limitada.

Además, la tableta oralmente desintegradora de la presente invención puede ser administrada una vez al día o en 2 – 3 porciones por día.

Ejemplos

5 La presente invención es explicada con más detalle en lo siguiente al referirse a Ejemplos de referencia, Ejemplos y Evaluaciones (Ejemplos experimentales), los cuales no van a ser interpretados como limitantes. En lo siguiente, los aditivos de formulación usados en los Ejemplos de referencia y Ejemplos fueron los productos de Farmacopea
10 Japonesa y productos de excipientes farmacéuticos japoneses.

Ejemplo de referencia 1

Producción de gránulos finos entéricos de lansoprazol

Gránulos finos de medicamento principal

15 Nonpareil 105 (nombre comercial, 39.6 kg) se colocó en un granulador de recubrimiento de lecho fluidizado centrífugo (fabricado por Powrex Corporation, MP-400), y una solución de recubrimiento de medicamento principal teniendo la siguiente composición y preparada por adelantado fue atomizado para recubrimiento. Adicionalmente, una
20 solución de recubrimiento de capa intermedia teniendo la siguiente composición y preparada por adelantado fue atomizada para recubrimiento. Después de la terminación de recubrimiento, los gránulos fueron secados para dar los gránulos finos de medicamento principal (145.2 kg).

25

Solución de recubrimiento de medicamento principal		
	Lansoprazol	39.60 kg
	Carbonato de magnesio	13.20 kg
	Hidroxipropilcelulosa de baja substitución	6.60 kg
5	Hidroxipropilcelulosa	13.20 kg
	(agua purificada)	(185 l)

Solución de recubrimiento de capa intermedia		
	HPMC	9.24 kg
10	Hidroxipropilcelulosa de baja substitución	6.60 kg
	Talco de esterilización	3.96 kg
	Oxido de titanio	3.96 kg
	Manitol	9.24 kg
	(agua purificada)	(99.0 l)

15

Gránulos finos entéricos de lansoprazol

Los gránulos finos de medicamento principal (44.0 kg) fueron colocados en un granulador de recubrimiento de lecho fluidizado centrífugo (fabricado por Powrex Corporation, MP-400), y se atomizó para recubrimiento una solución de recubrimiento entérico 1 teniendo la siguiente composición y preparada por adelantado. Entonces, una solución de recubrimiento entérico 2 teniendo la siguiente composición fue preparada por adelantado se atomizó para recubrimiento. Además, una solución de sobre-recubrimiento teniendo la siguiente composición y preparada por adelantado fue atomizado por recubrimiento. Después de

20

25

la terminación de recubrimiento, los gránulos fueron secados para dar gránulos finos entéricos de lansoprazol (108 kg).

Solución de monoestearato de glicerol

5	Monoestearato de glicerol	3.150 kg
	Polisorbato 80	0.945 kg
	Oxido férrico amarillo	0.0315 kg
	Oxido férrico rojo	0.0315 kg
	(agua purificada)	(63 l)

10

Solución de recubrimiento entérico 1

Eudragit L30D-55 9.614 kg de cantidad sólida
(32.05 kg) (cantidad líquida)

Eudragit NE30D 1.071 kg de cantidad sólida
(3.570 kg) (cantidad líquida)

15

Polietilengicol 6000 1.071 kg
Anhídrido cítrico 0.01260 kg
(agua purificada) (31.8 l)

Solución de monoestearato de glicerol 0.8316 kg de cantidad sólida
(13.4 kg) (cantidad líquida)

20

Solución de recubrimiento entérico 2

Eudragit L30D-55 35.28 kg de cantidad sólida
(117.6 kg) (cantidad líquida)

25 Eudragit NE30D 3.919 kg de cantidad sólida

- (13.06 kg) (cantidad líquida)
- Citrato de trietilo7.854 kg
- Anhídrido cítrico0.02100 kg
- (agua purificada)(9.33 l)
- 5 Solución de monoestearato de glicerol3.3264 kg de cantidad sólida
- (53.7 kg) (cantidad líquida)
- Solución de sobre-recubrimiento
- Manitol4.200 kg
- 10 (agua purificada)(25.2 l)

