



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **124663** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)

A61K 31/616 (2006.01)
A61K 9/30 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 9/00
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 29/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	a 2018 01698	(72) Винахідник(и): Маеда Аріша (JP), Сугіяма Юічі (JP), Учіяма Йошіхіро (JP)
(22) Дата подання заявки:	28.07.2016	(73) Володілець (володільці): ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТІКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045, Japan (JP)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	28.10.2021	(74) Представник: Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр. №4
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	2015-151336	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Takashi Kawai ET AL, "TAK-438 Versus Lansoprazole 15 mg for Secondary Prevention of Peptic Ulcers Associated With Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) Therapy: Results of a Phase 3 Trial", Gastroenterology, doi:10.1016/S0016-5085(14)62676-9, (20140501), pages S - 739, URL: https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(14)62677-9/pdf , (20190204), XP055551298 [A] 1-14 * abstract * US2005249811, A1, 10.11.2005
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	30.07.2015	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	JP	
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.05.2018, Бюл.№ 9	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	27.10.2021, Бюл.№ 43	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/JP2016/072109, 28.07.2016	

(54) ТАБЛЕТКА

(57) Реферат:

Представлений винахід забезпечує таблетку, яка демонструє високу стабільність активних інгредієнтів (калій-конкурентного блокатора кислоти та ацетилсаліцилової кислоти), та яка стабільно та швидко проявляє фармакологічні ефекти активних інгредієнтів після введення.

UA 124663 C2

Представлений винахід забезпечує таблетку, яка містить внутрішню серцевину та зовнішній шар, в якій внутрішня серцевина представляє собою покриту кишкворозчинною оболонкою таблетку, яка містить ацетилсаліцилову кислоту, та зовнішній шар містить калій-конкурентний блокатор кислоти, який не містить кишкворозчинного покриття.

Галузь техніки

Представлений винахід стосується таблетки, яка містить калій-конкурентний блокатор кислоти (далі в даному документі іноді є скороченим як "P-CAB") та ацетилсаліцилову кислоту як активні інгредієнти. Більш конкретно, представлений винахід стосується таблетки, яка перевищує за стабільністю зазначених вище активних інгредієнтів, та яка демонструє фармакологічні ефекти стабільно та швидко після введення.

Передумови створення винаходу

Іноді відбувається те, що ацетилсаліцилова кислота, яка вводиться в низькій дозі для пригнічення утворення тромбу та/або емболізації (антитромбоцитарна терапія) при цереброваскулярних та циркуляторних захворюваннях, індукує виразкову хворобу шлунку або виразку дванадцятипалої кишки. Оскільки припинення введення ацетилсаліцилової кислоти в результаті може призвести до тромбу та/або емболізації, вважається важливим продовжувати введення ацетилсаліцилової кислоти в низькій дозі, при цьому пригнічуючи виникнення виразки.

Незважаючи на те, що ацетилсаліцилова кислота також є відомою як нестероїдний протизапальний лікарський засіб (NSAID), та в основному використовується для лікування болю, підвищення температури та запалення, нестероїдний протизапальний лікарський засіб може викликати виразкову хворобу шлунку або виразку дванадцятипалої кишки. Зокрема, при лікуванні ревматоїдного артриту, остеоартриту та подібного, припинення введення нестероїдного протизапального лікарського засобу може бути ускладненим, оскільки в значній мірі знижує якість життя (QOL). Тому, вважається важливим продовжувати введення нестероїдного протизапального лікарського засобу при цьому пригнічуючи виникнення виразки.

З іншого боку, оскільки інгібітори протонної помпи, бензімідазолна сполука, така як лансопразол, омепразол та подібні (далі в даному документі іноді є скороченим як "PPI") мають інгібіторну дію щодо секретування шлункової кислоти, захисну дію на слизову оболонку шлунка та подібні, та, тому, широко використовуються як терапевтичні агенти для лікування виразки шлунку та дванадцятипалої кишки та подібних. В останні роки, калій-конкурентні блокатори кислоти привертають до себе увагу як лікарські засоби, які ефективно пригнічують секрецію шлункової кислоти, та покращують нестабільність в кислих умовах, варіювання в ефектах, які ґрунтуються на метаболічних ферментних поліморфізмах та взаємодії між лікарськими засобами, які є проблемами для відомих інгібіторів протонної помпи. Зокрема, як щодо препаратів вонопрозан, в Японії, доведеною була ефективність "інгібування рецидиву виразкової хвороби шлунку або виразки дванадцятипалої кишки за рахунок введення ацетилсаліцилової кислоти в низькій дозі" та "пригнічення рецидиву виразкової хвороби шлунку або виразки дванадцятипалої кишки за рахунок введення нестероїдного протизапального лікарського засобу", та клінічні ефекти продемонстрували затримку виникнення виразкової хвороби шлунку або виразки дванадцятипалої кишки, викликані введенням ацетилсаліцилової кислоти.

Патентний документ 1 (WO 97/25064) розкриває фармацевтичну дозовану форму для перорального введення, яка містить чутливий до кислоти інгібітор протонної помпи, захищений шаром кишковорозчинного покриття, щонайменше один вид нестероїдного протизапального лікарського засобу, та фармацевтично прийнятний ексципієнт, коли потрібно, яка характеризується наявністю фіксованої одиначної дозованої форми.

Патентний документ 2 (WO 2007/064274) розкриває пероральну фармацевтичну дозовану форму, яка містить, як активні інгредієнти, чутливий до кислоти інгібітор протонної помпи разом з ацетилсаліциловою кислотою або її похідною, та додатково необов'язково фармацевтично прийнятний ексципієнт, яка характеризується тим, що дозована форма знаходиться у вигляді пероральної фіксованої комбінованої дозованої форми, яка включає групу окремих фізичних одиниць, які містять чутливий до кислоти інгібітор протонної помпи та одну або декілька інших окремих фізичних одиниць, які містять ацетилсаліцилову кислоту або її похідну, та де, щонайменше, інгібітор протонної помпи є захищеним шаром кишковорозчинного покриття.

Патентний документ 3 (WO 2005/076987) розкриває фармацевтичну композицію, яка включає: (а) терапевтично ефективну кількість щонайменше одного кислотолабільного інгібітора протонної помпи; (b) щонайменше один буферний агент у кількості, достатній для підвищення рН шлункової рідини до рН, який запобігає кислотному розщепленню, щонайменше, деяких з інгібіторів протонної помпи в шлунковій рідині; та (c) терапевтично ефективну кількість щонайменше одного нестероїдного протизапального лікарського засобу. [0008]

Патентний документ 4 (WO 2002/098352) розкриває фармацевтичну композицію в одиначній дозованій формі, прийнятній для перорального введення пацієнту, яка включає: (а) кислотний інгібітор, присутній в кількості, ефективній для підвищення шлункового рН у зазначеного пацієнта до щонайменше 3,5 за рахунок введення однієї або декількох зазначених одиначних

дозованих форм; (b) нестероїдний протизапальний лікарський засіб в кількості, ефективній для зменшення або усунення болю або запалення у зазначеного пацієнта після введення однієї або декількох зазначених одиничних дозованих форм; та де зазначена одинична дозована форма забезпечує скоординоване вивільнення зазначеного кислотного інгібітора з наступним вивільненням зазначеного нестероїдного протизапального лікарського засобу, тобто, кислотний інгібітор вивільняється раніше, рН у шлунку підвищується до щонайменше 3,5 та вивільняється нестероїдний протизапальний лікарський засіб, покритий кишковорозчинним покриттям.

Патентний документ 5 (WO 2013/081177) розкриває суху покриту таблетку, яка має внутрішню серцевину та зовнішній шар, в якій внутрішня серцевина являє собою покритую кишковорозчинною оболонкою таблетку, яка містить ацетилсаліцилову кислоту, та зовнішній шар являє собою кишковорозчинні дрібнодисперсні гранули, які містять інгібітор протонної помпи.

Крім того, вонопрозан та ацетилсаліцилова кислота вже були комерційно доступними, кожен як самостійний агент. Однак, таблетки, які містять як P-CAB, такий як вонопрозан та подібні, та ацетилсаліцилову кислоту, не відомі.

Перелік документів

Патентні документи

- патентний документ 1: WO 97/25064

- патентний документ 2: WO 2007/064274

- патентний документ 3: WO 2005/076987

- патентний документ 4: WO 2002/098352

- патентний документ 5: WO 2013/081177

Суть винаходу

Проблеми, які вирішуються винаходом

Клінічно надзвичайно високо використовуваним є забезпечити препарат, який містить як P-CAB, так і ацетилсаліцилову кислоту, як активні інгредієнти (комбінований агент, який також називають як багатокомпонентний агент). Однак, отримання на практиці препарату, який містить декілька активних інгредієнтів є нелегким у порівнянні з препаратами, які містять один активний інгредієнт. Наприклад, склад препарату повинен контролюватися таким чином, що швидкість розчинення активного інгредієнта оптимізується при отриманні на практиці препарату, оскільки швидкість розчинення активного інгредієнта з препарату може впливати на профіль ефективності в залежності від часу після введення. У випадку комбінованого агента, однак, швидкість розчинення кожного активного інгредієнта повинна бути оптимізованою, та фармацевтичні складності є високими. Крім того, необхідним також є стримувати несприятливі ефекти, викликані взаємодією декількох активних інгредієнтів, які містяться в комбінованому агенті, наприклад, зниження ефективності консерванту або хімічної стабільності (розкладання з плином часу та зниження активності активних інгредієнтів та подібне), зменшення стабільності розчинення (зміна характеру розчинення активного інгредієнта та подібне), тощо.

Крім того, бажано є розробка таблетки, яка може легко прийматись в середину, в той же час зберігаючи зручність обробки, яка є характеристикою таблетки, разом зі старінням населення та/або зміною життєвого навколишнього середовища.

Способи вирішення проблем

Автори представленого винаходу провели інтенсивні дослідження з метою вирішення зазначених вище проблем та встановили, що покриті кишковорозчинною оболонкою таблетка, яка містить ацетилсаліцилову кислоту як внутрішню серцевину, та яка містить P-CAB в своєму зовнішньому шарі, демонструє високу стабільність активних інгредієнтів (ацетилсаліцилової кислоти та P-CAB), та що фармакологічні ефекти активних інгредієнтів стабільно та швидко виявляються після введення, що в результаті призводило до виконання завдання представленого винаходу.

