

R U 2 6 0 1 6 2 0 C 2



(19) RU⁽¹¹⁾ 2 601 620⁽¹³⁾ C2

(51) МПК
A61K 31/4412 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013157528/15, 24.05.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.05.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
25.05.2011 JP 2011-116884

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2015 Бюл. № 18

(45) Опубликовано: 10.11.2016 Бюл. № 31

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2311903 C2, 10.12.2007. EA 11573
B1, 28.04.2009. WO 2001087272 A2, 22.11.2001.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 25.12.2013

(86) Заявка РСТ:
JP 2012/063260 (24.05.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/161240 (29.11.2012)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ОКАМОТО Такуми (JP),
ЙОСИДЗАВА Такаси (JP),
ОХНИСИ Йосито (JP)

(73) Патентообладатель(и):

ТАЙХО ФАРМАСьюТИКАЛ КО., ЛТД.
(JP)

R U 2 6 0 1 6 2 0 C 2

(54) ПОКРЫТАЯ СУХИМ СПОСОБОМ ТАБЛЕТКА, СОДЕРЖАЩАЯ ТЕГАФУР, ГИМЕРАЦИЛ
И ОТЕРАЦИЛ КАЛИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к покрытой сухим способом таблетке. Покрытая сухим способом перорально распадающаяся таблетка содержит: внутреннее ядро, содержащее в качестве активных ингредиентов тегафур, гимерацил и отерацил калия, и внешнюю оболочку, содержащую

кристаллическую целлюлозу, лактозу, кросповидон и частично предварительно желатинизированный крахмал, взятые при определенном соотношении. Вышеописанная таблетка обладает механической прочностью и быстро перорально распадается. 8 з.п. ф-лы, 1 ил., 5 табл., 4 пр.

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) RU⁽¹¹⁾ 2 601 620⁽¹³⁾ C2

- (51) Int. Cl.
A61K 31/4412 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2013157528/15, 24.05.2012

(24) Effective date for property rights:
24.05.2012

Priority:

(30) Convention priority:
25.05.2011 JP 2011-116884

(43) Application published: 27.06.2015 Bull. № 18

(45) Date of publication: 10.11.2016 Bull. № 31

(85) Commencement of national phase: 25.12.2013

(86) PCT application:
JP 2012/063260 (24.05.2012)

(87) PCT publication:
WO 2012/161240 (29.11.2012)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "JUridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

OKAMOTO Takumi (JP),
JOSIDZAVA Takasi (JP),
OKHNISI Josito (JP)

(73) Proprietor(s):

TAJKHO FARMASJUTIKAL KO., LTD. (JP)

R U 2 6 0 1 6 2 0 C 2

(54) DRY COATED TABLET, CONTAINING TEGAFUR, GIMERACIL AND POTASSIUM OTERACIL

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceutics.

SUBSTANCE: invention relates to pharmaceutical industry, namely to dry coated tablet. Dry coated orally disintegrating tablet contains: inner core, containing tegafur, gimeracil and potassium oteracil as active components, and outer shell, containing crystalline

cellulose, lactose, crospovidone and partially preliminarily gelated starch, taken in certain proportions.

EFFECT: above tablet has mechanical strength and is quickly orally disintegrated.

9 cl, 1 dwg, 5 tbl, 4 ex

Область техники, к которой относится изобретение

[0001] Настоящее изобретение относится к покрытой сухим способом таблетке для перорального введения, содержащей тегафур гимерацил и отерацил калия.

Уровень техники

[0002] Комбинированное лекарственное средство, содержащее тегафур, гимерацил и отерацил калия, представляет собой противоопухолевое средство, которое обладает признаком низкой токсичности для органов пищеварения, при этом обладая повышенным противоопухолевым эффектом, и ее получают путем смешивания тегафура, который представляет собой пролекарство фторурацила (5-FU), с гимерацилом, который представляет собой ингибитор расщепления 5-FU, и отерацилом калия, который представляет собой ингибитор фосфорилирования. Средство широко используют в клинической области в качестве перорально вводимого химиотерапевтического средства против рака (патентная литература 1).

[0003] В настоящее время комбинированное лекарственное средство, содержащее тегафур, гимерацил и отерацил калия, коммерчески доступно в гранулированной форме под названием «комбинированная гранула TS-1»; и в виде капсулы под названием «комбинированная капсула TS-1», которая содержит тегафур:гимерацил:отерацил калия в молярном отношении 1:0,4:1 (патентная литература 2). Однако поскольку капсулы и гранулы иногда сложно глотать пожилым людям, имеющим пониженную глотательную функцию, в клинической области существует потребность в пероральном распаде таблетки, которая незамедлительно распадается во рту и которую можно легко принимать внутрь даже человеку, который имеет сложности с глотанием.

[0004] Как правило, активные ингредиенты, показывающие противоопухолевый эффект, часто имеют более высокую фармакологическую активность, поскольку их классифицируют как мощные лекарственные средства. Тегафур является одним из них, и при обращении с ним необходима большая осторожность. В том случае, если активный ингредиент противоракового средства не покрыт или рассредоточение активного ингредиента происходит из-за разлома или откалывания препарата, возможность экспозиции лекарственного средства может увеличиваться не только для медицинских работников, но также для пациентов, которые принимают лекарственное средство, и людей, оказывающих помощь при приеме лекарственного средства. Как правило, способы, используемые для того, чтобы уменьшить экспозицию лекарственного средства, включают инкарпуляцию медицинского средства в капсулу, состоящую из желатина или подобного; и покрывание медицинского средства сахаром, полимером или подобным для того, чтобы сформировать таблетку. Однако поскольку эти способы вызывают задержку в распаде фармацевтического препарата, нельзя ожидать незамедлительного распада во рту.

[0005] Кроме того, попытка повысить способность к распаду у перорально распадающейся таблетки часто ведет к фармацевтическому препарату, который имеет низкую прочность. Такой препарат не может перенести процессы изготовления и распределения, а также распределения с использованием автоматической делительной и упаковывающей машины, в которой медицинское средство делят на части посредством падения с высоты, как правило, приблизительно 1 м. Это приводит к ломке и раскалыванию препарата и вопросам, касающимся повышения риска экспозиции медицинского средства для лиц, оказывающих медицинский уход, и т.д.

[0006] В качестве фармацевтического препарата, содержащего тегафур, гимерацил и отерацил калия, например, в патентной литературе 3 раскрыто комбинированное лекарственное средство, содержащее тегафур, гимерацил и отерацил калия, который

вводят перорально и который стабилен во влажных условиях. Однако формулируемый препарат предполагается как имеющий повышенную стабильность как препарат, и не принимается во внимание проглатываемость и т.д. для пациентов, которые имеют сложности с глотанием. Кроме того, добавление дезинтегранта и т.п. к сахару, который считается стабильным, для улучшения функций таблетки, таких как распад, ведет к дестабилизации активного ингредиента. Кроме того, в патентной литературе 4 раскрыта перорально распадающаяся комбинированная таблетка, содержащая тегафур, гимерацил и отерацил калия. Однако в этом патенте не приняты какие-либо меры против экспозиции лекарственного средства для лиц, оказывающих медицинский уход, лиц, осуществляющих уход, и т.д., даже несмотря на то, что данное лекарственное средство представляет собой противораковое средство с высокой активностью.