Ejemplo 1

Un producto premezclado de aspirina (aspirina:almidón de maíz=90:10 producto de granulación seca, fabricado por Rhodia, Rhodine 2312, 1080 g), manitol (fabricado por Roquette Pharma, PEARLITOL 200SD, 924 g), carmelosa (240 g), anhídrido cítrico (21.6 g), aspartame (24.0 g) y aceite hidrogenado (110.4 g) se midieron y mezclaron para dar el gránulo A. Glicinato de aluminio (88.0 g), carbonato de magnesio (176.0 g), manitol (fabricado por Roquette Pharma, PERALITOL 200SD, 403.3 g) y celulosa cristalina (47.7 g) se midieron y colocaron en un secador de lecho fluidizado (POWREX CORPORATION, LAB-1), y la mezcla se granuló mientras que se atomizó una solución de hidroxipropilcelulosa al 5% (HPC-L) (540.8 g) y se secó para dar gránulos. Adicionalmente, los gránulos fueron obtenidos al repetir en la misma manera y se mezclaron con los gránulos producidos

antes para dar el gránulo B. El gránulo B (1113.0 g), gránulos finos entéricos de lansoprazol (1620 g), crospovidona (179.4 g), aspartame (32.4 g), celulosa cristalina (259.2 g, fabricada por Asahi Ksei, CEOLUS KG-1000), Neusilin (fabricada por Fuji Chemical Industries, nombre comercial, 66.0 g) y estearato de magnesio (30.0 g) fueron medidos y mezclados para dar el gránulo C. El gránulo y gránulo C fueron tableteados usando una máquina tableteadora (PICCOLA, fabricada por RIVA) a una presión de tableteado de 11 kN para dar una tableta en capas teniendo un diámetro de 11 mm (preparación 1). La composición por tableta de esta preparación 1 es mostrada en la Tabla 1.

Tabla 1
Composición de mezclado de preparación 1

Componente	Preparación 1
Aspirina	81
Almidón de maíz	9.00
Manitol	77.0
Carmelosa	20.0
Anhídrido cítrico	1.8
Aspartame	2.0
Aceite hidrogenado	9.2
Gránulo A subtotal (mg)	200.0
Glicinato de aluminio	11.0
Carbonato de magnesio	22.0
Manitol	50.41

Celulosa cristalina	5.96
HPC-L	3.38
Gránulos finos de lansoprazol	135
Crospovidona	14.95
Aspartame	2.70
Celulosa cristalina	21.60
Neusilin	5.50
Estearato de magnesio	2.50
Gránulo C subtotal (mg)	275.00
Total (mg)	475.00

Ejemplo 2

Un producto premezclado de aspirina (aspirina:almidón de maíz=90:10 producto de granulación seca, fabricado por Rhodia, Rhodine 2312, 1800 g), manitol (fabricado por Roquette Pharma, PEARLITOL 200SD, 1540 g), carmelosa (400 g), anhídrido cítrico (36.0 g), aspartame (40.0 g) y aceite hidrogenado (184.0 g) fueron medidos y mezclados para dar el gránulo D. Manitol (fabricado por Roquette Pharma, PEARLITOL 200SD, 604.9 g) y celulosa cristalina (71.5 g) se midieron y colocaron en un secador de lecho fluidizado (POWREX CORPORATION, MP-01), y la mezcla se granuló mientras que se atomizaba una solución de hidroxipropilcelulosa al 5% (811.2 g) y se secó para dar el gránulo E. El gránulo E (298.9 g), gránulos finos entéricos de lansoprazol (675 g), crospovidona (74.75 g), aspartame (13.52 g), celulosa cristalina (108 g, fabricada por Asahi Kasei, CEOLUS

KG-1000), Neusilin (fabricado por Fuji Chemical Industries, nombre comercial, 27.48 g) y estearato de magnesio (12.5 g) se midieron y mezclaron para dar el gránulo F. El gránulo D y gránulo F fueron tableteados usando una máquina tableteadora (PICCOLA, fabricada por RIVA) a una presión de tableteo de 15 kN para dar una tableta en capas teniendo un diámetro de 11 mm (preparación 2). La composición por tableta de preparación 2 es mostrada en la Tabla 2.