Іншими словами, представлений винахід передбачає:

[1] таблетку, яка містить внутрішню серцевину та зовнішній шар, причому внутрішня серцевина являє собою покритую кишковорозчинною оболонкою таблетку, яка містить ацетилсаліцилову кислоту, та зовнішній шар містить калій-конкурентний блокатор кислоти, який не містить кишковорозчинного покриття,

[2] таблетку, як зазначено вище в [1], в якій калій-конкурентний блокатор кислоти являє собою 1-[5-(2-фторфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1 Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін (вонопрозан) або його сіль,

[3] таблетку, як зазначено вище в [1], в якій вміст ацетилсаліцилової кислоти становить 70 мг -120 мг на одну таблетку,

[4] таблетку, як зазначено вище в [1], яка містить проміжний шар між внутрішньою

серцевиною та зовнішнім шаром,

[5] таблетку, як зазначено вище в [4], в якій проміжний шар містить розчинний у воді полімер,

5 [6] таблетку, як зазначено вище в [5], в якій розчинний у воді полімер являє собою один або декілька видів, вибраних з групи, яка складається з гідроксипропілцелюлози, полі(вінілового спирту) та гідроксипропілметилцелюлози,

[7] таблетку, як зазначено вище в [1], в якій зовнішній шар додатково містить органічну кислоту,

10 [8] таблетку, як зазначено вище в [7], в якій органічна кислота являє собою фумарову кислоту,

[9] таблетку, як зазначено вище в будь-якому з [1] - [8], яка додатково містить шар покриття на зовнішній поверхні зовнішнього шару,

[10] таблетку, як зазначено вище в [9], в якій шар покриття містить розчинний у воді полімер,

15 [11] таблетку, як зазначено вище в [10], в якій розчинний у воді полімер являє собою один або декілька видів, вибраних з групи, яка складається з гідроксипропілцелюлози, полівінілового спирту) та гідроксипропілметилцелюлози, [12] таблетку, як зазначено вище в [1], в якій шар кишковорозчинного покриття у внутрішній серцевині містить LD співполімер метакрилової кислоти та співполімер етилакрилат - метилметакрилат,

20 [13] таблетку, як зазначено вище в [12], в якій співвідношення вмісту LD співполімера метакрилової кислоти та співполімера етилакрилат - метилметакрилат (LD співполімер метакрилової кислоти: співполімер етилакрилат - метилметакрилат) становить 85:15-95:5 в масовому співвідношенні, та

25 [14] спосіб отримання таблетки, як зазначено вище в [1], який включає розпилення розчину або суспензії, яка містить калій-конкурентний блокатор кислоти на покритій кишковорозчинною оболонкою таблетці, яка містить ацетилсаліцилову кислоту (причому зазначена вище покрита кишковорозчинною оболонкою таблетка додатково містить проміжний шар, покрити кишковорозчинною оболонкою таблетку, яка містить ацетилсаліцилову кислоту, та після нанесення проміжного шару).

Ефект винаходу

30 Оскільки таблетка за представленим винаходом містить (1) P-CAB, який має сильну пригнічуючу дію щодо секреції кислоти, та (2) ацетилсаліцилову кислоту, використовувану як профілактичний та/або терапевтичний агент для лікування цереброваскулярних або циркуляторних захворювань, наприклад, як інгібітор тромбоутворення та/або емболізації для лікування стенокардії (хронічної стабільної стенокардії, нестабільної стенокардії), інфаркту міокарда; як профілактичний та/або терапевтичний агент для лікування ішемічного

35 цереброваскулярного розладу (транзиторної ішемічної атаки (TIA), ішемічного інсульту); як інгібітор тромбоутворення та/або емболізації, який використовують після операції шунтування коронарного артерій (CABG) або черезшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики (PTCA); або як профілактичний та/або терапевтичний агент для лікування захворювання

40 Кавасакі (включаючи серцево-судинні наслідки, спричинені захворюванням Кавасакі), таблетка за представленим винаходом може вводиться з метою лікування виразкової хвороби шлунку або виразки дванадцятипалої кишки або затримування їх появи, в той же час продовжуючи введення ацетилсаліцилової кислоти.

45 Крім того, оскільки ацетилсаліцилову кислоту також можуть використовувати як один з видів нестероїдного протизапального лікарського засобу в основному для лікування болю, підвищення температури та запалення, то таблетка за представленим винаходом може вводиться з метою лікування виразкової хвороби шлунку або виразки дванадцятипалої кишки або затримування їх появи, в той же час продовжуючи введення нестероїдного протизапального лікарського засобу.

50 Таблетка за представленим винаходом може легко прийматися в середину, при цьому зберігаючи зручність обробки.

Крім того, таблетка за представленим винаходом є кращою щодо збереження стабільності та властивості розчинення активних інгредієнтів (ацетилсаліцилової кислоти та P-CAB), та фармакологічний ефект активного інгредієнта проявляється стабільно та швидко після

55 введення таблетки за представленим винаходом.

Детальний опис винаходу

Представлений винахід детально пояснюється наступним чином.

Таблетка за представленим винаходом має внутрішню серцевину та зовнішній шар та характеризується тим, що внутрішню серцевину являє собою "покрити кишковорозчинною

оболонкою таблетку, яка містить ацетилсаліцилову кислоту", та зовнішній шар містить "P-CAB, який не містить кишковорозчинного покриття".

(1) "Покрита кишковорозчинною оболонкою таблетка, яка містить ацетилсаліцилову кислоту"

5 "Покрита кишковорозчинною оболонкою таблетка, яка містить ацетилсаліцилову кислоту" в таблетці за представленим винаходом містить 1) ацетилсаліцилову кислоту, 2) добавку, яка не обов'язково додається, та 3) компонент кишковорозчинного покриття та складає внутрішню серцевину таблетки.

10 "Покриту кишковорозчинною оболонкою таблетку, яка містить ацетилсаліцилову кислоту" можуть отримувати шляхом змішування 1) ацетилсаліцилової кислоти та 2) добавки, яка не обов'язково додається, та таблетування суміш, отримуючи "серцевинну таблетку, яка містить ацетилсаліцилову кислоту", та покривання такої 3) компонентом кишковорозчинного покриття.

15 Ацетилсаліцилову кислоту можуть отримувати за способом виробництва самому по собі відомому, наприклад, шляхом взаємодії фенолу з діоксидом вуглецю та гідроксидом натрію при високій температурі та високому тиску, отримуючи динатрієву сіль саліцилової кислоти, нейтралізування її розведеною сірчаною кислотою, взаємодії отриманого продукту з оцтовим ангідридом для ацетилювання, тощо. Крім того, також можуть використовуватися продукти, які надаються кожною компанією.

20 Як використовується в даному документі, "покриття" не обмежується покриванням всієї поверхні мішені, яку слід покривати (серцевинної таблетки, яка містить ацетилсаліцилову кислоту). Це також означає не тільки часткове покривання мішені, покривання коли мішень, яку слід покрити, адсорбує або абсорбує компонент кишковорозчинного покриття, або покривання серцевинної таблетки у внутрішній серцевині, але також покривання одного активного інгредієнта ацетилсаліцилової кислоти, або дрібнодисперсних гранул, або гранул, які її містять, отримуючи покриту кишковорозчинною оболонкою таблетку.

25 Вміст ацетилсаліцилової кислоти в таблетці за представленим винаходом загалом становить від приблизно 70 до приблизно 400 мг на одну таблетку. Як нестероїдного протизапального лікарського засобу, вміст ацетилсаліцилової кислоти в таблетці за представленим винаходом загалом становить приблизно 250 -приблизно 400 мг на одну таблетку, коли в основному призначена для лікування болю, підвищення температури або запалення.

30 З іншого боку, коли зусилля головним чином спрямовані на пригнічення тромбу та/або емболізації (антитромбоцитарна терапія) та подібне при лікуванні цереброваскулярних та циркуляторних захворювань, вміст ацетилсаліцилової кислоти в таблетці за представленим винаходом загалом становить приблизно 70 мг - приблизно 120 мг (переважно приблизно 100 мг) на одну таблетку.

35 Крім того, вміст ацетилсаліцилової кислоти загалом становить від приблизно 10 до приблизно 60 мас. % по відношенню до загальної кількості таблетки за представленим винаходом (тобто кінцевої таблетки, яка містить зовнішній шар та подібне).

40 Як зазначалося вище як "добавка, яка не обов'язково додається" використовуються ексципієнт, розпушувач, флюїдизуюча речовина, зв'язуюча речовина, поверхнево-активна речовина, змащувальна речовина та подібні.

45 Приклади зазначеного вище "ексципієнта" включають лактозу, сахарозу, D-маніт, крохмаль, кукурудзяний крохмаль, кристалічну целюлозу, легку безводну кремнієву кислоту та подібні. Один вид даних ексципієнтів може використовуватись самостійно, або два або більше їх видів можуть також використовуватись в поєднанні. Вміст "ексципієнта" загалом становить приблизно 5 - приблизно 30 мас. %, переважно приблизно 10 - приблизно 20 мас. %, по відношенню до загальної кількості "покритої кишковорозчинною оболонкою таблетки, яка містить ацетилсаліцилову кислоту".

50 Приклади зазначеного вище "розпушувача" включають кармеллозу, кроскармеллозу натрію, кристалічну целюлозу, прежелатинізований крохмаль, желатин, низько-заміщену гідроксипропілцелюлозу та подібні. Один вид із зазначених може використовуватись самостійно, або два або більше їх видів можуть також використовуватись в поєднанні. Зокрема, виходячи з аспекту властивості розпаду покритої кишковорозчинною оболонкою таблетки, яка містить ацетилсаліцилову кислоту, та покращення стабільності ацетилсаліцилової кислоти, переважно використовується кармеллоза. Вміст "розпушувача" загалом становить приблизно 1 - приблизно 20 мас. %, переважно приблизно 1 - приблизно 10 мас. %, по відношенню до загальної кількості "покритої кишковорозчинною оболонкою таблетки, яка містить ацетилсаліцилову кислоту".

60 Приклади зазначеної вище "флюїдизуючої речовини" включають легку безводну кремнієву кислоту, гідратований діоксид кремнію, тальк, стеаринову кислоту та подібні. Один вид із

зазначених може використовуватись самостійно, або два або більше їх видів можуть також використовуватись в поєднанні. Вміст "флюїдизуючої речовини", як правило, становить від 0 до приблизно 10 мас. % по відношенню до загальної кількості "покритої кишкворозчинною оболонкою таблетки, яка містить ацетилсаліцилову кислоту".

5 Приклади зазначеної вище "зв'язуючої речовини" включають гідроксипропілцелюлозу, кукурудзяний крохмаль, гідроксипропілметилцелюлозу, кристалічну целюлозу, прежелатинізований крохмаль, полівінілпіролідон, порошок гуміарабіку, желатин, пуллулан, низько-заміщену гідроксипропілцелюлозу та подібні. Один вид із зазначених може використовуватись самостійно, або два або більше їх видів можуть також використовуватись в поєднанні. Вміст "зв'язуючої речовини", як правило, становить від 0 до приблизно 10 мас. % по відношенню до загальної кількості "покритої кишкворозчинною оболонкою таблетки, яка містить ацетилсаліцилову кислоту".

10 Приклади зазначеної вище "поверхнево-активної речовини" включають натрію лаурилсульфат, поліоксіетилен-поліоксипропілен-гліколь, полісорбат 80 та подібні. Один вид із зазначених може використовуватись самостійно, або два або більше їх видів можуть також використовуватись в поєднанні.

15 Приклади зазначеної вище "змащувальної речовини" включають гідрогенізовану олію, натрію лаурилсульфат, стеаринову кислоту, полісорбат 80 та подібні. Один вид із зазначених може використовуватись самостійно, або два або більше їх видів можуть також використовуватись в поєднанні.

20 В даному випадку, оскільки змащувальні речовини, такі як стеаринова кислота, магнію стеарат, кальцію стеарат, натрію стеарилфумарат та подібні демонструють низьку сумісність з ацетилсаліциловою кислотою, серцевинна таблетка у внутрішній серцевині таблетки за представленим винаходом переважно не містить зазначених вище змащувальних речовин, таких як стеаринова кислота, магнію стеарат та подібні.

25 Як зазначалося вище, переважно використовуються добавка, ексципієнт, розпушувач, зв'язуюча речовина та подібні.