Список цитируемой литературы

Патентная литература

[0007]

15 Патентная литература 1: JP2614164B2

Патентная литература 2: WO2009084216A1

Патентная литература 3: JP2010235539A

Патентная литература 4: CN1660105A

Сущность изобретения

20 Техническая проблема

[0008] Как описано выше, в ответ на прежде известные комбинированные лекарственные средства, содержащие тегафур, гимерацил и отерацил калия, возникла потребность в лекарственном средстве, у которого достаточно снижен риск экспозиции лекарственного средства, которое имеет достаточную прочность таблетки и не ведет к ухудшению соблюдения режима приема лекарственного средства.

[0009] Задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы предоставить покрытую сухим способом комбинированную таблетку, содержащую тегафур, гимерацил и отерацил калия. Таблетка достигает снижения риска экспозиции лекарственного средства и незамедлительного распада и обладает достаточной прочностью таблетки. В

30 частности, задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить покрытую сухим способом таблетку, которая обладает достаточной механической прочностью, достигает снижения риска экспозиции лекарственного средства и незамедлительно распадается во рту; этого достигают посредством объединения внешней оболочки, обладающей прекрасной уплотняемостью и превосходной способностью к распаду, и 35 внутреннего ядра, содержащего активный ингредиент.

Решение проблемы

[0010] Для того чтобы решить описанную выше проблему, авторы настоящего изобретения приняли попытки производства различных перорально вводимых комбинированных таблеток, содержащих тегафур, гимерацил и отерацил калия.

40 [0011] Как результат, они разработали препарат, который обладает достаточной механической прочностью, достигает снижения риска экспозиции лекарственного средства и незамедлительно распадается во рту, посредством формирования покрытой сухим способом таблетки путем объединения внутреннего ядра, содержащего тегафур, гимерацил и отерацил калия; и внешней оболочки, формируемой из конкретной добавки 45 и обладающей превосходной уплотняемостью и превосходной способностью к распаду. Тем самым, авторы настоящего изобретения осуществили настоящее изобретение.

[0012] Таким образом, настоящее изобретение относится к покрытой сухим способом таблетке следующим образом.

(1) Покрытая сухим способом таблетка, содержащая: внутреннее ядро, содержащее в качестве активных ингредиентов (а) тегафур, (б) гимерацил и (с) отерацил калия; и внешнюю оболочку.

(2) Покрытая сухим способом таблетка согласно (1), которая содержит (а) тегафур,

⁵ (б) гимерацил и (с) отерацил калия в молярном отношении 1:0,4:1.

(3) Покрытая сухим способом таблетка согласно (1) или (2), где активные ингредиенты, состоящие из (а) тегафура, (б) гимерацила и (с) отерацила калия, составляют от 50% масс. до 100% масс. от массы компонентов внутреннего ядра.

(4) Покрытая сухим способом таблетка согласно любому из (1)-(3), где активные

¹⁰ ингредиенты, состоящие из (а) тегафура, (б) гимерацила и (с) отерацила калия, составляют от 70% масс. до 99% масс. от массы компонентов внутреннего ядра.

(5) Покрытая сухим способом таблетка согласно любому из (1)-(4), где общее содержание активных ингредиентов (а)-(с) составляет от 10 до 60% масс. от массы покрытой сухим способом таблетки.

¹⁵ (6) Покрытая сухим способом таблетка согласно любому из (1)-(5), где внешняя оболочка содержит одно, два или три соединения из лактозы, кристаллической целлюлозы и гидроксипропилцеллюлозы.

(7) Покрытая сухим способом таблетка согласно (6), где внешняя оболочка содержит одно или два соединения из лактозы и кристаллической целлюлозы.

²⁰ (8) Покрытая сухим способом таблетка согласно (7), где внешняя оболочка содержит лактозу и кристаллическую целлюлозу.

(9) Покрытая сухим способом таблетка согласно (6), (7) или (8), где внешняя оболочка дополнительно содержит дезинтегрант.

²⁵ (10) Покрытая сухим способом таблетка согласно (9), где дезинтегрант выбирают из группы, состоящей из кросповидона, кармеллозы, кукурузного крахмала, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения и частично предварительно желатинизированного крахмала.

(11) Покрытая сухим способом таблетка согласно (10), где дезинтегрант представляет собой кросповидон и/или частично предварительно желатинизированный крахмал.

³⁰ (12) Покрытая сухим способом таблетка согласно любому из (1)-(11), где внешняя оболочка содержит от 30 до 65% масс. лактозы.

(13) Покрытая сухим способом таблетка согласно любому из (1)-(12), где внешняя оболочка содержит от 30 до 50% масс. кристаллической целлюлозы.

³⁵ (14) Покрытая сухим способом таблетка согласно любому из (1)-(13), где внешняя оболочка содержит от 2,5 до 15% масс. кросповидона.

(15) Покрытая сухим способом таблетка согласно любому из (1)-(14), где внешняя оболочка содержит от 2 до 7,5% масс. частично предварительно желатинизированного крахмала.

⁴⁰ (16) Покрытая сухим способом таблетка согласно любому из (1)-(15), где покрытая сухим способом таблетка имеет внешнюю оболочку, которая придает покрытой сухим способом таблетке прочность на истирание (суммарное число вращений: 100 вращений) не выше чем 0,3% и которая по существу ломается или раскалывается после теста на падение с высоты 1 м; и время распада покрытой сухим способом таблетки, определенное посредством теста на распадаемость, описанного в разделе "Основные

⁴⁵ тесты, процессы и аппараты" (General Tests, Processes and Apparatus) в Японской фармакопее (Japanese Pharmacopoeia), составляет не более чем 120 секунд.

Полезные эффекты изобретения

[0013] В настоящем изобретении, поскольку лекарственное средство заключают во

внутреннем ядре для того, чтобы формировать покрытую сухим способом таблетку, и активные ингредиенты не присутствуют на поверхности таблетки, становится возможным значительно снизить риск экспозиции лекарственного средства для лиц, оказывающих медицинский уход, и т.д. и достичь достаточной прочности таблетки и незамедлительного распада. Кроме того, поскольку возможно снизить контакт между активными ингредиентами и добавкой, которая способствует их распаду, посредством разделения внутреннего ядра и внешней оболочки, можно сдерживать расщепление активных ингредиентов.

Краткое описание фигур

10 [0014] На фиг.1 представлено схематическое изображение поперечного сечения покрытой сухим способом таблетки.

Описание вариантов осуществления

15 [0015] В настоящем изобретении, несмотря на то, что молярное отношение тегафура, гимерацила и отерацила калия можно выбирать соответствующим образом, комбинированное лекарственное средство, содержащее эти ингредиенты в молярном отношении 1:0,4:1, является предпочтительным. Отдельные количества тегафура, гимерацила и отерацила калия, которые представляют собой активные ингредиенты в покрытой сухим способом таблетке по настоящему изобретению, меняют в зависимости от фармацевтической формы, режима введения и т.д. Количества конкретно не ограничены, и они могут быть выбраны соответствующим образом. Однако общее содержание трех активных ингредиентов в покрытой сухим способом таблетке предпочтительно составляет приблизительно от 10 до 60% масс., более предпочтительно от 20 до 50% масс. и особенно предпочтительно от 25 до 35% масс.

[0016] Предпочтительная покрытая сухим способом таблетка по настоящему

25 изобретению имеет внешнюю оболочку, которая имеет прочность на истирание (суммарное число вращений: 100 вращений) не выше чем 0,3%; и более предпочтительная покрытая сухим способом таблетка имеет внешнюю оболочку, имеющую прочность на истирание не выше чем 0,1%. Здесь «прочность на истирание» относится к тому же термину, который, как правило, используют в области фармацевтических препаратов.