Tabla 2

10 Composición de mezclado de preparación 2

Componente	Preparación 2
Aspirina	81
Almidón de maíz	9.00
Manitol	77.0
Carmelosa	20.0
Anhídrido cítrico	1.8
Aspartame	2.0
Aceite hidrogenado	9.2
Gránulo D subtotal (mg)	200.0
Manitol	50.41
Celulosa cristalina	5.96
HPC-L	3.38
Gránulos finos de lansoprazol	135
Crospovidona	14.95
Aspartame	2.70

Celulosa cristalina	21.60
Neusilin	5.50
Estearato de magnesio	2.50
Gránulo F subtotal (mg)	242.00
Total (mg)	442.00

Ejemplo 3

Un producto premezclado de aspirina (aspirina:almidón de
maíz=90:10 producto de granulación seca, fabricado por Rhodia,
5 Rhodine 2312, 900 g), manitol (fabricado por Roquette Pharma,
PEALITOL 200SD, 760 g), carmelosa (200 g), anhídrido cítrico (17.93 g),
aspartame (20.0 g), ácido silícico anhidro ligero (10.0 g) y aceite
hidrogenado (91.99 g) se midieron y se mezclaron para dar gránulo G.
Glicinato de aluminio (550.3 g), carbonato de magnesio (1100.2 g),
10 manitol (fabricado por Roquette Pharma, PEARLITOL 200SD, 2545.5 g)
y celulosa cristalina (298.0 g) se midieron y colocaron en un secador de
lecho fluidizado (Freund Corporation, FLO-5M), y la mezcla se granuló
mientras que se atomizaba una solución de hidroxipropilcelulosa al 7%
(2414 g) y se secaron para dar gránulos. Adicionalmente, los gránulos
15 fueron obtenidos al repetir en la misma manera y se mezclaron con los
gránulos producidos antes para dar el gránulo H. Gránulo H (109.17 g),
gránulos finos entéricos de lansoprazol (2025.2 g), crospovidona (224.3
g), aspartame (40.5 g), celulosa cristalina (323.8 g, fabricada por Asahi
Kasei, CEOLUS KG-1000), Neusilin (fabricado por Fuji Chemical
20 Industries, nombre comercial, 82.5 g) y estearato de magnesio (37.5 g)

se midieron y mezclaron para dar el gránulo I. El gránulo G y gránulo I se tabletearon usando una máquina tableteadora (PICCOLA, fabricada por RIVA) a una presión de tableteo de 8.6 kN para dar una tableta en capas teniendo un diámetro de 10 mm (preparación 3). La composición por tableta de preparación 3 es mostrada en la Tabla 3.

Tabla 3
Composición de mezclado de preparación 3

Componente	Preparación 3
Aspirina	81
Almidón de maíz	9.00
Manitol	76.0
Carmelosa	20.0
Anhídrido cítrico	1.8
Aspartame	2.0
Acido silícico anhidro ligero	1.0
Aceite hidrogenado	9.2
Gránulo G subtotal (mg)	200.0
Glicinato de aluminio	11.0
Carbonato de magnesio	22.0
Manitol	50.41
Celulosa cristalina	5.96
HPC-L	3.38
Gránulos finos de lansoprazol	135
Crospovidona	14.95

Aspartame	2.70
Celulosa cristalina	21.60
Neusilin	5.50
Estearato de magnesio	2.50
Gránulo I subtotal (mg)	275.00
Total (mg)	475.00