Змішування ацетилсаліцилової кислоти та добавки виконується рівномірно з використанням порошку ацетилсаліцилової кислоти, або попередньо змішаного продукту ацетилсаліцилової кислоти та ексципієнта (наприклад, продукту сухої грануляції з ацетилсаліцилової кислоти та кукурудзяного крохмалю (ацетилсаліцилова кислота: кукурудзяний крохмаль = 90:10 (масове співвідношення))). Для того, щоб уникнути проблем з таблетуванням та поганою сипучістю, бажаним є рівномірно змішувати продукт грануляції ацетилсаліцилової кислоти, який має великий розмір частинок та перевершує за сипучістю інші добавки та таблетки, для того, щоб

30 однаково отримувати серцевинну таблетку, яка містить ацетилсаліцилову кислоту.
"Змішування" ацетилсаліцилової кислоти та добавки здійснюють за загально використовуваним способом змішування, наприклад, змішування, замішування, гранулювання та подібні. "Змішування" здійснюють з використанням пристрою, такого як вертикальний гранулятор VG10 (виробництва компанії POWREX), універсальний замішувальна машина (виробництва компанії HATA TEKKOSHO CO., LTD.), гранулятор з псевдозрідженим шаром LAB-1, FD-3S, FD-WSG-60 (виробництва компанії POWREX), Змішувач V-типу, барабанний змішувач та подібні.

40 "Таблетування" здійснюють з використанням однопуасонного пресу для таблетування з власним надписом (виробництва компанії Shimadzu Corporation) та подібні, або ротаційну машину для таблетування (виробництва компанії Kikusui Seisakusho Ltd., або виробництва компанії HATA TEKKOSHO CO., LTD.) та подібні.

45 Як "компонент кишкворозчинного покриття" для покривання "серцевинної таблетки, яка містить ацетилсаліцилову кислоту", використовують здатний до диспергування у воді кишкворозчинні полімерні основи, такі як целюлози ацетатфталат (CAP (торгова назва; Aquateric, виробництва компанії FMC) та подібні), гідроксипропілметилцелюлози фталат (HP-55 (торгова назва; виробництва компанії Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) та подібні), гідроксиметилцелюлози ацетатсукцинат, співполімер метакрилової кислоти (наприклад, LD співполімер метакрилової кислоти (Eudragit L30D-55 (торгова назва; виробництва компанії Evonik), Kollicoat MAE30DP (торгова назва; виробництва компанії BASF), POLYQUID PA30 (торгова назва; виробництва компанії Sanyo Chemical Industries, Ltd.) та подібні) та подібні), карбоксиметилцелюлоза, шелак та подібні; субстрати з подовженим вивільненням, такі як метакрилатний співполімер (наприклад, співполімер етилакрилат - метилметакрилат (Eudragit NE30D (торгова назва; виробництва компанії Evonik) та подібні), аміноалкілметакрилатний співполімер RS (Eudragit RL30D (торгова назва; виробництва компанії Evonik), Eudragit RS30D (торгова назва; виробництва компанії Evonik) та подібні) та подібні; розчинні у воді

полімери, такі як розчинний в спирті, розчинний у воді полімер (наприклад, похідна целюлози, така як гідроксипропілцелюлоза (далі в даному документі іноді є зазначеною як НРС) та подібні, полівінілпіролідон та подібні), нерозчинний в спирті, розчинний у воді полімер (наприклад, похідна целюлози, така як гідроксипропілметилцелюлоза (далі в даному документі іноді є зазначеною як НРМС), метилцелюлоза, кармеллоза натрію та подібні, натрію поліакрилат, полівініловий спирт), натрію альгінат, гуарова камедь та подібні) та подібні; пластифікатори, такі як триетилцитрат, поліетиленгліколь, ацетильований моногліцерид, триацетин, рицинова олія тощо, та подібні використовуються. Один вид із зазначених може використовуватись самостійно, або два або більше їх видів можуть також використовуватись в поєднанні.

Як зазначалося вище переважною "здатною до диспергування у воді кишкворозчинною полімерною основою" є співполімер метакрилової кислоти, такий як LD співполімер метакрилової кислоти та подібні. Вміст "здатної до диспергування у воді кишкворозчинної полімерної основи" загалом становить від приблизно 3 до приблизно 20 мас. % по відношенню до загальної кількості "покритої кишкворозчинною оболонкою таблетки, яка містить ацетилсаліцилову кислоту".

Як зазначалося вище переважним "субстратом з подовженим вивільненням" є метакрилатний співполімер, такий як співполімер етилакрилат - метилметакрилат та подібні. Вміст "субстрата з подовженим вивільненням" загалом становить від приблизно 0,3 до приблизно 1,0 мас. % по відношенню до загальної кількості "покритої кишкворозчинною оболонкою таблетки, яка містить ацетилсаліцилову кислоту". Вміст "субстрата з подовженим вивільненням" загалом становить приблизно 5 - приблизно 30 масових частин, переважно приблизно 5 - приблизно 15 масових частин, на 100 масових частин здатного до диспергування у воді кишкворозчинної полімерної основи.

Як зазначалося вище переважним "пластифікатором" є триетилцитрат та подібні. Вміст "пластифікатора" загалом становить від приблизно 0,5 до приблизно 3,0 мас. % по відношенню до загальної кількості "покритої кишкворозчинною оболонкою таблетки, яка містить ацетилсаліцилову кислоту". Вміст "пластифікатора" переважно становить приблизно 10 - приблизно 30 масових частин на 100 масових частин здатної до диспергування у воді кишкворозчинної полімерної основи.

Як компонент кишкворозчинного покриття, з якого складається шар кишкворозчинного покриття "покритої кишкворозчинною оболонкою таблетки, яка містить ацетилсаліцилову кислоту", переважно використовується агент покриття, який містить здатну до диспергування у воді кишкворозчинну полімерну основу та субстрат з подовженим вивільненням. Зокрема, бажаним є використовувати агент покриття з суміші співполімера метакрилової кислоти, такої як LD співполімер метакрилової кислоти та подібні, та метакрилатного співполімера, такого як співполімер етилакрилат - метилметакрилат та подібні при заданому співвідношенні.

Наприклад, переважним включеним співвідношенням співполімера метакрилової кислоти, такого як LD співполімер метакрилової кислоти та подібні, та метакрилатного співполімера, такого як співполімер етилакрилат - метилметакрилат та подібні (співполімер метакрилової кислоти (зокрема LD співполімер метакрилової кислоти): метакрилатний співполімер (зокрема співполімер етилакрилат метилметакрилат)) переважно становить від приблизно 85:15 до приблизно 95:5, зокрема приблизно 9:1, в масовому співвідношенні.

Зазначений вище "компонент кишкворозчинного покриття" може містити різні добавки, такі як поверхнево-активна речовина, змащувальна речовина, регулятор рН та подібні, на додаток до зазначеної вище здатної до диспергування у воді кишкворозчинної полімерної основи, субстрата з подовженим вивільненням, розчинного у воді полімера та пластифікатора.

Приклади зазначеної вище "поверхнево-активної речовини" включають полісорбат (наприклад, полісорбат 80), поліоксіетилен-поліоксипропіленовий співполімер, натрію лаурилсульфат та подібні, зокрема переважним є полісорбат та натрію лаурилсульфат. Вміст "поверхнево-активної речовини" загалом становить від приблизно 1 до приблизно 5 мас. % по відношенню до загальної кількості компонента кишкворозчинного покриття.

Приклади зазначеної вище "змащувальної речовини" включають тальк, гліцерину моностеарат та подібні, зокрема переважним є гліцерину моностеарат. Вміст "змащувальної речовини" загалом становить від приблизно 1 до приблизно 30 мас. % по відношенню до загальної кількості компонентів кишкворозчинного покриття.

Приклади зазначеного вище "регулятора рН" включають лимонний ангідрид. Вміст "регулятора рН" як правило, становить від 0 до приблизно 2 мас. % по відношенню до загальної кількості компонентів кишкворозчинного покриття.

Співвідношення компонента кишкворозчинного покриття до "серцевинної таблетки, яка містить ацетилсаліцилову кислоту" може бути вибрано з ряду речовин, здатних контролювати

кислотну резистентність ацетилсаліцилової кислоти та властивості розчинення. Наприклад, воно загалом становить від приблизно 3 до приблизно 30 масових частин, переважно - від приблизно 5 до приблизно 20 масових частин, на 100 масових частин, зазначеної вище серцевинної таблетки.

5 "Шар кишковорозчинного покриття", який формується на "серцевинній таблетці, яка містить ацетилсаліцилову кислоту" може формуватися з множинними шарами, та комбінація різних шарів покриття, інших ніж шар кишковорозчинного покриття, такий як шар покриття для 10 грунтовочного покриття та подібний, може бути відповідним чином вибраний за необхідності.

Зазначену вище "покриту кишковорозчинною оболонкою таблетку, яка містить ацетилсаліцилову кислоту" можуть отримувати шляхом покривання "серцевинної таблетки, яка містить ацетилсаліцилову кислоту" "компонентом кишковорозчинного покриття", застосовуючи відомий спосіб покриття.

Незважаючи на те, що зазначений вище спосіб покриття, наприклад, не є, зокрема, 15 об'єднуючим, він може бути здійснений шляхом розпилення розчину для покриття, який містить компоненти кишковорозчинного покриття, на серцевинну таблетку шляхом застосування машини для покриття, такої як машина для нанесення плівкового покриття, тощо.

Як зазначалося вище, в розчині для покриття для кишковорозчинного покриття використовують, наприклад, суміш з компонентів кишковорозчинного покриття, таких як 20 зазначена вище здатна до диспергування у воді кишковорозчинна полімерна основа, субстрат з подовженим вивільненням, розчинний у воді полімер, пластифікатор, поверхнево-активна речовина, змащувальна речовина, регулятор рН та подібні. Суміш може представляти собою розчин або дисперсію, та може бути отриманий з використанням води або органічного розчинника, такого як етанол та подібні, або їх змішаний розчин. Концентрація полімерних компонентів, таких як здатна до диспергування у воді кишковорозчинна полімерна основа, 25 субстрат з подовженим вивільненням та розчинний у воді полімер та подібні, в суміші загалом становить від приблизно 0,1 до приблизно 50 мас. %, переважно від приблизно 5 до приблизно 30 мас. %.

Крім того, таблетка за представленим винаходом необов'язково має проміжний шар між внутрішньою серцевиною та зовнішнім шаром. "Проміжний шар" являє собою шар покриття, 30 який утворюється, у разі необхідності, на зовнішній поверхні шару кишковорозчинного покриття "покритої кишковорозчинною оболонкою таблетки, яка містить ацетилсаліцилову кислоту" у внутрішній серцевині.

В таблетці за представленим винаходом, зазначений вище проміжний шар містить розчинний у воді полімер.

35 Приклади "розчинного у воді полімера", який міститься в проміжному шарі, включають розчинний в спирті, розчинний у воді полімер (наприклад, похідна целюлози, така як гідроксипропілцелюлоза (НРС) та подібні, полівінілпіролідон та подібні), нерозчинний в спирті, розчинний у воді полімер (наприклад, похідна целюлози, така як гідроксипропілметилцелюлоза (НРМС), метилцелюлоза, кармеллоза натрію та подібні, натрію поліакрилат, полі(вініловий спирт), натрію альгінат, гуарова камедь та подібні) та подібні. Один вид із зазначених розчинних у воді полімерів може використовуватись самостійно, або два або більше їх видів можуть також використовуватись в поєднанні.