30 То есть "прочность на истирание" представляет собой показатель прочности таблетки и параметр для оценки количества уменьшения массы таблетки с использованием машины для тестирования прочности на истирание с вращающимся барабаном для того, чтобы понять, может ли формованная таблетка противостоять вибрации и ударам во время последующих стадий нанесения покрытия, печати, упаковки и распространения

35 на рынке. Более конкретно, прочность на истирание получают в соответствии с Тестом на истираемость таблеток "Tablet Friability Test", который описан в справочной информации пересмотренного пятнадцатого издания Японской фармакопеи (Japanese Pharmacopoeia), посредством корректирования числа вращений барабана (внутренний диаметр 287 ± 4 мм) с использованием электрического двигателя до, например, 24-26

40 вращений в 1 минуту; измерения массы таблетки после определенного числа вращений; и вычисления количества уменьшения в процентах с учетом начальной массы таблетки. В настоящем описании прочность на истирание, получаемая, когда используют суммарное число вращений, которое устанавливают равным 100 вращениям, и осуществляют вычисления по массе таблетки, полученной после 4 минут на 25 об/мин.

45 Прочность таблетки определяют как высокую, когда прочность на истирание, полученная после суммарного числа вращений в 100 вращений, не выше чем 0,3%. Для сравнения, прочность таблетки определяют как низкую, когда прочность на истирание выше чем 0,3%. Поскольку активные ингредиенты, содержащиеся в настоящем

изобретении, действуют как противораковое средство и поскольку необходимо повышать прочность таблетки для снижения риска экспозиции до уровня ниже, чем у обычных медицинских средств, прочность на истирание предпочтительно задают ниже прочности у обычных препаратов.

- 5 [0017] Покрытая сухим способом таблетка по настоящему изобретению предпочтительно представляет собой покрытую сухим способом таблетку, имеющую внешнюю оболочку, которая по существу не ломается или не раскалывается после теста на падение с высоты 1 м, и более предпочтительно представляет собой покрытую сухим способом таблетку, имеющую внешнюю оболочку, которая по существу не
- 10 ломается или не раскалывается после теста на падение с высоты 2 м. В данном описании «тест на падение» представляет собой тест, который, как правило, используют в области фармацевтических препаратов для того, чтобы понять, может ли препарат противостоять вибрации и ударам во время изготовления, распространения и т.д.; или при распределении посредством автоматической делящей и упаковывающей машины.
- 15 Более конкретно, таблетку бросают под действием силы тяжести на пластину из нержавеющей стали с высоты от 1 м до 2 м для проверки, ломается ли или раскалывается ли таблетка, и измерения степени уменьшения массы таблетки до и после теста. Кроме того, в настоящем изобретении "по существу не ломается или раскалывается" относится к тому, что после осуществления теста на падение для пяти таблеток, они не разломаны
- 20 или не расколоты вообще и имеют степень уменьшения массы ниже чем 0,1% для пяти таблеток.

- [0018] Покрытая сухим способом таблетка по настоящему изобретению предпочтительно имеет время распада не более чем 120 секунд для всей покрытой сухим способом таблетки. Более конкретно, покрытая сухим способом таблетка имеет время
- 25 распада не более чем 120 секунд, которое получают посредством проведения теста на распадаемость в соответствии с тестом на распадаемость, описанным в разделе "Основные тесты, процессы и аппараты" (General Tests, Processes and Apparatus) в Японской фармакопее (Japanese Pharmacopoeia). Время распада предпочтительно составляет не более чем 95 секунд и более предпочтительно не более чем 80 секунд.
- 30 Когда изготавливают покрытую сухим способом таблетку с характеристиками быстрого распада во рту, фактическое время растворения/распада во рту равно или иногда меньше, чем время распада, получаемое посредством теста на распадаемость, из-за трения во рту и дополнительных движений языком. Далее кратко изложен тест на распадаемость. Тестер прикрепляют к принимающему валу, помещают в стакан и
- 35 корректируют с тем, чтобы можно было плавно осуществить движение вверх-вниз со скоростью 29-32 цикла туда и обратно за одну минуту с амплитудой 53-57 мм. Тестер устанавливают так, что в самом низком положении тестера поверхность сетки на нижней части расположена на 25 мм от дна стакана; и количество воды, добавляемое в стакан, устанавливают таким, что в самом низком положении тестера верхняя поверхность
- 40 тестера касается верхней поверхности жидкости. Поддерживают температуру жидкости $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Одну таблетку-образец помещают в стеклянную пробирку тестера, в нее добавляют вспомогательный диск и используют воду в качестве тестовой жидкости, осуществляют движения вверх-вниз. Время, которое требуется до момента, когда остатки образца не наблюдаются в стеклянной пробирке, измеряют в качестве времени
- 45 распада.

[0019] Распад таблетки во рту значительно зависит от количества воды, присутствующего в слюне, и легкого размалывающего усилия между языком и верхней челюстью. Таким образом, тест на распадаемость (тест на распадаемость, описанный

в разделе "Основные тесты, процессы и аппараты" (General Tests, Processes and Apparatus) в пересмотренном четырнадцатом издании Японской фармакопеи (Japanese Pharmacopoeia), такой как обычно используют для таблеток, не отражает фактический распад во рту. Следовательно, ODT-101 (производства компании Toyama Sangyo Co., Ltd.) и Tricorptester (производства компании Okada Seiko Co., Ltd.) разработаны и

5 продаются в виде тестеров перорально распадающихся таблеток; используя их, можно легко осуществлять измерения с высокой воспроизводимостью без индивидуальных различий, учитывая корреляцию с данными теста органолептической оценки, проводимой людьми (см. Narazaki R., Harada T., et al., Chem. Pharm. Bull., 52, 704-707

10 (2004)). Время распада покрытой сухим способом таблетки по настоящему изобретению, измеренное посредством тестера перорально распадающихся таблеток ODT-101, предпочтительно составляет не более чем 20 секунд, более предпочтительно не более чем 16 секунд и особенно предпочтительно не более чем 14 секунд.

[0020] Покрытая сухим способом таблетка по настоящему изобретению

15 предпочтительно имеет скорость растворения (CDHP, значение 15 минут), измеренную с помощью метода 2 (Method 2) (50 мин^{-1} , тестовая жидкость: 900 мл воды) теста на растворимость, описанного в разделе "Основные тесты, процессы и аппараты" (General Tests, Processes and Apparatus) в Японской фармакопее (Japanese Pharmacopoeia), не ниже чем 90%, более предпочтительно не ниже чем 95% и особенно предпочтительно не ниже

20 чем 97%.

