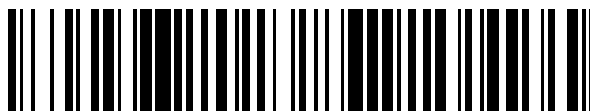


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 098**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61K 31/60** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2012 E 12805787 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015 EP 2785331**

54 Título: **Comprimido recubierto en seco**

30 Prioridad:

**30.11.2011 JP 2011262679**

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

**24.02.2016**

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED  
(100.0%)**

**1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**KAWANO, TETSUYA;**

**MIMA, YASUSHI y**

**ISHII, YUMIKO**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 561 098 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Comprimido recubierto en seco

**Campo técnico de la invención**

5 La presente invención se refiere a un comprimido recubierto en seco que contiene un inhibidor de la bomba de protones (en adelante algunas veces referido como PPI) y ácido acetilsalicílico. Más particularmente, la presente invención se refiere a un comprimido recubierto en seco, que es superior en la estabilidad del ingrediente activo y espresa un efecto farmacológico de forma estable y rápida tras su administración.

**(Antecedentes de la invención)**

10 Sucede a veces que el ácido acetilsalicílico a dosis bajas administrado para suprimir trombos y/o embolización (tratamiento antiplaquetario) en enfermedades cerebrovasculares y circulatorias induce úlcera gástrica o úlcera del duodeno. Dado que la interrupción de la administración del ácido acetilsalicílico puede originar un trombo y/o embolización, se considera importante continuar la administración del ácido acetilsalicílico a dosis bajas, mientras que se suprime la aparición de la úlcera.

15 El ácido acetilsalicílico se conoce también como un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), y se utiliza principalmente para el tratamiento del dolor, fiebre e inflamación, y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos pueden causar úlcera gástrica o úlcera del duodeno. Particularmente, en el tratamiento de la artritis reumatoide, la osteoartritis y similares, la interrupción de la administración del fármaco antiinflamatorio no esteroideo puede ser difícil, ya que degrada notablemente la calidad de vida (QOL).

20 Por lo tanto, se considera importante continuar la administración del fármaco antiinflamatorio no esteroideo, mientras que se suprime la aparición de la úlcera.

25 Por otra parte, dado que los PPIs de compuestos de bencimidazol (por ejemplo, lansoprazol, omeprazol y similares) tienen una fuerte acción inhibitoria de la secreción de ácido gástrico, una acción protectora de la mucosa gástrica y similares, han sido ampliamente utilizados como agentes terapéuticos para la úlcera péptica y similares. En particular, la preparación de lansoprazol ha obtenido la aprobación también en Japón en los últimos años para la eficacia de "supresión de la aparición de la úlcera gástrica o úlcera del duodeno debido a la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico" y "supresión de la aparición de la úlcera gástrica o úlcera del duodeno debido a la administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos" y se ha demostrado un efecto clínico de supresión de la aparición de úlcera gástrica o úlcera del duodeno debido a la dosificación del ácido acetilsalicílico.

30 El documento de patente internacional 1 (WO 97/25064) describe una forma de dosificación farmacéutica oral para la administración oral, que contiene un inhibidor de la bomba de protones sensible a los ácidos con al menos un tipo de fármaco anti-inflamatorio no esteroideo y, cuando se desee, un diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 El documento de patente internacional 2 (WO 2007/064274) describe una forma de dosificación farmacéutica oral que comprende, como ingredientes activos, un inhibidor de la bomba de protones susceptible a los ácidos junto con el ácido acetilsalicílico o un derivado del mismo y opcionalmente diluyentes farmacéuticamente aceptables, caracterizada porque la forma de dosificación está en la forma de una forma de dosificación oral de combinación fija que comprende el inhibidor de la bomba de protones susceptible a los ácidos y una o más otras unidades físicas separadas que comprenden el ácido acetilsalicílico o un derivado del mismo, y en donde al menos el inhibidor de la bomba de protones está protegido por una capa de revestimiento entérico.

40 El documento de patente internacional 3 (WO 2005/076987) describe una composición farmacéutica que comprende: (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de la bomba de protones susceptible a los ácidos; (b) al menos un agente tampón en una cantidad suficiente para aumentar el pH del fluido gástrico a un pH que impida la degradación de al menos parte del inhibidor de la bomba de protones en el fluido gástrico; y (c) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo.