Ejemplo 4

Aspirina (1214.6 g), almidón de maíz (135.0 g), manitol (fabricado por Roquette Pharma, PEARLITOL 200SD, 1140.2 g), carmelosa (300.0 g), anhídrido cítrico (27.0 g), aspartame (30.0 g), ácido silícico anhidro ligero (14.93 g) y aceite hidrogenado (138.2 g) se midieron y mezclaron para dar el gránulo J. El gránulo J y el gránulo I antes mencionado se tabletearon usando una máquina tableteadora (PICCOLA, fabricada por RIVA) a una presión de tableteo de 10 kN para dar una tableta en capas teniendo un diámetro de 10.5 mm (forma: 2 paso R) (preparación 4). La composición por tableta de la preparación 4 es mostrada en la Tabla 4.

Tabla 4

Composición de mezclado de la preparación 4

Componente	Preparación 4
Aspirina	81
Almidón de maíz	9.00
Manitol	76.0

Carmelosa	20.0
Anhídrido cítrico	1.8
Aspartame	2.0
Acido silícico anhidro ligero	1.0
Aceite hidrogenado	9.2
Gránulo J subtotal (mg)	200.0
Glicinato de aluminio	11.0
Carbonato de magnesio	22.0
Manitol	50.41
Celulosa cristalina	5.96
HPC-L	3.38
Gránulos finos de lansoprazol	135
Crospovidona	14.95
Aspartame	2.70
Celulosa cristalina	21.60
Neusilin	5.50
Estearato de magnesio	2.50
Gránulo I subtotal (mg)	275.00
Total (mg)	475.00

Ejemplo 5

Un producto premezclado de aspirina (aspirina:almidón de
maíz=90:10 producto de granulación seca, fabricado por Rhodia,
5 Rhodine 2312, 31500 g), manitol (fabricado por Roquette Pharma,
PEARLITOL 200SD, 28420 G), carmelosa (700 g), anhídrido cítrico (630

g), aspartame (700 g), ácido silícico anhidro ligero (fabricado por NIPPON AEROSIL, AEROSIL, 350 G) y aceite hidrogenado (1400 g) fueron medidos y mezclados por un mezclador de tambor para dar el gránulo K. Glicinato de aluminio 4840 g, carbonato de magnesio (9680 g), manitol (fabricado por Roquette Pharma, PEARLITOL 200SD, 22180 G), celulosa cristalina (fabricado por Asahi Kasei, CEOLUS PH-101, 2622 g), crospovidona (6578 g), aspartame (1188 g), celulosa cristalina (9504 g, fabricada por Asahi Kasei, CEOLUS KG-1000) y Neusilin (fabricada por Fuji Chemical Industries, nombre comercial, 2420 g), se midieron y se colocaron en un secador de lecho fluidizado (POWREX CORPORATION, tipo WSG-60) y la mezcla se granuló mientras que se atomizaba una solución de hidroxipropilcelulosa al 6% (24785 g) y se secó para dar el gránulo L. El gránulo L se tamizó mediante un molino de poder, 34380 g del mismo se midió y mezcló con gránulos finos entéricos de lansoprazol (33750 g) y estearato de magnesio (625 g) por un mezclador de tambor para dar el gránulo M. El gránulo K y gránulo M se tabletearon usando una máquina tableteadora (fabricada por HATA IRON WORKS CO., LTD., HT-CVX54LS-UW/C&3L) a una presión de tableteado de 11 kN para dar una tableta en capas teniendo un diámetro de 10.5 mm. Esta tableta en capas se secó a vacío para dar la preparación 5. La composición por tableta de preparación 5 es mostrada en la Tabla 5.