[0021] Особенно предпочтительная покрытая сухим способом таблетка по настоящему изобретению представляет собой: покрытую сухим способом таблетку, имеющую внешнюю оболочку, которая придает покрытой сухим способом таблетке прочность на истирание (суммарное число вращений: 100 вращений) не выше чем 0,3%,

25 где время распада покрытой сухим способом таблетки, определенное посредством теста на распадаемость, описанного в разделе "Основные тесты, процессы и аппараты" (General Tests, Processes and Apparatus) в Японской фармакопее (Japanese Pharmacopoeia), составляет не более чем 120 секунд, и более предпочтительно представляет собой

30 покрытую сухим способом таблетку, имеющую внешнюю оболочку, которая придает покрытой сухим способом таблетке прочность на истирание (суммарное число вращений: 100 вращений) не выше чем 0,2%, где время распада покрытой сухим способом таблетки, определенное посредством теста на распадаемость, описанного в разделе "Основные тесты, процессы и аппараты" (General Tests, Processes and Apparatus) в Японской фармакопее (Japanese Pharmacopoeia), составляет не более чем 95 секунд;

35 более предпочтительно покрытую сухим способом таблетку, имеющую внешнюю оболочку, которая придает покрытой сухим способом таблетке прочность на истирание (суммарное число вращений: 100 вращений) не выше чем 0,2% и которая по существу не ломается или не раскалывается после теста на падение с высоты 1 м, где время

40 распада покрытой сухим способом таблетки, определенное посредством теста на распадаемость, описанного разделе "Основные тесты, процессы и аппараты" (General Tests, Processes and Apparatus) в Японской фармакопее (Japanese Pharmacopoeia), составляет не более чем 95 секунд, и более предпочтительно представляет собой покрытую сухим способом таблетку, имеющую внешнюю оболочку, которая придает покрытой сухим способом таблетке прочность на истирание (суммарное число вращений: 100 вращений)

45 не выше чем 0,2% и которая по существу не ломается или не раскалывается после теста на падение с высоты 2 м, где время распада покрытой сухим способом таблетки, определенное посредством теста на распадаемость, описанного разделе "Основные тесты, процессы и аппараты" (General Tests, Processes and Apparatus) в Японской

фармакопеи (Japanese Pharmacopoeia), составляет не более чем 95 секунд; и

более предпочтительно покрытую сухим способом таблетку, имеющую внешнюю оболочку, которая придает покрытой сухим способом таблетке прочность на истирание (суммарное число вращений: 100 вращений) не выше чем 0,2% и которая по существу

⁵ не ломается или не раскалывается после теста на падение с высоты 2 м, где время распада покрытой сухим способом таблетки, определенное посредством теста на распадаемость, описанного разделе "Основные тесты, процессы и аппараты" (General Tests, Processes and Apparatus) в Японской фармакопее (Japanese Pharmacopoeia), составляет не более чем 95 секунд, где время распада покрытой сухим способом таблетки,

¹⁰ измеренное с использованием тестера перорально распадающихся таблеток ODT-101, составляет не более чем 20 секунд и где скорость растворения (CDHP, значение 15

минут), измеренная с помощью метода 2 (Method 2) (50 мин^{-1} , тестовая жидкость: 900 мл воды) теста на растворимость, описанного в разделе "Основные тесты, процессы и аппараты" (General Tests, Processes and Apparatus) в Японской фармакопее (Japanese

¹⁵ Pharmacopoeia), составляет не ниже чем 90%, и особенно предпочтительно представляет собой покрытую сухим способом таблетку, имеющую внешнюю оболочку, которая придает покрытой сухим способом таблетке прочность на истирание (суммарное число вращений: 100 вращений) не выше чем 0,2% и которая по существу не ломается или не раскалывается после теста на падение с высоты 2 м, где время распада покрытой сухим

²⁰ способом таблетки, определенное посредством теста на распадаемость, описанного разделе "Основные тесты, процессы и аппараты" (General Tests, Processes and Apparatus) в Японской фармакопее (Japanese Pharmacopoeia), составляет не более чем 95 секунд, где время распада покрытой сухим способом таблетки, измеренное с использованием тестера перорально распадающихся таблеток ODT-101, составляет не более чем 16

²⁵ секунд и где скорость растворения (CDHP, значение 15 минут), измеренная с помощью метода 2 (Method 2) (50 мин^{-1} , тестовая жидкость: 900 мл воды) теста на растворимость, описанного в разделе "Основные тесты, процессы и аппараты" (General Tests, Processes and Apparatus) в Японской фармакопее (Japanese Pharmacopoeia), составляет не ниже чем 95%.

³⁰ [0022] Кроме того, "твёрдость" представляет собой показатель для оценки прочности таблетки, и ее можно измерить в соответствии со способом "Сила разламывания таблетки" (Tablet Breaking Force), описанным в USP. А именно, нагрузку, прикладываемую, когда таблетку ломают, измеряют приложением к ней давления с постоянной скоростью (не выше чем 20 Н/с или не выше чем 3,5 мм/с) между двумя параллельными давильными пластинами, в направлении диаметра, когда таблетка представляет собой круглую таблетку. Твердость покрытой сухим способом таблетки по настоящему изобретению, ввиду баланса с распадом, предпочтительно составляет от 30 Н до 60 Н и более предпочтительно от 35 Н до 55 Н.

³⁵ [0023] Примеры добавки, включенной во внешнюю оболочку покрытой сухим способом таблетки по настоящему изобретению для повышения прочности таблетки, включают кристаллическую целлюлозу, лактозу, гидроксипропилцеллюлозу и т.п. Однако добавка предпочтительно представляет собой кристаллическую целлюлозу, лактозу или их смесь и более предпочтительно смесь кристаллической целлюлозы и лактозы. Кроме того, предпочтительно включают дезинтегрант для повышения характеристик способности к распаду и растворению, и его примеры включают кросповидон, частично предварительно желатинизированный крахмал, кармеллозу, кукурузный крахмал, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и т.п. Более предпочтительно в качестве дезинтегранта включают кросповидон и/или частично

предварительно желатинизированный крахмал.

[0024] В настоящем изобретении количество лактозы, используемой в компонентах внешней оболочки, предпочтительно составляет от 30 до 65% масс., более предпочтительно от 40 до 60% масс. и особенно предпочтительно от 45 до 55% масс.

- 5 Если количество лактозы меньше чем 30% масс., происходит снижение способности к распаду; и если оно более чем 65% масс., прочность на истирание проявляет тенденцию к увеличению. Количество используемой кристаллической целлюлозы предпочтительно составляет от 30 до 50% масс. и более предпочтительно от 35 до 45% масс. Если количество кристаллической целлюлозы меньше чем 30% масс., прочность на истирание
- 10 становится выше; и если оно более чем 50% масс., происходит ухудшение способности к распаду, и ощущение во рту проявляет тенденцию к ухудшению. Кроме того, что касается количественного отношения лактозы и кристаллической целлюлозы, когда учитывают баланс между твердостью, способностью к распаду и ощущением при глотании таблетки, массовое отношение количества лактозы и количества
- 15 кристаллической целлюлозы более предпочтительно составляет от 1:0,5 до 1:1,5 и особенно предпочтительно составляет от 1:0,8 до 1:1,3. Количество используемого кросповидона предпочтительно составляет от 2,5 до 15% масс. и более предпочтительно от 2,5 до 7,5% масс. Количество используемого частично предварительно желатинизированного крахмала предпочтительно составляет от 2 до 7,5% масс. и более
- 20 предпочтительно от 2,5 до 5% масс.