45 El documento de patente internacional 4 (WO 2002/098352) describe una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria adecuada para la administración oral a un paciente, que comprende: (a) un inhibidor de ácido presente en una cantidad eficaz para elevar el pH gástrico de dicho paciente a por lo menos 3,5 después de la administración de una o más de dichas formas de dosificación unitaria; (b) un fármaco antiinflamatorio no esteroideo en una cantidad eficaz para reducir o eliminar el dolor o la inflamación en dicho paciente tras la administración de una o más de dichas formas de dosificación unitaria; y en donde dicha forma de dosificación unitaria proporciona la liberación coordinada de dicho inhibidor de ácido seguido por dicho fármaco anti-inflamatorio no esteroideo.

50 Mientras que PPIs como lansoprazol y similares, y el ácido acetilsalicílico ya han estado disponibles comercialmente como agentes únicos, no se conoce un comprimido recubierto en seco que contenga tanto PPI como ácido acetilsalicílico.

[Lista de documentos]

[documentos de patentes]

documento de patente internacional 1: WO 97/25064

documento de patente internacional 2: WO 2007/064274

5 documento de patente internacional 3: WO 2005/076987

documento de patente internacional 4: WO 2002/098352

### **Compendio de la invención**

Problemas a resolver por la invención

10 La provisión de una preparación que contenga tanto un PPI como ácido acetilsalicílico como ingredientes activos (agente de combinación) tiene una utilidad clínica extremadamente alta. Ahora bien, el aspecto práctico de una preparación que contiene varios ingredientes activos no es fácil en comparación con las preparaciones que contienen un único ingrediente activo. Por ejemplo, la composición de la preparación tiene que ser controlada de tal manera que la velocidad de disolución del ingrediente activo de la preparación se optimice en la práctica, ya que la velocidad de disolución del ingrediente activo desde la preparación puede influir en el perfil de eficacia en el curso del tiempo después de la administración. En el caso de un agente de combinación, sin embargo, la velocidad de disolución de cada ingrediente activo debe ser optimizada, y la dificultad farmacéutica es grande. También es necesario suprimir la influencia adversa causada por interacciones de los ingredientes activos varios contenidos en un agente de combinación (disminución de su conservación o estabilidad química, tales como descomposición en el curso del tiempo de los ingredientes activos, baja actividad y similares, disminución de estabilidad de la disolución tales como el cambio en el curso del tiempo del patrón de disolución del ingrediente activo y similares, y similares).

20 Además, se desea el desarrollo de un comprimido recubierto en seco que se pueda tomar fácilmente mientras se mantiene la conveniencia de manejo, que son las características de un comprimido, unido al envejecimiento de la población y/o cambio de ambiente vital.

25 Los presentes inventores han realizado estudios intensivos y han encontrado que un comprimido recubierto en seco que contiene un comprimido con cubierta entérica que contiene ácido acetilsalicílico como un núcleo interno y micro gránulos con cubierta entérica que contienen un inhibidor de la bomba de protones en una capa externa del mismo muestra gran estabilidad de los ingredientes activos (ácido acetilsalicílico y PPI), y expresa los efectos farmacológicos de los ingredientes activos estable y rápidamente después de la administración, lo que se traduce en la realización de la presente invención.

30 Medios de resolver los problemas

Por consiguiente, la presente invención proporciona

[1] un comprimido recubierto en seco que tiene un núcleo interno y una capa externa, en donde el núcleo interno es un comprimido con recubrimiento entérico que contiene ácido acetilsalicílico, y la capa externa contiene micro gránulos con recubrimiento entérico que contienen un inhibidor de la bomba de protones,

35 [2] el comprimido recubierto en seco del apartado [1] mencionado anteriormente, que es un comprimido simple,

[3] el comprimido recubierto en seco del apartado [1] mencionado anteriormente, en donde el inhibidor de la bomba de protones es lansoprazol, omeprazol, rabeprazol, pantoprazol o una forma ópticamente activa de los mismos o una sal de los mismos,

40 [4] el comprimido recubierto en seco del apartado [1] mencionado anteriormente, en donde el contenido de ácido acetilsalicílico es de 70 mg - 120 mg por cada comprimido recubierto en seco,

[5] el comprimido recubierto en seco del apartado [1] mencionado anteriormente, en donde el núcleo interior contiene, además, carmelosa,