Для завдання представленого винаходу, як розчинний у воді полімер, який міститься в проміжному шарі, переважно використовується один або декілька видів, вибраних з групи, яка 45 складається з гідроксипропілцелюлози, полі(вінілового спирту) та гідроксипропілметилцелюлози.

Вміст "розчинного у воді полімера" в проміжному шарі загалом становить приблизно 70 - приблизно 95 мас. %.

В таблетці за представленим винаходом, проміжний шар може містити змащувальну речовину та подібні, на додаток до зазначеного вище "розчинного у воді полімера".

Приклади зазначеної вище "змащувальної речовини" включають тальк, магнію стеарат, сахарозний складний ефір жирних кислот, гліцериновий складний ефір жирних кислот, поліетиленгліколь, стеаринову кислоту, гідрогенізовану олію та подібні.

Вміст змащувальної речовини в проміжному шарі загалом становить приблизно 5 - 55 приблизно 30 мас. %.

Проміжний шар може бути нанесений на зовнішню поверхню шару кишковорозчинного покриття "покритої кишковорозчинною оболонкою таблетки, яка містить ацетилсаліцилову кислоту" у внутрішній серцевині, застосовуючи загальний спосіб покриття. Наприклад, використаним може бути спосіб шляхом розпилення розчину для плівкового покриття, який 60 містить зазначений вище розчинний у воді полімер та змащувальну речовину, на поверхню

зазначеної вище покритої кишковорозчинною оболонкою таблетки з використанням машини для нанесення плівкового покриття, спосіб шляхом розпилення покриття з використанням способу псевдозрідженого покриття та подібні, тощо.

5 Коли таблетка за представленим винаходом має "проміжний шар" між внутрішньою серцевиною та зовнішнім шаром, вологонепроникний ефект внутрішньої серцевини посилюється, та таким чином, очікується покращення щодо збереження стабільності препарату.

В представленому описі, "покрита кишковорозчинною оболонкою таблетка, яка містить ацетилсаліцилову кислоту" та "покрита кишковорозчинною оболонкою таблетка, яка містить ацетилсаліцилову кислоту, яка має проміжний шар" іноді називається як "внутрішня серцевина
10 таблетки".

(2) "зовнішній шар, який містить P-CAB який не містить кишковорозчинного покриття"

(2)-1: калій-конкурентний блокатор кислоти (P-CAB).

В представленому винаході, як P-CAB, який відрізняється від попередніх інгібіторів протонної помпи (PPI), може бути зазначена сполука, стабільна до кислоти, яка зворотно інгібує
15 H^+, K^+ -ATPase (протонний насос) в кінцевій стадії секреції кислоти в клітинах стінки шлунку за конкурентним способом з іоном калію без необхідності активації кислотою, та демонструючи пригнічуючу дію щодо секреції кислоти, або її сіль.

В зв'язку з цим, зазначеною може бути наступна сполука.

[A] Сполуки, розкриті в WO 2006/036024, WO 2007/026916, WO 2008/108380, WO
20 2010/024451 та WO 2010/110378, наприклад,

1-{5-(2-фторфеніл)-1-[(6-метилпіридин-3-іл)сульфоніл]-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін,

1-[4-фтор-5-феніл-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін,

N-метил-і-[5-(4-метил-3-тієніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]метанамін,

25 1-[5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін,

1-[5-(2-фторфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін (вонопрозан),

N-метил-1-[5-(2-метилфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]метанамін,

1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-[(4-метилпіридин-2-іл)сульфоніл]-1H-пірол-3-іл]-N-

метилметанамін,

1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-[(5-фторпіридин-2-іл)сульфоніл]-1H-пірол-3-іл]-N-

30 метилметанамін,

1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-[(4-метоксипіридин-2-іл)сульфоніл]-1H-пірол-3-іл]-N-

метилметанамін,

1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-[(5-фторпіридин-3-іл)сульфоніл]-1H-пірол-3-іл]-N-

метилметанамін,

35 1-[4-фтор-5-(2-фторпіридин-3-іл)-1-[(6-метилпіридин-3-іл)сульфоніл]-1H-пірол-3-іл]-N-

метилметанамін,

1-[5-[(4-фторфеніл)сульфоніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1H-піразол-3-іл]-N-метилметанамін,

1-[1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]-1H-піразол-3-іл]-N-метилметанамін,

40 1-[1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(3-метилфеніл)сульфоніл]-1H-піразол-3-іл]-N-метилметанамін,

3-[(1-(2-фторпіридин-3-іл)-3-[(метиламіно)метил]-1H-піразол-5-іл)сульфоніл]бензонітрил,

або її сіль (далі в даному документі група даних сполук скорочується як "Група А");

[B] 5,6-диметил-2-(4-фторфеніламіно)-4-(1-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл)піримідин
(ревапрозан (YH1885)) або його сіль;

[C] сполука, розкрита в EP-A-1784404, наприклад,

45 1-бензил-7-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл)-2,3-диметил-1H-піроло[2,3-с]піридин,

1-(3-фторбензил)-7-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл)-2,3-диметил-1H-піроло[2,3-с]піридин,

YH4808,

або її сіль;

[D] сполуки, розкриті в EP-A-2452680 або патенті США № 8648080, наприклад, (S)-(-)-4-[(5,7-
50 дифтор-3,4-дигідро-2H-хромен-4-іл)окси]-N, N,2-триметил-1H-бензімідазол-6-карбоксамід,

(-)-1-(2-метоксіетил)-N, N,2-триметил-8-феніл-1,6,7,8-тетрагідрохромено[7,8-с]імідазол-5-

карбоксамід,

8-[(2,6-диметилбензил)аміно]-M-[2-гідроксіетил]-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридин-6-

карбоксамід,

55 7-[(4S)-5,7-дифтор-3,4-дигідро-2H-хромен-4-іл]окси]-N, N,2-триметил-1H-бензімідазол-5-

карбоксамід (тегопрозан (RQ-4)),

RQ-774,

або її сіль;

[E] 7-(4-фторбензилокси)-2,3-диметил-1-[[1S,2S)-2-метилциклопропіл]метил]-1H-піроло[2,3-
60 с]піридазин (CS-526) або його сіль, та подібні.

3 тих, які були зазначені вище, переважними є 1-[5-(2-фторфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін (вонопразан), 5,6-диметил-2-(4-фторфеніламіно)-4-(1-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл)піримідин (ревапразан (YH1885)), YH4808, 7-[[{(4S)-5,7-дифтор-3,4-дигідро-2H-хромен-4-іл]окси]-N, N,2-триметил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід (тегопразан (RQ-4)), RQ-774, 7-(4-фторбензилокси)-2,3-диметил-1-[[{(1S,2S)-2-метилциклопропіл]метил]-1H-піроло[2,3-d]піридазин (CS-526) або його сіль, зокрема, переважним є 1-[5-(2-фторфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-N-метилметанамін (вонопразан) або його сіль (зокрема, вонопразану фумарат).

Приклади зазначеної вище "солі" включають солі металів, сіль амонію, солі з органічними основами, солі з неорганічними кислотами, солі з органічними кислотами, солі з основними або кислотними амінокислотами, та подібні.

Переважні приклади солі металів включають солі лужних металів, такі як натрієва сіль, калієва сіль та подібні; солі лужноземельних металів, такі як кальцієва сіль, магнієва сіль, барієва сіль та подібні; алюмінієва сіль, та подібні.

Переважні приклади солей з органічними основами включають солі з триметиламіном, триетиламіном, піридином, піколіном, 2,6-лутидином, етаноламіном, діетаноламіном, триетаноламіном, циклогексиламіном, дициклогексиламіном, N,N'-добензилетилендіаміном та подібні.

Переважні приклади солей з неорганічними кислотами включають солі з хлороводневою кислотою, бромоводневою кислотою, азотною кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою та подібні.

Переважні приклади солей з органічними кислотами включають солі з адипіновою кислотою, аскорбіновою кислотою, бензойною кислотою, олеїною кислотою, бурштиною кислотою, оцтовою кислотою, винною кислотою, сорбіновою кислотою, фумаровою кислотою, молочною кислотою, малеїновою кислотою, малоновною кислотою, лимонним ангідридом, малеїновим ангідридом, фталевою кислотою, фталевим ангідридом, яблучною кислотою, мурашиною кислотою, трифтороцтовою кислотою, щавлевою кислотою, метансульфоною кислотою, бензолсульфоною кислотою, п-толуолсульфоною кислотою та подібні.

Переважні приклади солей з основними амінокислотами включають солі з аргініном, лізином, орнітином та подібними, та переважні приклади солей з кислотними амінокислотами включають солі з аспарагіною кислотою, глутаміною кислотою та подібними.

(2)-2: "зовнішній шар, який містить P-CAB, який не містить кишкоровозчинного покриття"

P-CAB, зазначений вище є стабільним до кислоти. Для того, щоб швидко проявити їх ефективність, P-CAB, який міститься в зовнішньому шарі переважно не містить кишкоровозчинного покриття в таблетці за представленим винаходом.

В таблетці за представленим винаходом, P-CAB, який не містить кишкоровозчинного покриття, є таким, який міститься в зовнішньому шарі. Зазначений вище "зовнішній шар" формується на зовнішній поверхні покритої кишкоровозчинною оболонкою таблетки, яка містить ацетилсаліцилову кислоту у внутрішній серцевині (коли проміжний шар є присутнім між внутрішньою серцевиною та зовнішнім шаром, формується на зовнішній поверхні проміжного шару). Зовнішній шар може містити добавку, крім P-CAB.

Вміст P-CAB загалом становить від приблизно 1 до приблизно 70 мас. %, переважно від приблизно 3 до приблизно 70 мас. %, в "зовнішньому шарі", та, як правило, приблизно 3 - приблизно 20 мас. %, переважно, приблизно 5 - приблизно 10 мас. %, по відношенню до загальної кількості таблетки за представленим винаходом.

Приклади зазначеної вище "добавка" включають "ексципієнт", такий як розчинний у воді цукровий спирт та подібні.

Зазначений вище "розчинний у воді цукровий спирт" означає цукровий спирт, для розчинення якого є потрібним менше ніж 30 мл води, коли 1 г його додають до води та розчиняють в межах приблизно 30 хв. шляхом енергійного струшування суміші протягом 30 сек. при 20 °C кожні 5 хв.

Приклади "розчинного у воді цукрового спирту" включають сорбіт, маніт, мальтит, відновлені крохмальні сахариди, ксиліт, відновлену паратинозу, еритрит та подібні. Один вид із зазначених може використовуватись самостійно, або два або більше їх видів (переважно 2-3 видів) можуть також використовуватись як суміш у відповідному співвідношенні.

Як "розчинний у воді цукровий спирт" переважно зазначеними можуть бути маніт, ксиліт, еритрит, крім того, переважно зазначеними є маніт та еритрит, та, зокрема, переважно зазначеним може бути маніт (зокрема D-маніт). Використовують еритрит, як такий, як правило, отримують шляхом ферментації з дріжджами та подібним, використовуючи глюкозу як вихідний

матеріал, та який має розмір частинки 50 меш або менше. Еритрит може бути отриманий як комерційно доступний продукт (виробництва компанії B Food Science Co., Ltd. тощо).