Tabla 5
Composición de mezclado de preparación 5

Componente	Preparación 5
Aspirina	81
Almidón de maíz	9.00
Manitol	81.2
Carmelosa	20.0
Anhídrido cítrico	1.8
Aspartame	2.0
Acido silícico anhidro ligero	1.0
Aceite hidrogenado	4.0
Gránulo K subtotal (mg)	200.0
Glicinato de aluminio	11.0
Carbonato de magnesio	22.0
Manitol	50.41
Celulosa cristalina (PH101)	5.96
HPC-L	3.38
Crospovidona	14.95
Aspartame	2.70
Celulosa cristalina (KG1000)	21.6
Neusilin	5.50
Gránulos finos de lansoprazol	135
Estearato de magnesio	2.50
Gránulo M subtotal (mg)	275.00
Total (mg)	475.00

Evaluación

Ejemplo experimental 1

Las tabletas obtenidas en el Ejemplo 1 y Ejemplo 5, después de almacenamiento en la botella cerrada con un desecante a 40°C durante 1 mes, se cuantificaron por el contenido de aspirina en la preparación mediante cromatografía líquida de alto desempeño. La proporción residual (5) de aspirina (=contenido de aspirina después de almacenamiento/contenido de aspirina inicialx100) se calculó del valor cuantificado. Para evaluación, una proporción residual de aspirina de no menos de 95% y no más de 100% se marcó con O, no menos de 90% y menos de 95% con Δ, y menos de 90% con x. Los resultados de evaluación son mostrados en la Tabla 6.

Tabla 6

Resultados de prueba de estabilidad de aspirina

Ejemplo 1	O
Ejemplo 5	O

Ejemplo experimental 2

Las tabletas obtenidas en el Ejemplo 1 y Ejemplo 5 fueron medidas para el tiempo de desintegración oral. El tiempo para colocar la tableta en la boca de un individuo saludable a la disolución del mismo sin morderla fue tomado como el tiempo de desintegración oral (promedio de n=2). Los resultados son mostrados en la Tabla 7.

Tabla 7

Resultados de medición de tiempo de desintegración oral

Ejemplo 1	37 segundos
Ejemplo 5	43 segundos

Ejemplo experimental 3

5 Usando un aparato de medición de tableta (fabricado por PHARMA TEST), las tabletas obtenidas en el Ejemplo 1 y Ejemplo 5 se midieron para la dureza de tableta inicial. La prueba se realizó 5 veces para el Ejemplo 1 y 10 veces para el Ejemplo 5 y los valores promedio del mismo son mostrados en la Tabla 8.

10

Tabla 8

Resultados de medición de dureza de tableta

Ejemplo 1	61N
Ejemplo 5	56N

Aplicabilidad industrial

15 Debido a que la tableta oralmente desintegradora de la presente invención contiene PPI teniendo una acción inhibidora de secreción de ácido fuerte y ácido acetilsalicílico, que es una clase de NSAIDs, puede ser administrado para tratar o suprimir el inicio de úlcera gástrica o úlcera duodenal mientras que continúa la administración de NSAIDs.

20 Además, la tableta oralmente desintegradora de la presente invención muestra alta estabilidad de los ingredientes activos, y expresa el efecto

farmacológico de los ingredientes activos de manera estable y rápida después de la administración. Adicionalmente, la tableta oralmente desintegradora de la presente invención es conveniente debido a que puede ser administrada a demanda fácilmente, en cualquier momento y en cualquier lugar, sin agua.

Aunque algunas de las modalidades de la presente invención han sido descritas en detalle en lo anterior, es posible, sin embargo, para aquéllos de habilidad ordinaria en la técnica hacer varias modificaciones y cambios a las modalidades particulares mostradas sin apartarse substancialmente de la enseñanza y ventajas de la presente invención. Tales modificaciones y cambios son abarcados en el espíritu y alcance de la presente invención como se expone en las reivindicaciones anexas.

La presente invención se basa en JP2010-270276, los contenidos de la cual son abarcados en su totalidad en la presente.

REIVINDICACIONES

1. Una tableta oralmente desintegradora de múltiples capas comprendiendo (1) una capa conteniendo gránulos finos entéricos que
5 comprende un inhibidor de bomba de protones, y (2) una capa conteniendo ácido acetilsalicílico.

2. La tableta oralmente desintegradora de múltiples capas de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la capa conteniendo gránulos finos entéricos comprende un antiácido en una parte diferente que los
10 gránulos finos entéricos.