45 [6] el comprimido recubierto en seco del apartado [1] mencionado anteriormente, en donde la capa externa contiene al menos una clase de compuestos seleccionada de crosповidona y metasilicato de aluminio y magnesio en una parte distinta de los micro gránulos entéricos que contienen un inhibidor de la bomba de protones,

[7] el comprimido recubierto en seco del apartado [1] mencionado anteriormente, en donde el recubrimiento entérico en el núcleo interno comprende un copolímero LD de ácido metacrílico y un copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo,

[8] el comprimido recubierto en seco del apartado [7] mencionado anteriormente, en donde la relación de contenido del copolímero LD de ácido metacrílico y el copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo es de 85:15 - 95: 5,

[9] el comprimido recubierto en seco del apartado [1] mencionado anteriormente, en donde el ácido acetilsalicílico y el inhibidor de la bomba de protones muestran cada uno una tasa de resistencia a los ácidos de no más de 10%,

5 [10] el comprimido recubierto en seco del apartado [1] mencionado anteriormente, en donde la diferencia en el diámetro entre el núcleo interno y el comprimido recubierto en seco no es menos de 2,0 mm antes del recubrimiento entérico del núcleo interno,

[11] el comprimido recubierto en seco del apartado [1] mencionado anteriormente, en donde la relación en peso del núcleo interno y la capa externa es de 1: 2 - 1: 6,

10 [12] un método para producir un comprimido recubierto en seco, que comprende mezclar micro gránulos con recubrimiento entérico que contienen un inhibidor de la bomba de protones con un diluyente, granular la mezcla, y formar comprimidos con los gránulos obtenidos junto con un comprimido con recubrimiento entérico que contiene ácido acetilsalicílico y un aditivo añadido opcionalmente,

15 [13] el método de producción del apartado [12] mencionado anteriormente, en donde el comprimido con recubrimiento entérico que contiene el ácido acetilsalicílico está producido a partir de ácido acetilsalicílico en donde no menos del 80% en peso tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 125 - aproximadamente 1.000  $\mu\text{m}$  como material de partida y

[14] un comprimido recubierto en seco obtenido por el método de producción del apartado [12] o [13] mencionado anteriormente.

20 Efecto de la invención

El comprimido recubierto en seco de la presente invención se puede administrar para el tratamiento o la supresión de la aparición de la úlcera gástrica o úlcera del duodeno mientras se continúa la administración de ácido acetilsalicílico, ya que contiene (1) un PPI que tiene una fuerte acción supresora de la secreción de ácido y (2) ácido acetilsalicílico útil como tratamiento profiláctico y/o agente terapéutico para enfermedades cerebrovasculares o circulatorias, por ejemplo, un inhibidor de trombos y/o embolización para la angina de pecho (angina de pecho estable crónica, angina de pecho inestable), infarto de miocardio; un agente profiláctico y/o terapéutico para el trastorno cerebrovascular isquémico (ataque isquémico transitorio (AIT), infarto cerebral); un inhibidor de trombos y/o embolización que se utiliza después de la cirugía de bypass arterial coronario (CABG) o la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP); o un agente profiláctico y/o terapéutico para la enfermedad de Kawasaki (incluidas las secuelas cardiovasculares debidas a la enfermedad de Kawasaki).

25 Además, puesto que el ácido acetilsalicílico también se puede utilizar como un tipo de fármaco anti-inflamatorio no esteroideo para el tratamiento de principalmente el dolor, la fiebre y la inflamación, el comprimido recubierto en seco de la presente invención se puede administrar para el tratamiento o la supresión de la aparición de la úlcera gástrica o úlcera del duodeno mientras se continúa la administración de un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo.

35 El comprimido recubierto en seco de la presente invención muestra una gran estabilidad de los ingredientes activos (ácido acetilsalicílico y PPI), y expresa un efecto farmacológico de los ingredientes activos de forma estable y rápida tras la administración.

El comprimido recubierto en seco de la presente invención se puede administrar fácilmente mientras se mantiene la conveniencia de manejo.

40 El comprimido recubierto en seco de la presente invención y un comprimido recubierto en seco producido por el método de producción de la presente invención son superiores en la resistencia del comprimido, propiedades de disolución de los ingredientes activos (ácido acetilsalicílico y PPI), estabilidad de conservación y resistencia al ácido.

#### Breve descripción de los dibujos

45 La figura 1 es una vista esquemática que muestra una forma de realización del comprimido recubierto en seco de la presente invención.

La figura 2 es una vista en perspectiva que muestra una forma de realización de un comprimido simple como núcleo interno del comprimido recubierto en seco de la presente invención.