Приклади зазначеного вище "ексципієнта" включають розчинний у воді цукровий спирт та, наприклад, кристалічну целюлозу, натрію карбоксиметилцелюлозу, лактозу, сахарозу, крохмаль, кукурудзяний крохмаль, легку безводну кремнієву кислоту, магнію алюмо-метасилікат та подібні. Один вид з таких ексципієнтів може використовуватись самостійно, або два або більше їх видів можуть також використовуватись в поєднанні.

Вміст зазначеного вище "ексципієнта" в "зовнішньому шарі" загалом становить приблизно 30 - приблизно 90 мас. %.

В таблетці за представленим винаходом, зовнішній шар може містити регулятор рН як добавку відповідно до виду Р-СAB. Там, де це необхідно, також можуть міститись зв'язуюча речовина, змащувальна речовина, світлозахисний агент, барвник, розпушувач, коригуючий агент, підсолоджувач, ароматизатор та подібні.

Приклади зазначеного вище "регулятора рН" включають органічну кислоту та подібне.

Зазначена вище "органічна кислота" переважно міститься, коли Р-СAB являє собою сіль органічної кислоти та аналогічні сполуці, проілюстрованій в зазначеній вище "Групі А", та високо нуклеофільну сполуку, яка має первинну або вторинну аміногрупу.

Приклади органічної кислоти включають адипову кислоту, аскорбінову кислоту, бензойну кислоту, олеїнову кислоту, бурштинову кислоту, оцтову кислоту, винну кислоту, сорбінову кислоту, фумарову кислоту, молочну кислоту, малеїнову кислоту, малонову кислоту, лимонний ангідрид, малеїновий ангідрид, фталевий ангідрид, яблучну кислоту та подібні. Серед органічних кислот, переважно використовуються карбонові кислоти, такі як фумарова кислота, сорбінова кислота, малеїнова кислота, олеїнова кислота, бурштинова кислота, винна кислота та подібні, та, зокрема, переважною є фумарова кислота, бурштинова кислота, винна кислота та подібні, біль переважною є фумарова кислота.

В сполуках Р-СAB, які мають первинну або вторинну аміногрупу, дані органічні кислоти можуть запобігати взаємодії аміногрупи з α або β - ненасиченою карбонільною сполукою, що робить внесок у стабілізацію препарату.

Один вид з даних органічних кислот може використовуватись самостійно, або два або більше їх видів можуть також використовуватись в поєднанні.

В таблетці за представленим винаходом, коли зовнішній шар містить органічну кислоту, то вміст органічної кислоти в зовнішньому шарі становить, як правило, 0,001-1,0 мас. %, переважно 0,01-0,5 мас. %.

Крім того, співвідношення вмісту (масове співвідношення) органічної кислоти до Р-СAB бажано становить Р-СAB:органічна кислота =1:0,001-1:0,01.

Приклади зазначеної вище "зв'язуючої речовини" включають гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, кристалічну целюлозу, прежелатинізований крохмаль, полівінілпіролідон, порошок гуміарабіку, желатин, пуллулан, низько-заміщену гідроксипропілцелюлозу та подібні.

Вміст зазначеної вище "зв'язуючої речовини" в зовнішньому шарі загалом становить приблизно 1 - приблизно 15 мас. %.

Приклади зазначеної вище "змащувальної речовини" включають тальк, магнію стеарат, сахарозний складний ефір жирних кислот, гліцериновий складний ефір жирних кислот, поліетиленгліколь, стеаринову кислоту, гідрогенізовану олію та подібні.

Вміст зазначеної вище "змащувальної речовини" в зовнішньому шарі загалом становить приблизно 0,1 - приблизно 3 мас. %.

Приклади зазначеного вище "світлозахисного агента" включають оксид титану (TiO_2) та подібні.

Вміст зазначеного вище "світлозахисного агента" в зовнішньому шарі загалом становить приблизно 0 - приблизно 3 мас. %.

Приклади зазначеного вище "барвника" включають харчові барвники, такі як харчовий барвник жовтий No. 5, харчовий барвник червоний No. 2, харчовий барвник блакитний No. 2 та подібні; харчові кольорові лаки; кольорові пігменти, такі як жовтий оксид заліза, червоний оксид заліза та подібні, тощо.

Вміст зазначеного вище "барвника" в зовнішньому шарі загалом становить приблизно 0 - приблизно 3 мас. %.

Як зазначений вище "розпушувач", може використовуватись розпушувач, який загальноприйнято використовують у фармацевтичній галузі. Приклади розпушувача включають (1) кросповідон (наприклад, Kollidon CL-F (виробництва компанії BASF)), (2) розпушувач, який називають надрозпушувач, такий як кроскармеллоза натрію (виробництва компанії FMC-Asahi

Kasei Corporation), кармеллоза кальцію (виробництва компанії GOTOKU CHEMICAL CO., LTD.) та подібні, (3) натрію карбоксиметилкрохмаль (наприклад, виробництва компанії Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.), (4) низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу (наприклад, виробництва компанії Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), (5) кукурудзяний крохмаль та подібні.

5 Як "кросповідон", може використовуватись будь-який поперечно зшитий полімер, який має хімічну назву 1-етеніл-2-піролідонувий гомополімер, включаючи полівінілполіпіролідон (PVPP) та 1-вініл-2-піролідонувий гомополімер. Конкретні їх приклади включають Kollidon CL (виробництва компанії BASF), Kollidon CL-F (виробництва компанії BASF), Polyplasdone XL (виробництва компанії ISP), Polyplasdone XL-10 (виробництва компанії ISP), Polyplasdone INF-10

10 (виробництва компанії ISP) та подібні.
Вміст зазначеного вище "розпушувача" в зовнішньому шарі, як правило, становить від 0 до приблизно 15 мас. %.

Приклади зазначеного вище "коригуючого агента" включають лимонну кислоту (лимонний ангідрид), винну кислоту, яблучну кислоту та подібні.

15 Приклади зазначеного вище "підсолоджувача" включають сахарин натрію, дикалію гліциризинат, аспартам, стевію, тауматин та подібні.

Зазначений вище "ароматизатор" може представляти собою будь-яку з синтетичних речовин та речовин, які зустрічаються в природі, та зазначеними можуть бути, наприклад, лимон, лайм, апельсин, ментол, полуниця та подібні.

20 В таблетці за представленим винаходом, "зовнішній шар" переважно являє собою композицію, яка містить P-CAB; один або декілька видів ексципієнта, вибраних з групи, яка складається з розчинного у воді цукрового спирта, такого як маніт, еритрит та подібні, кристалічної целюлози та карбоксиметилцелюлози; зв'язуючу речовину, таку як гідроксипропілцелюлоза та подібні; та змащувальну речовину, таку як магнію стеарат та подібні.
25 За необхідності, включеним також може бути регулятор рН, такий як фумарова кислота та подібні.

Для того, щоб надати функцію захисту та/або вологонепроникну функцію, або для маскуванню гіркого смаку, таблетка за представленим винаходом необов'язково додатково має "шар покриття" на зовнішній поверхні зовнішнього шару (далі в даному документі "шар покриття" іноді є названим як "зовнішній шар покриття").

Зовнішній шар покриття містить один або декілька видів, вибраних з групи, яка складається з розчинного у воді полімера та змащувальної речовини.

30 Приклади зазначеного вище "розчинного у воді полімера" включають розчинний в спирті, розчинний у воді полімер (наприклад, похідну целюлози, таку як гідроксипропілцелюлоза (HPC) та подібні, полівінілпіролідон та подібні), нерозчинний в спирті, розчинний у воді полімер (наприклад, похідну целюлози, таку як гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC), метилцелюлоза, кармеллоза натрію та подібні, натрію поліакрилат, полі(вініловий спирт), натрію альгінат, гуарову камедь та подібні) та подібні. Один вид з даних розчинних у воді полімерів може використовуватись самостійно, або два або більше їх видів можуть також використовуватись в поєднанні.

40 Як розчинний у воді полімер, переважним є один або декілька видів, вибраних з групи, яка складається з гідроксипропілцелюлози, полі(вінілового спирту) та гідроксипропілметилцелюлози.

45 Вміст "розчинного у воді полімера" в зовнішньому шарі покриття загалом становить приблизно 30 - приблизно 90 мас. %.

Приклади зазначеної вище "змащувальної речовини" включають тальк, магнію стеарат, сахарозний складний ефір жирних кислот, гліцеринувий складний ефір жирних кислот, поліетиленгліколь, стеаринову кислоту, гідрогенізовану олію та подібні.

50 Вміст "змащувальної речовини" в зовнішньому шарі покриття загалом становить приблизно 5 - приблизно 40 мас. %.

Зовнішній шар покриття може додатково містити світлозахисний агент, такий як оксид титану (TiO₂) та подібні; поверхнево-активну речовину, таку як натрію лаурилсульфат, полісорбат (наприклад, полісорбат 80), поліоксіетилен-поліоксипропіленувий співполімер та подібні; та диспергуючий агент, такий як гліцеринувий складний ефір жирних кислот та подібні.

55 Зокрема, виходячи з аспектів покращення захисних властивостей та маскуванню гіркого смаку таблетки, таблетка за представленим винаходом переважно містить зовнішній шар покриття, та зовнішній шар покриття переважно містить зазначений вище розчинний у воді полімер та світлозахисний агент.

60 Зовнішній шар покриття утворюється шляхом нанесення покривного розчину для покриття, отриманого шляхом розчинення або суспендування розчинного у воді полімера, змащувальної

речовини та подібних в розчиннику, такому як вода та подібний, на зовнішній шар таблетки за представленим винаходом застосовуючи загальний спосіб покриття (наприклад, спосіб розпилення розчину для покриття на поверхню зовнішнього шару таблетки за представленим винаходом з використанням машини для нанесення плівкового покриття, спосіб розпилення покриття за способом псевдозрідженого покриття та подібні).

(3) Спосіб виробництва таблетки за представленим винаходом.

Таблетку за представленим винаходом можуть отримувати шляхом покриття "покритої кишковорозчинною оболонкою таблетки, яка містить ацетилсаліцилову кислоту" у внутрішній серцевині з проміжним шаром, коли потрібно, та розпилення розчину або суспензії, яка містить P-CAB, за самим по собі відомим способом.

"Розчин або суспензію, що містить P-CAB" отримують шляхом розчинення або суспендування P-CAB та ексципієнта, такого як розчинний у воді цукровий спирт та подібний, та добавки, такої як регулятор рН, зв'язуюча речовина, змащувальна речовина, світлозахисний агент та подібні, коли потрібно, в розчиннику, такому як вода та подібний, та використовуюється як розчин для покриття зовнішнього шару. Зазначений вище розчин для покриття може бути розпилений таблетку внутрішньої серцевини (покриту кишковорозчинною оболонкою таблетки, яка містить ацетилсаліцилову кислоту, або зазначену вище покритую кишковорозчинною оболонкою таблетки, яка містить ацетилсаліцилову кислоту та додатково покритую проміжним шаром) за загальним способом (наприклад, способом розпилення на поверхню таблетки з використанням машини для нанесення плівкового покриття, розпилення покриття, включаючи спосіб псевдозрідженого покриття та подібні, тощо). Крім того, там, де це необхідно, покриття зазначеного вище зовнішнього шару покриття може бути сформоване на зовнішній поверхні зовнішнього шару.