3. La tableta oralmente desintegradora de múltiples capas de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el antiácido es al menos una clase de componente seleccionado del grupo que consiste de óxido de metal, hidróxido de metal, carbonato de metal alcalino-térreo y glicinato
15 de aluminio.

4. La tableta oralmente desintegradora de múltiples capas de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el óxido de metal es al menos una clase seleccionada del grupo que consiste de óxido de magnesio, silicato de magnesio, gel de hidróxido de aluminio seco y
20 aluminometasilicato de magnesio.

5. La tableta oralmente desintegradora de múltiples capas de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el hidróxido de metal es al menos una clase seleccionada del grupo que consiste de hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, hidrotalcita sintética, coprecipitado de
25 hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, coprecipitado de

hidróxido de aluminio, carbonato de magnesio y carbonato de calcio y coprecipitado de hidróxido de aluminio y carbonato ácido de sodio.

6. La tableta oralmente desintegradora de múltiples capas de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el carbonato de metal
5 alcalino-térreo es carbonato de calcio o carbonato de magnesio.

7. La tableta oralmente desintegradora de múltiples capas de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el antiácido es una mezcla de carbonato de magnesio y glicinato de aluminio.

8. La tableta oralmente desintegradora de múltiples capas de
10 acuerdo con la reivindicación 2, en donde el contenido del antiácido es aproximadamente 10 mg – aproximadamente 100 mg.

9. La tableta oralmente desintegradora de múltiples capas de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor de bomba de protones es lansoprazol, omeprazol, rabeprazol, pantoprazol o una
15 forma ópticamente activa del mismo o una sal del mismo.

10. La tableta oralmente desintegradora de múltiples capas de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el contenido del ácido acetilsalicílico es aproximadamente 70 mg – aproximadamente 120 mg por tableta.

20 11. La tableta oralmente desintegradora de múltiples capas de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la capa conteniendo ácido acetilsalicílico comprende carboximetilcelulosa.

12. La tableta oralmente desintegradora de múltiples capas de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la capa conteniendo gránulos
25 finos entéricos comprendiendo un inhibidor de bomba de protones

comprende al menos una clase de un desintegrante seleccionado de crospovidona y aluminometasilicato de magnesio en una parte diferente que los gránulos finos entéricos.

13. La tableta oralmente desintegradora de múltiples capas de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la capa conteniendo ácido acetilsalicílico comprende un lubricante.

14. La tableta oralmente desintegradora de múltiples capas de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el lubricante es aceite hidrogenado.

15. La tableta oralmente desintegradora de múltiples capas de acuerdo con la reivindicación 1, en donde es una tableta de bi-capa.

16. La tableta oralmente desintegradora de múltiples capas de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una capa intermedia entre (1) la capa conteniendo gránulos finos entéricos comprendiendo un inhibidor de bomba de protones y (2) la capa conteniendo ácido acetilsalicílico.

17. La tableta oralmente desintegradora de múltiples capas de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ácido acetilsalicílico no es con recubrimiento entérico.

18. La tableta oralmente desintegradora de múltiples capas de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el peso de tableta es aproximadamente 300 mg – aproximadamente 800 mg, y la proporción en peso de (1) la capa conteniendo gránulos finos entéricos comprendiendo un inhibidor de bomba de protones y (2) la capa conteniendo ácido acetilsalicílico es aproximadamente 10:1 –

aproximadamente 1:10.

19. La tableta oralmente desintegradora de múltiples capas de acuerdo con la reivindicación 1, teniendo una superficie curva en una superficie de tableta.

5 20. La tableta oralmente desintegradora de múltiples capas de acuerdo con la reivindicación 1, teniendo un tiempo de desintegración oral dentro de aproximadamente 60 segundos.

21. La tableta oralmente desintegradora de múltiples capas de acuerdo con la reivindicación 1, teniendo una dureza de tableta de
10 aproximadamente 20 – aproximadamente 100 N.