[0025] Внутреннее ядро покрыто сухим способом таблетки по настоящему изобретению можно формировать только из активных ингредиентов, состоящих из тегафура, гимерацила и отерацила калия. Смешиваемое количество активных ингредиентов может составлять от 50% масс. до 100% масс. от массы компонентов

- 25 внутреннего ядра, предпочтительно от 70% масс. до 99% масс. Кроме того, чтобы обеспечить достаточную прочность таблетки и способность к распаду, фармацевтически приемлемые связующие средства и/или дезинтегранты можно добавлять в достаточном количестве. Связующие средства конкретно не ограничены до тех пор, пока они представляют собой связующие средства, используемые для медицинских препаратов,
- 30 и их примеры включают жидкую крахмальную пасту, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу (HPC-SSL, HPC-SL, HPC-L и т.д.), гидроксипропилметилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу (натрийкармеллозу), аравийскую камедь, желатин, агар, трагакант, альгинат натрия, пуллулан, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль и т.п. Эти связующие
- 35 средства можно использовать отдельно или в комбинации из двух или более. Среди них гидроксипропилцеллюлоза является предпочтительной. Количество содержащегося связующего средства с учетом общего количества тегафура, гимерацила и отерацила калия может составлять от 0,1 до 2,0% масс. и более предпочтительно от 0,4 до 1,0% масс. Кроме того, примеры дезинтегранта включают кармеллозу, кальцийкармеллозу,
- 40 нитрийкармеллозу, кристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, кросповидон и т.п. Эти дезинтегранты можно использовать отдельно или в комбинации из двух или более. Среди них кросповидон является предпочтительным. Количество содержащегося дезинтегранта с учетом общего количества тегафура, гимерацила и отерацила калия предпочтительно составляет от 3
- 45 до 15% масс.

[0026] Кроме того, небольшое количество способствующего распаду средства можно добавлять во внутреннее ядро, и примеры способствующего распаду средства включают кармеллозу, кальцийкармеллозу, натрийкармеллозу, натрийкарскармеллозу,

гидроксипропилцеллюозу с низкой степенью замещения, натрийкарбоксиметилкрахмал, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, частично предварительно желатинизированный крахмал, гидроксипропилкрахмал, кросповидон, лаурилсульфат натрия, полисорбат,

- 5 полиоксиэтиленполиоксипропиленгликоль, моноолеат сorbitана, моностеарат пропиленгликоля, монолаурат полиэтиленгликоля и т.п. Эти способствующие распаду средства можно использовать отдельно или в комбинации из двух или более.

[0027] Покрытая сухим способом таблетка по настоящему изобретению может содержать различные добавки, отличные от добавок, описанных выше, в целом 10 используемые для фармацевтических препаратов, до тех пор, пока они не будут оказывать нежелательного влияния на полезный эффект настоящего изобретения. Добавки для фармацевтических препаратов конкретно не ограничены до тех пор, пока они представляют собой добавки, которые в целом используют, и их примеры включают 15 лубриканты, красители, ароматизаторы, корrigирующие средства и т.п. Примеры лубрикантов включают стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, стеарилфумарат натрия, тальк, сложный эфир сахарозы и жирной кислоты и т.п. Примеры красителей включают пищевой краситель желтый № 5, пищевой краситель красный № 2, пищевой краситель синий № 2, пищевой лаковый краситель, желтый оксид железа, оксид титана и т.п. Примеры ароматизаторов включают различные отдушки 20 апельсина, лимона и т.д. Примеры корrigирующих средств включают L-ментол, камфору, перечную мяту и т.п.

[0028] Покрытую сухим способом таблетку по настоящему изобретению можно изготавливать с использованием, например, машин для получения таблеток с сухим покрытием, таких как LIBRA2 DC таблетирующие машины (производства компании 25 Kikusui Seisakusho, Ltd.) и таблетирующие машины с сухим покрытием типа AP-MS-C (производства компании Hata Iron Works Co., Ltd.); и затем используя Autograph AG-E50k (производства компании Shimadzu Corp.) и т.д. Более конкретно, общий способ изготовления состоит главным образом из четырех стадий: (i) подачи одной части компонентов внешней оболочки в форму; (ii) подачи внутреннего ядра, предварительно 30 сформированного в виде таблетки, в форму; (iii) подачи остальных компонентов внешней оболочки в форму; и (iv) их уплотнения в форме между верхним и нижним пуансонами для производства покрытой сухим способом таблетки. Кроме того, изготовление можно проводить с использованием способов, раскрытых в WO200328706, J. Jpn. Soc. Pharm. Mach. & Eng. 14(4), 12-21 (2005), и т.д., и ротационной машины для 35 компрессионного формования (производства компании Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.). Способ изготовления является предпочтительным, поскольку таблетку, имеющую двойную структуру внутреннего ядра и внешнюю оболочку, можно легко конструировать с высокой производительностью. Более конкретно, покрытую сухим способом таблетку по настоящему изобретению можно легко изготавливать с 40 использованием компрессионного средства, которое содержит пуансоны как над, так и под формой, где по меньшей мере верхний пуансон имеет двойную структуру центрального пуансона и внешнего пуансона; и как центральный пуансон, так и внешний пуансон способны скользить и могут осуществлять операцию прессования. Таким образом, поскольку покрытую сухим способом таблетку по настоящему изобретению 45 можно изготавливать за один раз с использованием одной таблетирующей машины, нет необходимости в реализации сложных способов или стадий, как в известном уровне техники, и покрытую сухим способом таблетку можно изготавливать эффективно. Следовательно, не возникает отклонения положений ядра, как наблюдали в известных

покрытых сухим способом таблетках, и становится возможным формировать чрезвычайно тонкую внешнюю оболочку. В частности, толщину внешней оболочки можно делать не более чем 1 мм. Использование тонкой внешней оболочки также вносит вклад в повышение способности к распаду покрытой сухим способом таблетки.

5 [0029] Форма покрытой сухим способом таблетки по настоящему изобретению конкретно не ограничена до тех пор, пока форму легко держать и она не вызывает какого-либо дискомфорта при глотании. Подобно обычным фармацевтическим препаратам, фармацевтический препарат, который имеет круглую или овальную форму, является предпочтительным. Кроме того, фармацевтический препарат может иметь 10 размер, который можно помещать внутрь рта и который не несет сложностей для жевания. Например, в случае круглой таблетки размер не более чем 25 мм в диаметре является достаточным, и можно разрабатывать круглую таблетку диаметром от 4 до 25 мм, предпочтительно диаметром от 6 до 16 мм, более предпочтительно диаметром от 7 до 12 мм. Высота не более чем 10 мм является достаточной для получения, и высоту 15 можно разрабатывать равной от 1 до 10 мм, предпочтительно от 1,5 до 7 мм и более предпочтительно от 2 до 5 мм.

[0030] Форма внутреннего ядра зависит от формы кончика пуансона у пуансона, который используют, и совпадает с формой покрытой сухим способом таблетки. Размер внутреннего ядра часто зависит от размера всей покрытой сухим способом таблетки, 20 и слишком малый размер не является предпочтительным для хорошего осуществления стадии формования внутреннего ядра. Кроме того, для того, чтобы повысить способность к распаду у покрытой сухим способом таблетки, внутреннее ядро предпочтительно формируют большим относительно внешней оболочки до тех пор, пока формование внешней оболочки не становится затрудненным. Следовательно, в 25 случае круглой таблетки диаметр не более чем 24 мм является достаточным для внутреннего ядра, и внутреннее ядро можно разрабатывать диаметром от 3 до 24 мм, предпочтительно диаметром от 5 до 15 мм и более предпочтительно диаметром от 6 до 11 мм. В случае необходимости, внутреннее ядро можно делить на множество частей.

[0031] Толщину внешней оболочки можно задавать равной толщине, которая согласуется с размером внутреннего ядра, ведет к низкой прочности на истирание и 30 делает возможным сохранение формы покрытой сухим способом таблетки с помощью внешней оболочки; и толщина в диапазоне от 0,2 до 2 мм является подходящей. Для того чтобы ускорить быстрый распад во рту, лучше не повышать прочность таблетки у компонентов внешней оболочки больше, чем необходимо. Следовательно, до тех 35 пор, пока не возникают проблемы, связанные с прочностью на истирание, т.е. форму покрытой сухим способом таблетки можно сохранять, толщину внешней оболочки предпочтительно устанавливают настолько тонкой, насколько возможно. Установить толщину от 0,5 до 1,5 мм реально и предпочтительно.