Крім того, таблетка за представленим винаходом також може бути отримана шляхом змішування P-CAB та добавки, такої як ексципієнт та подібні, додавання, коли потрібно, іншої добавки, такої як зв'язуюча речовина та подібні, гранулювання суміші, отримуючи гранульований порошок зовнішнього шару, потім змішування із компонентом суміші зовнішнього шару, таким як інший ексципієнт та подібний, отримуючи змішаний порошок зовнішнього шару, та таблетування змішаного порошку зовнішнього шару з таблеткою внутрішньої серцевини (покритою кишковорозчинною оболонкою таблеткою, яка містить ацетилсаліцилову кислоту, або зазначеною вище покритую кишковорозчинною оболонкою таблеткою, яка містить ацетилсаліцилову кислоту, яка є додатково покритою проміжним шаром).

Наприклад, добавку, таку як зв'язуюча речовина, регулятор рН та подібну, розчиняють або суспендують в розчиннику, такому як вода та подібний, для того, щоб отримати розчин для покриття, який розпилюють на суміш P-CAB та ексципієнт, такий як розчинний у воді цукровий спирт, кристалічна целюлоза та подібні, та суміш гранулюють, отримуючи гранульований порошок зовнішнього шару. Потім, зазначений вище гранульований порошок зовнішнього шару та інший складовий компонент зовнішнього шару, такий як ексципієнт, такий як кристалічна целюлоза та подібні, змащувальна речовина та подібні, змішують, отримуючи змішаний порошок зовнішнього шару. Потім, внутрішню серцевинну таблетку (покриту кишковорозчинною оболонкою таблетки, яка містить ацетилсаліцилову кислоту, або зазначену вище покритую кишковорозчинною оболонкою таблетки, яка містить ацетилсаліцилову кислоту, яка є додатково покритою проміжним шаром), та зазначений вище змішаний порошок зовнішнього шару таблетують з сухим покриттям, при цьому можуть отримувати таблетку за представленим винаходом.

Таблетку, одержану шляхом таблетування, можуть додатково покривати, використовуючи зазначений вище зовнішній шар покриття, де це необхідно, на зовнішній поверхні зовнішнього шару.

"Змішування" на зазначеній вище стадії отримання здійснюють за загально використовуваним способом змішування. "Змішування" здійснюють з використанням пристрою, такого як вертикальний гранулятор VG10 (виробництва компанії POWREX), гранулятор з псевдозрідженим шаром LAB-1, FD-3S, FD-WSG-60 (all виробництва компанії POWREX), FLO-5 M (виробництва компанії Freund Corporation), змішувач V-типу, барабанний змішувач та подібні.

Для одержання гранульованого порошку зовнішнього шару, використовують спосіб гранулювання, такий як барабанний спосіб гранулювання (наприклад, барабанний спосіб гранулювання з центримфугуванням), псевдозріджений спосіб гранулювання, спосіб гранулювання з перемішуванням та подібні.

"Таблетування з сухим покриттям" здійснюють застосовуючи однопуасонне таблетування з використанням власного надпису (виробництва компанії Shimadzu Corporation) та подібні, або

ротаційної машини для таблетування з сухим покриттям (виробництва компанії Kikusui Seisakusho Ltd., або виробництва компанії HATA TEKKOSHO CO., LTD.) та подібних.

Після таблетування, де це необхідно, можуть застосовувати "висушування". Для висушування, можуть загалом застосовувати будь-який спосіб, який використовується для висушування препаратів, наприклад, вакуумну сушку, висушування у псевдозрідженому шарі та подібні.

Зазначена вище таблетка за представленим винаходом є корисною як менш токсичний та безпечний лікарський засіб P-CAB та ацетилсаліцилової кислоти для комбінованого застосування.

Таблетка за представленим винаходом може бути введена перорально ссавцям (наприклад, людині, мавпі, вівці, коню, собаці, коту, кролику, щуру, миші, тощо) з метою пригнічення тромбу та/або емболізації при цереброваскулярних та циркуляторних захворюваннях, лікуванні та профілактиці виразки, викликані нестероїдними протизапальними засобами; та тому подібне.

Таблетка за представленим винаходом містить P-CAB. Тому, вона демонструє чудову противиразкову активність, інгібіторну дію щодо секретування шлункової кислоти, захисну дію на слизову оболонку, ерадикаційну допоміжну дію щодо *Helicobacter pylori* та подібне.

Стосовно ерадикації або допомоги ерадикації *Helicobacter pylori*, таблетка за представленим винаходом може використовуватись в поєднанні з пеніциліновим антибіотиком (наприклад, амоксициліном та подібним) та еритроміциновим антибіотиком (наприклад, кларитроміцин та подібним).

Оскільки таблетка за представленим винаходом містить ацетилсаліцилову кислоту, вона є корисною як профілактичний та/або терапевтичний агент для лікування цереброваскулярних або циркуляторних захворювань, наприклад, як інгібітор тромбоутворення та/або емболізації при стенокардії (хронічній стабільній стенокардії, нестабільній стенокардії), інфаркті міокарда; як профілактичний та/або терапевтичний агент при ішемічному цереброваскулярному розладі (транзиторній ішемічній атаці (ТІА), ішемічному інсульті); як інгібітор тромбоутворення та/або емболізації, який використовується після операції шунтування коронарних артерій (CABG) або черезшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики (PTCA); або як профілактичний та/або терапевтичний агент при захворюванні Кавасакі (включаючи серцево-судинні наслідки, спричинені захворюванням Кавасакі).

Таким чином, таблетка за представленим винаходом може вводитись з метою лікування виразкової хвороби шлунку або виразки дванадцятипалої кишки або затримувannya їх появи, при продовженні введення ацетилсаліцилової кислоти. Коли потрібною є профілактика та/або лікування таких захворювань, приблизно 10 мг - приблизно 40 мг P-CAB вводять на день, та приблизно 70 мг - приблизно 120 мг ацетилсаліцилової кислоти вводять на день (низька доза).

Крім того, ацетилсаліцилову кислоту також можуть використовувати як один з видів нестероїдного протизапального лікарського засобу головним чином для лікування болю, підвищення температури та запалення. Нестероїдні протизапальні лікарські засоби іноді спричиняють виразкову хворобу шлунку або виразку дванадцятипалої кишки. Зокрема, при лікуванні ревматоїдного артриту, остеоартриту та подібного, припинення введення нестероїдного протизапального лікарського засобу іноді ускладнюється, оскільки QOL пацієнтів помітно знижується. В таких випадках, таблетка за представленим винаходом може вводитись з метою лікування виразкової хвороби шлунку або виразки дванадцятипалої кишки або затримувannya їх появи, в той же час продовжуючи введення нестероїдного протизапального лікарського засобу.

Коли потрібним є таке лікування, приблизно 10 мг - приблизно 40 мг P-CAB вводять на день, та приблизно 240 мг - приблизно 400 мг ацетилсаліцилової кислоти вводять на день.

Добова доза таблетки за представленим винаходом належним чином визначається відповідно до рівня симптомів, виду тварини, віку, статі, маси тіла суб'єкта, якому вводиться, термінів та інтервалів введення, виду активного інгредієнта та подібного, та не є особливо обмеженою. Таблетка за представленим винаходом може вводитись один раз на день або у вигляді 2-3 розділених доз.

Крім того, таблетка за представленим винаходом є перевершеною за властивостями розчинення та збереження стабільності активного інгредієнта (ацетилсаліцилової кислоти та P-CAB).

Зокрема, в таблетці за представленим винаходом, запобігається контактування ацетилсаліцилової кислоти як активного інгредієнта з водою. Таким чином, запобігається її гідроліз, та активний інгредієнт демонструє високу стабільність при зберіганні.

Незважаючи на те, що ацетилсаліцилова кислота іноді демонструє погану ефективність змішування з P-CAB, таблетка за представленим винаходом може додатково покращити стабільність за рахунок формування проміжного шару між внутрішньою серцевинною та зовнішнім шаром та/або зовнішнім шаром покриття на зовнішньому шарі.

5 Приклади

Незважаючи на те, що представлений винахід пояснюється більш детально шляхом посилання на наступні приклади, представлений винахід не обмежується даними прикладами.

Приклад 1

10 Ацетилсаліцилову кислоту (продукт грануляції: виробництва компанії Novacyl Rhodine 3118) (45045 г), кукурудзяний крохмаль (4905 г), кристалічну целюлозу (CEOLUS PH-101 (торгова назва; виробництва компанії Asahi Kasei Corporation)) (2925 г) та кармеллозу (2925 г) зважували та перемішували в барабанному змішувачі. Отриману суміш таблетували, використовуючи ротаційну машину для таблетування (виробництва компанії Kikusui Seisakusho Ltd.), застосовуючи ϕ 7,0 мм R круглий пуасон, отримуючи серцевинні таблетки (маса таблетки 15 124 мг) внутрішньої серцевини.

20 20 мас. % водний розчин полісорбату 80 (960 г) розчиняли в 21940 г води, нагрівали до 70 °C, додавали гліцерину моностеарат (488 г), та суміш диспергували, використовуючи дисперсійну машину, отримуючи дисперсію гліцерину моностеарату. Потім додавали LD співполімер метакрилової кислоти (Eudragit L30D-55 (торгова назва; виробництва компанії Evonik)) (24290 г) (кількість твердої речовини 7287 г), співполімер етилакрилат - метилметакрилат (Eudragit NE30D (торгова назва; виробництва компанії Evonik)) (2696 г) (кількість твердої речовини 808,8 г), лимонний ангідрид (8 г) та триетилцитрат (1616 г), та суміш перемішували, отримуючи розчин кишковорозчинного покриття. Застосовуючи DRIACOATER (виробництва компанії POWREX), зазначені вище серцевинні таблетки (60760 г) покривали 25 зазначеним вище розчином кишковорозчинного покриття до кількості твердого компонента в шарі кишковорозчинного покриття 13 мг на одну таблетку, отримуючи покриті кишковорозчинною оболонкою таблетки, які містять ацетилсаліцилову кислоту (маса таблетки 137 мг).

30 Гідроксипропілцелюлозу (189,0 г) розчиняли в 1188 г води, додавали тальк (21,0 г), та суміш перемішували застосовуючи змішувальну машину, отримуючи розчин для проміжного шару для покриття. Застосовуючи DRIACOATER (виробництва компанії POWREX), зазначені вище покриті кишковорозчинною оболонкою таблетки (2740 г), які містять ацетилсаліцилову кислоту, покривали зазначеним вище розчином проміжного шару для покриття до кількості твердого компонента проміжного шару 7,0 мг на одну таблетку, отримуючи внутрішні серцевинні таблетки 35 (маса таблетки 144,0 мг).

40 D-маніт (1215 г), фумарову кислоту (3,3 г) та гідроксипропілцелюлозу (90,0 г) розчиняли в 11450 г води, додавали вонопрозану фумарат (402,0 г), та суміш перемішували, застосовуючи змішувальну машину, отримуючи розчину для покриття, який містить вонопрозану фумарат. Застосовуючи DRIACOATER (POWREX CORPORATION), зазначені вище внутрішні серцевинні 45 таблетки (2880 г) покривали зазначеним вище розчином для покриття, який містить вонопрозану фумарат в кількості твердого компонента зовнішнього шару 57,0 мг на одну таблетку, отримуючи сухі покриті таблетки (маса таблетки 201 мг).