RESUMEN

La presente invención se refiere a una tableta oralmente desintegradora de una estructura de múltiples capas, la cual tiene (1) una capa que contiene microgránulos de recubrimiento entérico conteniendo un inhibidor de bomba de protones, y (2) una capa que contiene ácido acetilsalicílico. La tableta oralmente desintegradora es caracterizada porque: los ingredientes activos del mismo (el inhibidor de bomba de protones y aspirina) tienen alta estabilidad; y efectos farmacológicos de los ingredientes activos son exhibidos de manera estable y rápidamente después de la administración.

15

20

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

fe

C

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

14656
08085

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 obediencia a lo dispuesto en el párrafo 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 trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

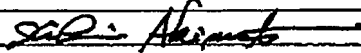
promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
agentes oficiosos.

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



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

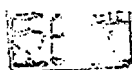
9. Seal/stamp:



10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs



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





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.

Kiyomi Fujita
Kiyomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau



総第 3603 号



証 明

大阪法務局所属公証人 藤田清臣

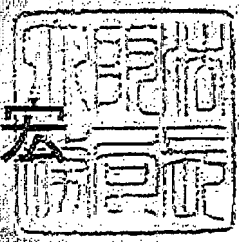
平成 16 年 12 月 14 日付

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 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 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.
FAX: (06) 6944-6248 TEL: (06) 6944-6472-6473
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



YK

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory

A W000140



THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

Osaka Chamber of Commerce & Industry
1-1-1, Honcho, Naka-ku, Osaka 541-0801, Japan
Tel: 06-6221-1111 Fax: 06-6221-1112

Osaka Chamber of Commerce & Industry

Osaka Chamber of Commerce & Industry

Osaka Chamber of Commerce & Industry

Osaka Chamber of Commerce & Industry

Osaka Chamber of Commerce & Industry

Osaka Chamber of Commerce & Industry

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL LEGAL
2005 FEB -14 A 2:33
Jefe de LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

DE RELACIONES
EXTERIORES
085749
PARA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japon, 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

Derechos: US\$23.00

RAFAEL RICARDO GROSZO
Segundo Secretario

88

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 LIMITED** 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.

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

89
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)

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

Certificado

5. en Osaka
6. DIC 17 DE 2004
7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. No. 04149

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS + INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

9. Sello/estampilla

10. Firma:



Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA
2-8 SOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-6413 6411
URL: <http://www.osaka.cci.or.jp/>

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1015 FEB 08 12:39

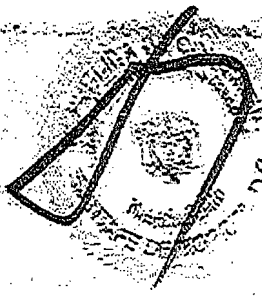
UCB
OFICINA DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

3133911

Díaz Varón
COT. FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SEMEJANZA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEÑTO DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE
BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE VAS: FIRMAS EL:
Díaz Varón
200902
CORRESPONDE A LA FIRMA REGISTRADA POR
EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ
06 FEB 2005



91

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.

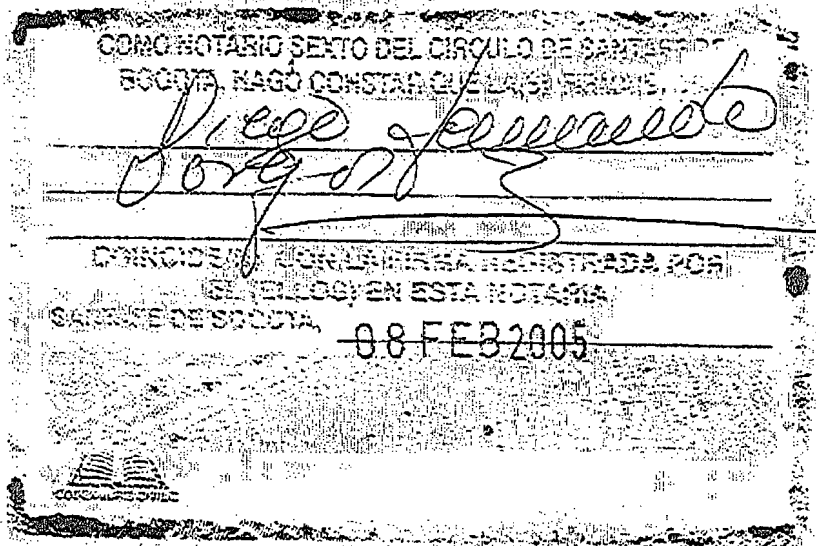
Pagados los derechos consulares.