[0032] В качестве покрытой сухим способом таблетки по настоящему изобретению 40 предпочтительной является покрытая сухим способом таблетка, внутреннее ядро которой имеет диаметр от 3 до 24 мм, внешняя оболочка которой имеет толщину от 0,2 до 2 мм и препарат которой имеет высоту от 1 до 10 мм; более предпочтительной является покрытая сухим способом таблетка, внутреннее ядро которой имеет диаметр от 5 до 15 мм, внешняя оболочка которой имеет толщину от 0,5 до 1,5 мм и препарат 45 которой имеет высоту от 1,5 до 7 мм; и особенно предпочтительной является покрытая сухим способом таблетка, внутреннее ядро которой имеет диаметр от 6 до 11 мм, внешняя оболочка которой имеет толщину от 0,5 до 1,5 мм и препарат которой имеет высоту от 2 до 5 мм.

[0033] Примеры

Настоящее изобретение описано более подробно со ссылкой на справочные примеры, примеры и экспериментальные примеры; однако настоящее изобретение не ограничено ими. Следует отметить, что тегафур и гимерацил, используемые в примерах, произведены 5 компанией Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. и что отерацил калия, используемый в примерах, изготавливает компания Sumitomo Chemical Co., Ltd. Кроме того, гидроксипропилцеллюзу (HPC) изготавливает компания Nippon Soda Co., Ltd., частично предварительно желатинизированный крахмал и кристаллическую целлюлозу производит компания Asahi Kasei Chemicals Corp., стеарат магния изготавливает 10 компания Taihei Chemical Industrial Co., Ltd., и кросповидон изготавливает компания BASF.

Справочный пример 1 (получение компонентов внутреннего ядра 1)

Используя гранулятор С псевдоожженным слоем Multiplex MP-01 (производства компании Powrex Corp.), 200,0 г воды распыляли на смесь 66,1 г тегафура, 19,15 г 15 гимерацила, 64,75 г отерацила калия и 150 г лактозы (производства компании Borculo Domo Ingredients Ltd.) для грануляции с получением компонентов внутреннего ядра.

[0034] Справочный пример 2 (получение компонентов внутреннего ядра 2)

Аналогично методике справочного примера 1, раствор, полученный растворением 1,0 г HPC в 199,0 г воды, распыляли на смесь 66,1 г тегафура, 19,15 г гимерацила, 64,75 20 г отерацила калия и 150 г лактозы (производства компании Borculo Domo Ingredients Ltd.) для грануляции с получением компонентов внутреннего ядра.

[0035] Справочный пример 3 (получение компонентов внутреннего ядра 3)

Аналогично методике справочного примера 1, 200 г воды распыляли на смесь 132,2 г тегафура, 38,3 г гимерацила и 129,5 г отерацила калия для грануляции с получением компонентов внутреннего ядра. 25

[0036] Справочный пример 4 (получение компонентов внутреннего ядра 4)

Аналогично методике справочного примера 1, раствор, полученный растворением 0,3 г HPC в 199,7 г воды, распыляли на смесь 132,2 г тегафура, 38,3 г гимерацила и 129,5 30 г отерацила калия для грануляции с получением компонентов внутреннего ядра.

[0037] Справочный пример 5 (получение компонентов внутреннего ядра 5)

Аналогично методике справочного примера 1, раствор, полученный растворением 1,5 г HPC в 198,5 г воды, распыляли на смесь 132,2 г тегафура, 38,3 г гимерацила и 129,5 г отерацила калия для грануляции с получением компонентов внутреннего ядра. 35

[0038] Справочный пример 6 (получение компонентов внутреннего ядра 6)

Аналогично методике справочного примера 1, раствор, полученный растворением 3,0 г HPC в 197,0 г воды, распыляли на смесь 132,2 г тегафура, 38,3 г гимерацила и 129,5 40 г отерацила калия для грануляции с получением компонентов внутреннего ядра.

[0039] Справочный пример 7 (получение компонентов внутреннего ядра 7)

Аналогично методике справочного примера 1, раствор, полученный растворением 4,5 г HPC в 195,5 г воды, распыляли на смесь 132,2 г тегафура, 38,3 г гимерацила и 129,5 45 г отерацила калия для грануляции с получением компонентов внутреннего ядра.

[0040] Справочный пример 8 (получение компонентов внутреннего ядра 8)

Аналогично методике справочного примера 1, раствор, полученный растворением 6,0 г HPC в 194,0 г воды, распыляли на смесь 132,2 г тегафура, 38,3 г гимерацила и 129,5 50 г отерацила калия для грануляции с получением компонентов внутреннего ядра.

[0041] Справочный пример 9 (получение компонентов внутреннего ядра 9)

Аналогично методике справочного примера 1, раствор, полученный растворением 4 г HPC в 396 г воды, распыляли на смесь 200 г тегафура, 58 г гимерацила, 196 г отерацила

калия и 14 г частично предварительно желатинизированного крахмала (производства компании Asahi Kasei Chemicals Corp.) для грануляции с получением компонентов внутреннего ядра.

[0042] Справочный пример 10 (получение компонентов внутреннего ядра 10)

⁵ Аналогично методике справочного примера 1, раствор, полученный растворением 4 г НРС в 396 г воды, распыляли на смесь 200 г тегафура, 58 г гимерацила и 196 г отерацила калия для грануляции с получением компонентов внутреннего ядра.

[0043] Пример 1

С использованием Autograph AG-E50k (производства компании Shimadzu Corp.),

¹⁰ внешней оболочки, которая представляла собой смесь 59,88 мг лактозы (производства компании Meggle Excipients & Technology), 60 мг кристаллической целлюлозы и 0,12 мг стеарата магния, и внутреннего ядра, которое представляло собой смесь 57 мг гранулированного вещества справочного примера 5 (тегафур: 25 мг), 2,84 мг частично предварительно желатинизированного крахмала и 0,28 мг стеарата магния, покрытую

¹⁵ сухим способом таблетку, имеющую внешний диаметр таблетки 8 мм, получали последовательной набивкой 30 мг первого слоя внешней оболочки, 60,12 мг внутреннего ядра и 60 мг второго слоя внешней оболочки и приложением таблетирующего давления 5 кН. На фиг.1 представлено схематическое изображение поперечного сечения полученной покрытой сухим способом таблетки. Диаметр внутреннего ядра полученной

²⁰ покрытой сухим способом таблетки составлял 6 мм, и толщина (а) внешней оболочки составляла 1 мм.

[0044] Пример 2

Аналогично методике примера 1, с использованием Autograph AG-E50k (производства компании Shimadzu Corp.), внешней оболочки, которая представляла собой смесь в

²⁵ пропорции 53,76 мг лактозы (производства компании Meggle Excipients & Technology), 60 мг кристаллической целлюлозы, 6 мг кросповидона и 0,24 мг стеарата магния, и внутреннего ядра, которое представляло собой смесь 57 мг гранулированного вещества справочного примера 5 (тегафур: 25 мг), 2,84 мг частично предварительно желатинизированного крахмала и 0,28 мг стеарата магния, покрытую сухим способом

³⁰ таблетку, содержащую 25 мг тегафура, 120 мг внешней оболочки и 60,12 мг внутреннего ядра, получали путем приложения таблетирующего давления 5 кН. Внешний диаметр полученной покрытой сухим способом таблетки составлял 8 мм, диаметр внутреннего ядра составлял 6 мм, и толщина внешней оболочки составляла 1 мм.