45 Гідроксипропілметилцелюлозу (135,0 г) та стерилізований тальк (27,0 г) розчиняли в 1458 г води, додавали оксид титану (18,0 г), та суміш диспергували застосовуючи машину для диспергування отримуючи, розчин для зовнішнього покриття. Застосовуючи DRIACOATER (виробництва компанії POWREX), зазначені вище сухі покриті таблетки (3980 г) покривали 50 зазначеним вище розчином для зовнішнього покриття до кількості твердого компонента зовнішнього шару покриття 6,0 мг на одну таблетку, отримуючи таблетки за представленим винаходом, які мають зовнішній шар покриття (маса таблетки 207 мг).

50 Приклад 2

Ацетилсаліцилову кислоту (продукт грануляції: виробництва компанії Novacyl Rhodine 3118) (57000 г), кукурудзяний крохмаль (6270 г), кристалічну целюлозу (CEOLUS PH-101 (торгова назва; виробництва компанії Asahi Kasei Corporation)) (3705 г) та кармеллозу (3705 г) зважували та перемішували в барабанному змішувачі. Отриману суміш таблетували, використовуючи 55 ротаційну машину для таблетування (виробництва компанії Kikusui Seisakusho Ltd.), використовуючи круглий пуасон ϕ 6,5 mm R, отримуючи серцевинні таблетки (маса таблетки 124 мг) внутрішньої серцевини.

60 20 мас. % водний розчин полісорбату 80 (960 г) розчиняли в 21940 г води, нагрівали до 70 °C, додавали гліцерину моностеарат (488 г), та суміш диспергували, застосовуючи машину для диспергування, отримуючи дисперсію гліцерину моностеарату. Потім додавали LD

співполімер метакрилової кислоти (Eudragit L30D-55 (торгова назва; виробництва компанії Evonik)) (24290 г) (кількість твердої речовини 7287 г), співполімер етилакрилат - метилметакрилат (Eudragit NE30D (торгова назва; виробництва компанії Evonik)) (2696 г) (кількість твердої речовини 808,8 г), лимонний ангідрид (8 г) та триетилцитрат (1616 г) та суміш

5 перемішували, отримуючи розчин кишковорозчинного покриття. Застосовуючи DRIACOATER (виробництва компанії POWREX), зазначені вище серцевинні таблетки (8680 г) покривали зазначеним вище розчином кишковорозчинного покриття до кількості твердого компонента шару кишковорозчинного покриття 13 мг на одну таблетку, отримуючи покриті кишковорозчинною оболонкою таблетки, які містять ацетилсаліцилову кислоту (маса таблетки 137 мг).

10 Гідроксипропілцелюлозу (603,0 г) розчиняли в 3790 г води, додавали тальк (67,0 г), та суміш перемішували, застосовуючи змішувальну машину, отримуючи розчин проміжного шару для покриття. Застосовуючи DRIACOATER (виробництва компанії POWREX), зазначені вище покриті кишковорозчинною оболонкою таблетки (9590 г), які містять ацетилсаліцилову кислоту, покривали зазначеним вище розчином проміжного шару для покриття до кількості твердого

15 компонента проміжного шару 6,7 мг на одну таблетку, отримуючи внутрішні серцевинні таблетки (маса таблетки 143,7 мг).

Гідроксипропілцелюлозу (1350 г) та фумарову кислоту (16,5 г) розчиняли в 21150 г води, отримуючи 6 мас. % водний розчин гідроксипропілцелюлози, який містить фумарову кислоту. Вонопразану фумарат (960,9 г), D-маніт (15450 г), кристалічну целюлозу (CEOLUS KG-1000

20 (торгова назва; виробництва компанії Asahi Kasei Corporation)) (2160 г) та натрію карбоксиметилцелюлозу (1080 г) зважували, та зазначений вище 6 мас. % водний розчин гідроксипропілцелюлози (10808 г), який містить фумарову кислоту розпилювали в грануляторі з псевдозрідженим шаром (виробництва компанії POWREX, FD-WGS-30), отримуючи гранульований порошок. Кристалічну целюлозу (CEOLUS KG-1000 (торгова назва; виробництва

25 компанії Asahi Kasei Corporation)) (1050 г), магнію стеарат (210 г) та зазначений вище гранульований порошок (19740 г) перемішували, використовуючи барабанний змішувач, отримуючи змішаний порошок зовнішнього шару.

Зазначену вище внутрішню серцевинну таблетку (3593 г) та зазначений вище змішаний порошок зовнішнього шару (7500 г) таблетували з сухим покриттям (швидкість обертання 15

30 обертів на хвилину, тиск таблетування 8 кН), використовуючи ротаційну машину для таблетування з сухим покриттям (виробництва компанії HATA TEKKOSHO CO., LTD.), використовуючи діаметр 10 мм R круглий пуасон. Отримували сухі покриті таблетки, які мають масу таблетки 443,7 мг на таблетку (масова складова; внутрішня серцевинна таблетка 143,7 мг, зовнішній шар 300 мг).

35 Гідроксипропілметилцелюлозу (471.2 г) та стерилізований тальк (64,0 г) розчиняли в 5377 г води, додавали оксид титану (116,8 г), та суміш диспергували, застосовуючи машину для диспергування, отримуючи розчин для зовнішнього покриття. Застосовуючи DRIACOATER (виробництва компанії POWREX), зазначені вище сухі покриті таблетки (8874 г) покривали зазначеним вище розчином для зовнішнього покриття до кількості твердого компонента

40 зовнішнього шару покриття 16,3 мг на одну таблетку, отримуючи таблетки за представленим винаходом, які мають зовнішній шар покриття (маса таблетки 460 мг).

Приклад 3

Ацетилсаліцилову кислоту (продукт грануляції: виробництва компанії Novacyl Rhodine 3118) (45045 г), кукурудзяний крохмаль (4905 г), кристалічну целюлозу (CEOLUS PH-101 (торгова

45 назва; виробництва компанії Asahi Kasei Corporation)) (2925 г) та кармеллозу (2925 г) зважували та перемішували в барабанному змішувачі. Отриману суміш таблетували, використовуючи ротаційну машину для таблетування (виробництва компанії Kikusui Seisakusho Ltd.), використовуючи круглий пуасон R ф 7,0 мм, отримуючи серцевинні таблетки (маса таблетки 124 мг) внутрішньої серцевини.

50 20 мас. % водний розчин полісорбату 80 (960 г) розчиняли в 21940 г води, нагрівали до 70 °С, додавали гліцерину моностеарат (488 г), та суміш диспергували, застосовуючи машину для диспергування, отримуючи дисперсію гліцерину моностеарату. Потім додавали LD співполімер метакрилової кислоти (Eudragit L30D-55 (торгова назва; виробництва компанії

55 Evonik)) (24290 г) (кількість твердої речовини 7287 г), співполімер етилакрилат - метилметакрилат (Eudragit NE30D (торгова назва; виробництва компанії Evonik)) (2696 г) (кількість твердої речовини 808,8 г), лимонний ангідрид (8 г) та триетилцитрат (1616 г), та суміш перемішували, отримуючи розчин кишковорозчинного покриття. Застосовуючи DRIACOATER (виробництва компанії POWREX), зазначені вище серцевинні таблетки (60760 г) покривали зазначеним вище розчином кишковорозчинного покриття до кількості твердого компонента шару

кишковорозчинного покриття 13 мг на одну таблетку, отримуючи покриті кишковорозчинною оболонкою таблетки, які містять ацетилсаліцилову кислоту (маса таблетки 137 мг).

Гідроксипропілцелюлозу (189,0 г) розчиняли в 1188 г води, додавали тальк (21,0 г), та суміш перемішували, застосовуючи змішувальну машину, отримуючи розчин проміжного шару для покриття. Застосовуючи DRIACOATER (виробництва компанії POWREX), зазначені вище покриті кишковорозчинною оболонкою таблетки (2740 г), які містять ацетилсаліцилову кислоту, покривали зазначеним вище розчином проміжного шару для покриття до кількості твердого компонента проміжного шару 7,0 мг на одну таблетку, отримуючи внутрішні серцевинні таблетки (маса таблетки 144,0 мг).

D-маніт (1218 г) та гідроксипропілцелюлозу (90,0 г) розчиняли в 11450 г води, додавали вонопрозану фумарат (402,0 г), та суміш перемішували, застосовуючи змішувальну машину, отримуючи розчин для покриття, який містить вонопрозану фумарат. Застосовуючи DRIACOATER (POWREX CORPORATION), зазначені вище внутрішні серцевинні таблетки (2880 г) покривали зазначеним вище розчином для покриття, який містить вонопрозану фумарат до кількості твердого компонента зовнішнього шару 57,0 мг на одну таблетку отримуючи сухі покриті таблетки (маса таблетки 201 мг).

Гідроксипропілметилцелюлозу (135,0 г) та стерилізований тальк (27,0 г) розчиняли в 1458 г води, додавали оксид титану (18,0 г), та суміш диспергували, застосовуючи машину для диспергування, отримуючи розчин для зовнішнього покриття. Застосовуючи DRIACOATER (виробництва компанії POWREX), зазначені вище сухі покриті таблетки (3980 г) покривали зазначеним вище розчином для зовнішнього покриття до кількості твердого компонента зовнішнього шару покриття 6,0 мг на одну таблетку, отримуючи таблетки за представленим винаходом, які мають зовнішній шар покриття (маса таблетки 207 мг).

Приклад 4

Ацетилсаліцилову кислоту (продукт грануляції: виробництва компанії Novacyl Rhodine 3118) (45045 г), кукурудзяний крохмаль (4905 г), кристалічну целюлозу (CEOLUS PH-101 (торгова назва; виробництва компанії Asahi Kasei Corporation)) (2925 г) та кармеллозу (2925 г) зважували та перемішували в барабанному змішувачі. Отриману суміш таблетували, використовуючи ротаційну машину для таблетування (виробництва компанії Kikusui Seisakusho Ltd.) використовуючи круглий пуасон R ф 7,0 мм, отримуючи серцевинні таблетки (маса таблетки 124 мг) внутрішньої серцевини.

20 мас. % водний розчин полісорбата 80 (960 г) розчиняли в 21940 г води, нагрівали до 70 °С, додавали гліцерину моностеарат (488 г), та суміш диспергували, застосовуючи машину для диспергування, отримуючи дисперсію гліцерину моностеарату. Потім додавали LD співполімер метакрилової кислоти (Eudragit L30D-55 (торгова назва; виробництва компанії Evonik)) (24290 г) (кількість твердої речовини 7287 г), співполімер етилакрилат - метилметакрилат (Eudragit NE30D (торгова назва; виробництва компанії Evonik)) (2696 г) (кількість твердої речовини 808,8 г), лимонний ангідрид (8 г) та триетилцитрат (1616 г), та суміш перемішували, отримуючи розчин кишковорозчинного покриття. Застосовуючи DRIACOATER (виробництва компанії POWREX), зазначені вище серцевинні таблетки (60760 г) покривали зазначеним вище розчином кишковорозчинного покриття до кількості твердого компонента шару кишковорозчинного покриття 13 мг на одну таблетку, отримуючи покриті кишковорозчинною оболонкою таблетки, які містять ацетилсаліцилову кислоту (маса таблетки 137 мг).