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 deja copia en esta
oficina para su confrontación.

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

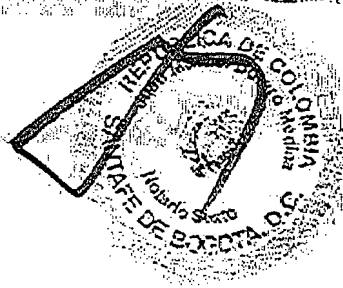
Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB - 8 P 2:40

[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395

[Signature]
EUTATIRAN APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

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

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **05 NOV 2009**
 Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Comparado(aron) *[Firma]*
[Firma]
 Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
438019 *[Firma]*
354553 *[Firma]*
 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.

Quintero Arturo
Luz Clemencia Bedez



ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

CESION

ASSIGNMENT

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)
1. Yasushi MIMA
2. Tetsuya KAWANO
3. Yumiko ISHII
domiciliado(s) en

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)
TABLETA ORALMENTE DESINTEGRADORA

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
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 República de Colombia.

I (we), the undersigned
1. Yasushi MIMA
2. Tetsuya KAWANO
3. Yumiko ISHII
Of
c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku,
Osaka-shi, Osaka 532-0024 Japan
state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
ORALLY DISINTEGRATING TABLET

state as well, that assign, without reservations or limitations in favor 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
en/in **Osaka, Japan**

por/by **Yasushi MIMA**

Firma/Signature **Yasushi Mima**

Dado y firmado hoy/Given and signed this
en/in **Osaka, Japan**

por/by **Tetsuya KAWANO**

Firma/Signature **Tetsuya Kawano**

Dado y firmado hoy/Given and signed this
en/in **Osaka, Japan**

por/by **Yumiko ISHII**

Firma/Signature **Yumiko Ishii**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0064855
		Bogotá D.C., Julio 02 de 2013 - 11:35:20

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	53780	04/06/2013		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	59904	18/06/2013		450.000.00
RECIBO DE CA	999999999	62660	26/06/2013		50.000.00
RECIBO DE CA	999999999	62684	26/06/2013		325.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
			<u>\$500.000.00</u>

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-156481- -00000-0000

Fecha: 2013-07-03 11:46:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eye: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 896

COLO: 14656- 841-117-8

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 031/616	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 2010-270276	(32) Fecha 2010/12/03	(33) País JP
		(72) Inventor(es) YASUSHI MIMA Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 2013/07/03		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2012/06/07
	Fecha de presentación de la solicitud: 2011/12/02		N° publicación: WO 2012/074110 A1
	No. de solicitud PCT/JP2011/077978		
(54) Titulo: TABLETA ORALMENTE DESINTEGRADORA			

Resumen:

La presente invención se refiere a una tableta oralmente desintegradora de una estructura de múltiples capas, la cual tiene (1) una capa que contiene microgránulos de recubrimiento entérico conteniendo un inhibidor de bomba de protones, y (2) una capa que contiene ácido acetilsalicílico. La tableta oralmente desintegradora es caracterizada porque: los ingredientes activos del mismo (el inhibidor de bomba de protones y aspirina) tienen alta estabilidad; y efectos farmacológicos de los ingredientes activos son exhibidos de manera estable y rápidamente después de la administración.



No. 13-156481- -00000-0000

Fecha: 2013-07-03 11:46:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 896

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILID

☐	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 INVENCION 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 ☐