[0045] Пример 3

³⁵ С использованием Autograph AG-E50k (производства компании Shimadzu Corp.), целевые покрытые сухим способом таблетки получали аналогично методике примера 1, за исключением того, что использовали компоненты внутреннего ядра из справочных примеров 1-4 и 6-10.

[0046] Пример 4

⁴⁰ С использованием ротационной машины для компрессионного формования (производства компании Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), как описано в WO200328706, внешнюю оболочку, которая представляла собой смесь в пропорции, представленной в таблице 1, и компоненты внутреннего ядра, которые представляли собой смесь 57,25 мг гранулированного вещества справочного примера 10 (количество тегафура: 25 мг), 1,5 мг кросповидона, 1,5 мг частично предварительно желатинизированного крахмала, 1,5 мг корригирующего средства и 0,25 мг стеарата магния, покрытые сухим способом

⁴⁵ таблетки 1-4, имеющие внешний диаметр таблетки 8 мм, получали последовательной набивкой первого слоя внешней оболочки, 62 мг внутреннего ядра и второго слоя

внешней оболочки (количество первого слоя внешней оболочки:количество второго слоя внешней оболочки=35:85) и приложением таблетирующего давления 4 кН.

[0047] Экспериментальный пример 1

Тесты на твердость, прочность на истирание и распад во рту и растворимость

- 5 проводили для покрытых сухим способом таблеток 1-4, полученных в примере 4. Результаты представлены в таблице 1. Результаты подтверждали, что покрытую сухим способом таблетку, обладающую превосходными характеристиками твердости, прочности на истирание, распада во рту и растворения, могут быть получены, когда компоненты внешней оболочки включают от 34 до 64% масс. лактозы для прямого 10 таблетирования, от 30 до 50% масс. кристаллической целлюлозы и от 5 до 15% масс. кросповидона.

[0048] <Условия тестов>

Твердость: тестер твердости таблеток Tablet Tester 8M производства компании Schleuniger.

15 Прочность на истирание: Tablet Friability Tester; 100 вращений (25 об/мин, 4 минуты).

Тест на распадаемость: тест на распадаемость, описанный в разделе "Основные тесты, процессы и аппараты" (General Tests, Processes and Apparatus) в Японской фармакопее (Japanese Pharmacopoeia); тестовой жидкостью являлась вода.

Тест на распадаемость во рту: тестер распадаемости во рту ODT-101 производства

- 20 компании Toyama Chemical Co., Ltd.; груз 20 г диаметром 20 мм; число вращений составляло 75 об/мин; тестовой жидкостью являлась вода.

25 Тест на растворимость: метод 2 (Method 2) (50 мин⁻¹) из теста на растворимость, описанного в разделе "Основные тесты, процессы и аппараты" (General Tests, Processes and Apparatus) в Японской фармакопее (Japanese Pharmacopoeia); тестовой жидкостью являлись 900 мл воды.

[0049]

30 Таблица 1

Компоненты внешней оболочки	Покрытая сухим способом таблетка 1	Покрытая сухим способом таблетка 2	Покрытая сухим способом таблетка 3	Покрытая сухим способом таблетка 4
Лактоза (производства компании DMV-Fonterra Excipients) (мг)	76,75	52,75	58,75	40,75
Кристаллическая целлюлоза (мг)	36	60	48	60
Кросповидон (мг)	6	6	12	18
Стеарат магния (мг)	0,25	0,25	0,25	0,25
Корrigирующее средство, ароматизатор, краситель	в достаточном кол-ве	в достаточном кол-ве	в достаточном кол-ве	в достаточном кол-ве
Всего (мг)	120	120	120	120
Твердость (H) n=3	41, 41, 41	52, 56, 57	51, 52, 54	53, 57, 58
Прочность на истирание (%); 100 вращений	0,04	0,01	0,00	0,00
Тест на распадаемость (с)	77,8	68,5	78,1	71,6
Тестер распадаемости во рту (с)	13,3	13,1	15,1	14,5
Растворение (%); CDHP, значение 15 минут	97,0	95,8	96,9	94,5

[0050] Пример 5

Используя ту же ротационную машину для компрессионного формования

- 45 производство компании Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), как в примере 4, внешнюю оболочку, которая представляла собой смесь в пропорции, представленной в таблице 2, и компоненты внутреннего ядра, полученного аналогично методике примера 4, покрытые сухим способом таблетки 5-8, имеющие внешний диаметр таблетки 8 мм, получали последовательной набивкой первого слоя внешней оболочки, 60 мг внутреннего ядра и второго слоя внешней оболочки (количество первого слоя внешней

оболочки:количество второго слоя внешней оболочки=35:85) и приложением таблетирующего давления 4 кН.

[0051] Экспериментальный пример 2

Тесты на твердость, прочность на истирание и распад во рту и растворимость

- 5 проводили для покрытых сухим способом таблеток 5-8, полученных в примере 5. Результаты представлены в таблице 2. Результаты подтверждали, что покрытую сухим способом таблетку, обладающую превосходными характеристиками твердости, прочности на истирание, распада во рту и растворения, могут быть получены, когда включено от 39 до 59% масс. лактозы для прямого таблетирования, от 30 до 50% масс. 10 кристаллической целлюлозы, от 2,5 до 7,5% масс. кросповидона и от 2,5 до 7,5% масс. частично предварительно желатинизированного крахмала.

[0052] <Условия тестов>

Твердость: тестер твердости таблеток Tablet Tester 8M производства компании Schleuniger.

- 15 Прочность на истирание: Tablet Friability Tester PTF30ERA производства компании Pharma Test Apparatebau; 100 вращений (25 об/мин, 4 минуты).

Тест на распадаемость: тест на распадаемость, описанный в разделе "Основные тесты, процессы и аппараты" (General Tests, Processes and Apparatus) в Японской фармакопее (Japanese Pharmacopoeia); тестовой жидкостью являлась вода.

- 20 Тест на распадаемость во рту: тестер распадаемости во рту ODT-101 производства компании Toyama Chemical Co., Ltd.; груз 20 г диаметром 20 мм; число вращений составляло 75 об/мин; тестовой жидкостью являлась вода.

- 25 Тест на растворимость: метод 2 (Method 2) (50 мин^{-1}) теста на растворимость, описанного в разделе "Основные тесты, процессы и аппараты" (General Tests, Processes and Apparatus) в Японской фармакопее (Japanese Pharmacopoeia); тестовой жидкостью являлись 900 мл воды.