Гідроксипропілметилцелюлозу (189,0 г) розчиняли в 1188 г води, додавали тальк (21,0 г), та суміш перемішували, застосовуючи змішувальну машину, отримуючи розчин проміжного шару для покриття. Застосовуючи DRIACOATER (виробництва компанії POWREX), зазначені вище покриті кишковорозчинною оболонкою таблетки (2740 г), які містять ацетилсаліцилову кислоту, покривали зазначеним вище розчином проміжного шару для покриття до кількості твердого компонента проміжного шару 7,0 мг на одну таблетку, отримуючи внутрішні серцевинні таблетки (маса таблетки 144,0 мг).

D-маніт (1218 г) та гідроксипропілцелюлозу (90,0 г) розчиняли в 11450 г води, додавали вонопрозану фумарат (402,0 г), та суміш перемішували, застосовуючи змішувальну машину, отримуючи розчину для покриття, який містить вонопрозану фумарат. Застосовуючи DRIACOATER (POWREX CORPORATION), зазначені вище внутрішні серцевинні таблетки (2880 г) покривали зазначеним вище розчином для покриття, який містить вонопрозану фумарат, до кількості твердого компонента зовнішнього шару 57,0 мг на одну таблетку, отримуючи сухі покриті таблетки (маса таблетки 201 мг).

Гідроксипропілметилцелюлозу (135,0 г) та стерилізований тальк (27,0 г) розчиняли в 1458 г води, додавали оксид титану (18,0 г), та суміш диспергували, застосовуючи машину для диспергування, отримуючи розчин для зовнішнього покриття. Застосовуючи DRIACOATER

(виробництва компанії POWREX), зазначені вище сухі покриті таблетки (3980 г) покривали зазначеним вище розчином для зовнішнього покриття до кількості твердого компонента зовнішнього шару покриття 6,0 мг на одну таблетку, отримуючи таблетки за представленим винаходом, які мають зовнішній шар покриття (маса таблетки 207 мг).

5 Приклад 5

Ацетилсаліцилову кислоту (продукт грануляції: виробництва компанії Novacyl Rhodine 3118) (45045 г), кукурудзяний крохмаль (4905 г), кристалічну целюлозу (CEOLUS PH-101 (торгова назва; виробництва компанії Asahi Kasei Corporation)) (2925 г) та кармеллозу (2925 г) зважували та перемішували в барабанному змішувачі. Отриману суміш таблетували використовуючи ротаційну машину для таблетування (виробництва компанії Kikusui Seisakusho Ltd.), використовуючи круглий пуасон R ф 7,0 мм, отримуючи серцевинні таблетки (маса таблетки 124 мг) внутрішньої серцевини.

20 мас. % водний розчин полісорбата 80 (960 г) розчиняли в 21940 г води, нагрівали до 70 °С, додавали гліцерину моностеарат (488 г), та суміш диспергували, застосовуючи машину для диспергування, отримуючи дисперсію гліцерину моностеарату. Потім додавали LD співполімер метакрилової кислоти (Eudragit L30D-55 (торгова назва; виробництва компанії Evonik)) (24290 г) (кількість твердої речовини 7287 г), співполімер етилакрилат - метилметакрилат (Eudragit NE30D (торгова назва; виробництва компанії Evonik)) (2696 г) (кількість твердої речовини 808,8 г), лимонний ангідрид (8 г) та триетилцитрат (1616 г), та суміш перемішували, отримуючи розчин кишковорозчинного покриття. Застосовуючи DRIACOATER (виробництва компанії POWREX), зазначені вище серцевинні таблетки (60760 г) покривали зазначеним вище розчином кишковорозчинного покриття до кількості твердого компонента шару кишковорозчинного покриття 13 мг на одну таблетку, отримуючи внутрішні серцевинні таблетки (маса таблетки 137 мг).

25 D-маніт (1215 г), фумарову кислоту (3,3 г) та гідроксипропілцелюлозу (90,0 г) розчиняли в 11450 г води, додавали вонопрозану фумарат (402,0 г), та суміш перемішували, застосовуючи змішувальну машину, отримуючи розчин для покриття, який містить вонопрозану фумарат. Застосовуючи DRIACOATER (POWREX CORPORATION), зазначені вище внутрішні серцевинні таблетки (2740 г) покривали зазначеним вище розчином для покриття, який містить вонопрозану фумарат до кількості твердого компонента зовнішнього шару 57,0 мг на одну таблетку, отримуючи сухі покриті таблетки (маса таблетки 194 мг).

30 Полівініловий спирт) (592 г), стерилізований тальк (496 г), оксид титану (400 г), натрію лаурилсульфат (48 г) та гліцеринний складний ефір жирних кислот (64 г) додавали до 9070 г води, та суміш розчиняли при перемішуванні, отримуючи розчин для зовнішнього покриття. Застосовуючи DRIACOATER (виробництва компанії POWREX), зазначені вище сухі покриті таблетки (3840 г) покривали зазначеним вище розчином для зовнішнього покриття до кількості твердого компонента зовнішнього шару покриття 16,0 мг на одну таблетку, отримуючи таблетки за представленим винаходом, які мають зовнішній шар покриття (маса таблетки 210 мг).

Формулювання препаратів з прикладів 1-5 показані в наступній таблиці.

40

Таблиця

Назва компонента	Пр. 1 кількість в препараті (мг на таблетку)	Пр. 2 кількість в препараті (мг на таблетку)	Пр. 3 кількість в препараті (мг на таблетку)	Пр. 4 кількість в препараті (мг на таблетку)	Пр. 5 кількість в препараті (мг на таблетку)
ацетилсаліцилова кислота (Rhodine 3118)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
кукурудзяний крохмаль	11,0	11,0	11,0	11,0	11,0
кристалічна целюлоза (PH-101)	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5
кармеллоза	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5
проміжна сума (мг) серцевинної таблетки у внутрішній серцевині	124,0	124,0	124,0	124,0	124,0
LD співполімер метакрилової кислоти (вміст твердої речовини) (Eudragit L30D-55)	9,11	9,11	9,11	9,11	9,11
співполімер етилакрилат - метилметакрилат (вміст твердої речовини) (Eudragit NE30D)	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01
полісорбат 80	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24
гліцерину моностеарат	0,61	0,61	0,61	0,61	0,61
лимонний ангідрид	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
триетилцитрат	2,02	2,02	2,02	2,02	2,02
проміжна сума (мг) покритої кишковорозчинною оболонкою таблетки, яка містить ацетилсаліцилову кислоту	137,0	137,0	137,0	137,0	137,0
гідроксипропілцелюлоза	6,30	6,30	6,30		
гідроксипропілметилцелюлоза				6,30	
стерилізований тальк	0,70	0,67	0,70	0,70	
проміжна сума (мг) внутрішньої серцевинної таблетки	144,0	143,7	144,0	144,0	137,0
вонопрозану фумарат	13,36	13,36	13,36	13,36	13,36
гідроксипропілцелюлоза	3,00	9,00	3,00	3,00	3,00
D-маніт	40,53	214,53	40,64	40,64	40,53
фумарова кислота	0,11	0,11			0,11
кристалічна целюлоза (KG-1000)		45,00			
натрію карбоксиметил крохмаль		15,00			
магнію стеарат		3,00			
проміжна сума сухої покритої таблетки (мг)	201,0	443,7	201,0	201,0	194,0
гідроксипропілметилцелюлоза	4,5	11,78	4,5	4,5	
стерилізований тальк	0,9	1,60	0,9	0,9	4,96
оксид титану	0,6	2,92	0,6	0,6	4,0
полі(вініловий спирт)					5,92
натрію лаурилсульфат					0,48
гліцериновий складний ефір жирних					0,64
всього	207,0	460,0	207,0	207,0	210,0

Промислова придатність

5 Як детально описано вище, таблетка за представленим винаходом є корисною для застосування як комбінований лікарський засіб, що містить P-SAB та ацетилсаліцилову кислоту.

Таблетка за представленим винаходом може використовуватись для лікування виразкової хвороби шлунку або виразки дванадцятипалої кишки, або затримування їх появи при продовженні введення ацетилсаліцилової кислоти для профілактики та/або лікування

цереброваскулярних та циркуляторних захворювань, або для лікування болю, підвищення температури, запалення.

Дана заявка ґрунтується на патентній заявці № 2015-151336, поданій в Японії, зміст якої є включеним в даний документ в повному обсязі.

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Таблетка, яка містить внутрішню серцевину та зовнішній шар, причому внутрішня серцевина являє собою покриту кишкоровозчинною оболонкою таблетку, яка містить ацетилсаліцилову кислоту, та зовнішній шар містить калій-конкурентний блокатор кислоти, який не містить кишкоровозчинного покриття, та органічну кислоту, вибрану з групи, яка складається з адипінової кислоти, аскорбінової кислоти, бензойної кислоти, олеїнової кислоти, бурштинової кислоти, оцтової кислоти, винної кислоти, сорбінової кислоти, фумарової кислоти, молочної кислоти, малеїнової кислоти, малонової кислоти, ангідриду лимонної кислоти, малеїнового ангідриду, фталевого ангідриду та яблучної кислоти,
- 10 де калій-конкурентний блокатор кислоти являє собою 1-[5-(2-фторфеніл)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-N-метилметанамін (вонопрозан) або його сіль.
2. Таблетка за п. 1, в якій вміст ацетилсаліцилової кислоти становить 70-120 мг на одну таблетку.
- 20 3. Таблетка за п. 1, яка містить проміжний шар між внутрішньою серцевиною та зовнішнім шаром.
4. Таблетка за п. 3, в якій проміжний шар містить розчинний у воді полімер.
5. Таблетка за п. 4, в якій розчинний у воді полімер являє собою один або декілька видів, вибраних з групи, яка складається з гідроксипропілцелюлози, полі(вінілового спирту) та гідроксипропілметилцелюлози.
- 25 6. Таблетка за п. 1, в якій органічна кислота являє собою фумарову кислоту.
7. Таблетка за будь-яким з пп. 1-6, яка додатково містить шар покриття на зовнішній поверхні зовнішнього шару.
8. Таблетка за п. 7, в якій шар покриття містить розчинний у воді полімер.
- 30 9. Таблетка за п. 8, в якій розчинний у воді полімер являє собою один або декілька видів, вибраних з групи, яка складається з гідроксипропілцелюлози, полі(вінілового спирту) та гідроксипропілметилцелюлози.
10. Таблетка за п. 1, в якій шар кишкоровозчинного покриття на внутрішній серцевині містить LD співполімер метакрилової кислоти та співполімер етилакрилат-метилметакрилат.
- 35 11. Таблетка за п. 10, в якій співвідношення вмісту LD співполімеру метакрилової кислоти та етилакрилат-метилметакрилату (LD співполімер метакрилової кислоти:співполімер етилакрилат-метилметакрилат) становить 85:15-95:5 в масовому співвідношенні.
12. Спосіб отримання таблетки за п. 1, який включає розпилення розчину або суспензії, яка містить калій-конкурентний блокатор кислоти та органічну кислоту, на покриту кишкоровозчинною оболонкою таблетку, яка містить ацетилсаліцилову кислоту (коли зазначена вище покрита кишкоровозчинною оболонкою таблетка додатково містить проміжний шар, то на покриту кишкоровозчинною оболонкою таблетку, яка містить ацетилсаліцилову кислоту, та після покриття проміжного шару).
- 40