[0053]

Таблица 2

	Компоненты внешней оболочки	Покрытая сухим способом таблетка 5	Покрытая сухим способом таблетка 6	Покрытая сухим способом таблетка 7	Покрытая сухим способом таблетка 8
30	Лактоза (производства компании DMV-Fonterra Excipients) (мг)	58,75	70,75	46,75	46,75
	Кристаллическая целлюлоза (мг)	48	36	60	60
	Кросповидон (мг)	6	9	9	3
35	Частично предварительно желатинизированный крахмал (мг)	6	3	3	9
	Стеарат магния (мг)	0,25	0,25	0,25	0,25
	Корrigирующее средство, ароматизатор, краситель	в достаточном кол-ве	в достаточном кол-ве	в достаточном кол-ве	в достаточном кол-ве
	Всего (мг)	120	120	120	120
40	Твердость (H); n=3	40, 40, 43	41, 42, 44	41, 43, 44	35, 35, 37
	Прочность на истирание (%); 100 вращений	0,0	0,12	0,06	0,13
	Тест на распадаемость (с)	70,6	91,8	73,6	66,9
	Тестер распадаемости во рту (с)	13,3	15,4	11,3	14,8
	Растворение (%); CDHP, значение 15 минут	97,0	97,3	92,3	99,9

[0054] Пример 6

- 45 С использованием той же ротационной машины для компрессионного формования (производства компании Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), как в примере 4, внешнюю оболочку, которая представляла собой смесь в пропорции, представленной в таблице 3, и компоненты внутреннего ядра, которые представляли собой смесь 45,8 мг

гранулированного вещества справочного примера 10 (количество тегафура: 20 мг), 2 мг кросповидона, 0,4 мг частично предварительно желатинизированного крахмала, 1,2 мг корригирующего средства и 0,2 мг стеарата магния, покрытые сухим способом таблетки 9-12, имеющие внешний диаметр таблетки 8 мм, получали последовательной 5 набивкой первого слоя внешней оболочки, 49,6 мг внутреннего ядра и второго слоя внешней оболочки (количество первого слоя внешней оболочки:количество второго слоя внешней оболочки=30:66) и приложением таблетирующего давления 4 кН.

[0055] Экспериментальный пример 3

Тесты на твердость, прочность на истирание и распад во рту и растворимость

10 проводили для покрытых сухим способом таблеток 9-12, полученных в примере 6. Результаты представлены в таблице 3. Результаты подтверждали, что покрытую сухим способом таблетку, обладающую превосходными характеристиками твердости, прочности на истирание, распада во рту и растворения, могут быть получены, когда включено от 39 до 59% масс. лактозы для прямого таблетирования, от 30 до 50% масс. 15 кристаллической целлюлозы, от 2,5 до 7,5% масс. кросповидона и от 2,5 до 7,5% масс. частично предварительно желатинизированного крахмала.

[0056]

Таблица 3

Компоненты внешней оболочки	Покрытая сухим способом таблетка 9	Покрытая сухим способом таблетка 10	Покрытая сухим способом таблетка 11	Покрытая сухим способом таблетка 12
Лактоза (производства компании DMV-Fonterra Excipients) (мг)	47	56,6	37,4	37,4
Кристаллическая целлюлоза (мг)	38,4	28,8	48	48
Кросповидон (мг)	4,8	7,2	7,2	2,4
Частично предварительно желатинизированный крахмал (мг)	4,8	2,4	2,4	7,2
Стеарат магния (мг)	0,2	0,2	0,2	0,2
Корригирующее средство, ароматизатор, краситель	в достаточном кол-ве	в достаточном кол-ве	в достаточном кол-ве	в достаточном кол-ве
Всего (мг)	96	96	96	96

[0057] Экспериментальный пример 4

30 Тест на падение таблетки, в котором таблетку роняли под действием гравитации с высоты 1 м на пластину из нержавеющей стали, проводили на покрытых сухим способом таблетках 6-8, полученных в примере 5, и на коммерчески доступных перорально распадающихся таблетках (компания А, компания В, компания С, компания D и 35 компания Е). Результаты представлены в таблице 4 и таблице 5. Результаты подтверждали, что покрытые сухим способом таблетки 5-8, представляли собой превосходные покрытые сухим способом таблетки в отношении ломкости и трещин; а также степень уменьшения массы по сравнению с коммерчески доступными перорально распадающимися таблетками.

[0058] <Условия тестов>

40 Тест на падение таблетки: пластина из нержавеющей стали; высота 1 м (пять кусков).

[0059]

Таблица 4

		Покрытая сухим способом таблетка 6	Покрытая сухим способом таблетка 7	Покрытая сухим способом таблетка 8
Расстояние падения: 1 м	Число расколотых таблеток из 5 таблеток	0	0	0
	Степень уменьшения массы (%)	0,054	0,055	0,065

Расстояние падения: 2 м	Число расколотых таблеток из 5 таблеток	0	0	0
	Степень уменьшения массы (%)	0,054	0,077	0,076

[0060]

5 Сравнительный пример

Таблица 5

		A	B	C	D	E
Расстояние падения: 1 м	Число расколотых таблеток из 5 таблеток	0	0	1	0	3
	Степень уменьшения массы (%)	0,12	0,1	10,13	0,1	0,13
Расстояние падения: 2 м	Число расколотых таблеток из 5 таблеток	0	1	4	0	4
	Степень уменьшения массы (%)	0,12	0,13	33,77	0,12	0,48

15 Формула изобретения

1. Покрытая сухим способом таблетка, содержащая:

внутреннее ядро, содержащее в качестве активных ингредиентов (а) тегафур, (б) гимерацил и (с) отерацил калия, и

внешнюю оболочку, содержащую кристаллическую целлюлозу, от 30 до 65% масс. лактозы, от 2,5 до 15% масс. кросповидона и от 2 до 7,5% масс. частично предварительно желатинизированного крахмала,

где покрытая сухим способом таблетка представляет собой перорально распадающуюся таблетку и

покрытая сухим способом таблетка содержит (а) тегафур, (б) гимерацил и (с) отерацил калия в молярном соотношении 1:0,4:1.

2. Покрытая сухим способом таблетка по п. 1, где активные ингредиенты, состоящие из (а) тегафура, (б) гимерацила и (с) отерацила калия, составляют от 50% масс. до 100% масс. от массы компонентов внутреннего ядра.

3. Покрытая сухим способом таблетка по п. 1, где активные ингредиенты, состоящие из (а) тегафура, (б) гимерацила и (с) отерацила калия, составляют от 70% масс. до 99% масс. от массы компонентов внутреннего ядра.

4. Покрытая сухим способом таблетка по п. 1, где общее содержание активных ингредиентов (а)-(с) составляет от 10 до 60% масс. от массы покрытой сухим способом таблетки.

5. Покрытая сухим способом таблетка по п. 1, где внешняя оболочка дополнительно содержит дезинтегрант.

6. Покрытая сухим способом таблетка по п. 5, где дезинтегрант выбирают из группы, состоящей из кармеллозы, кукурузного крахмала и гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения.

7. Покрытая сухим способом таблетка по п. 1, где внешняя оболочка содержит от 30 до 50% масс. кристаллической целлюлозы.

8. Покрытая сухим способом таблетка по п. 1, где покрытая сухим способом таблетка имеет внешнюю оболочку, которая придает покрытой сухим способом таблетке прочность на истирание не выше чем 0,3% при суммарном числе вращений, составляющем 100 вращений, и время распада покрытой сухим способом таблетки составляет не более чем 120 секунд.

9. Покрытая сухим способом таблетка по п. 1, где покрытая сухим способом таблетка имеет внешнюю оболочку, которая придает покрытой сухим способом таблетке

прочность на истирание не выше чем 0,2% при суммарном числе вращений, составляющем 100 вращений, и которая по существу не ломается или не раскалывается после теста на падение с высоты 1 м, и время распада покрытой сухим способом таблетки составляет не более чем 95 секунд.

5

10

15

20

25

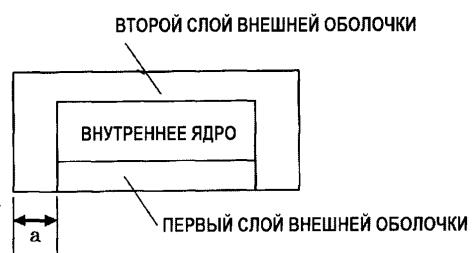
30

35

40

45

1/1



ФИГ.1