La figura 3 es una vista en planta que muestra una forma de realización de un comprimido simple como núcleo interno del comprimido recubierto en seco de la presente invención.

50 La figura 4 es una vista de alzada a lo largo de la línea IV-IV en la figura 3.

La figura 5 es una vista de alzada a lo largo de la línea VV en la figura 3.

La figura 6 es una vista en perspectiva que muestra una forma de realización de un comprimido simple como núcleo interno del comprimido recubierto en seco de la presente invención.

La figura 7 es una vista en perspectiva que muestra una forma de realización de un comprimido simple como núcleo interno del comprimido recubierto en seco de la presente invención.

- 5 La figura 8 es una vista en perspectiva que muestra una forma de realización de un comprimido simple como núcleo interno del comprimido recubierto en seco de la presente invención.

### Descripción de las formas de realización

La presente invención se explica en detalle a continuación.

- 10 El comprimido recubierto en seco de la presente invención se caracteriza porque contiene un núcleo interno que es un "comprimido con recubrimiento entérico que contiene ácido acetilsalicílico", y "micro gránulos con recubrimiento entérico que contienen un inhibidor de la bomba de protones" en la capa exterior del mismo.

(1) "comprimido con recubrimiento entérico que contiene ácido acetilsalicílico", (en este documento algunas veces referido como "comprimido de núcleo interno").

- 15 El "comprimido con recubrimiento entérico que contiene ácido acetilsalicílico", en el comprimido recubierto en seco de la presente invención contiene 1) el ácido acetilsalicílico, 2) un aditivo opcionalmente añadido y 3) un componente con recubrimiento entérico, y constituye el núcleo interno del comprimido recubierto en seco.

- 20 El "comprimido con recubrimiento entérico que contiene ácido acetilsalicílico" puede ser producido mediante la mezcla de 1) ácido acetilsalicílico y 2) un aditivo añadido opcionalmente, comprimiendo la mezcla para dar "un comprimido simple que contiene ácido acetilsalicílico", y recubriendo el mismo con 3) un componente con recubrimiento entérico.

En este documento, "recubrir" significa no sólo que se cubra toda la superficie de un objeto a recubrir (comprimido simple que contiene ácido acetilsalicílico), sino también recubrimiento parcial, adsorción y absorción.

- 25 El contenido de ácido acetilsalicílico en el comprimido recubierto en seco de la presente invención es generalmente de aproximadamente 70 - aproximadamente 400 mg por cada comprimido recubierto en seco. Cuando se desea el tratamiento de principalmente dolor, fiebre o inflamación como un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, el contenido de ácido acetilsalicílico en el comprimido recubierto en seco de la presente invención es generalmente de aproximadamente 250 - aproximadamente 400 mg por cada comprimido recubierto en seco.

- 30 Por otra parte, cuando se desea la supresión de trombos y/o embolización y similares en las enfermedades cerebrovasculares o circulatorias (terapia antiplaquetaria), el contenido de ácido acetilsalicílico en el comprimido recubierto en seco de la presente invención es generalmente de aproximadamente 70 mg - aproximadamente 120 mg (preferiblemente de aproximadamente 100 mg) por cada comprimido recubierto en seco.

El contenido de ácido acetilsalicílico en el comprimido recubierto en seco es generalmente de aproximadamente 10 - aproximadamente 50% en peso.

- 35 Como el anteriormente mencionado "aditivo opcionalmente añadido", se utilizan diluyentes, disgregantes, fluidificantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, lubricantes y similares.

- 40 Ejemplos del "diluyente" mencionado anteriormente incluyen la lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa microcristalina, ácido silícico anhidro ligero y similares. Estos diluyentes se pueden usar solos o dos o más clases de los mismos se pueden utilizar en combinación. El contenido del "diluyente" es generalmente de aproximadamente 5 - aproximadamente 30% en peso, preferiblemente de aproximadamente 10 - aproximadamente 20% en peso del "comprimido con recubrimiento entérico que contiene el ácido acetilsalicílico".

- 45 Ejemplos del "disgregante" anteriormente mencionado incluyen la carmelosa, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, gelatina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y similares. Estos se pueden usar solos o dos o más clases de los mismos se pueden utilizar en combinación. Particularmente, la carmelosa se usa preferiblemente debido a las consideraciones de las propiedades de desintegración del ácido acetilsalicílico y la mejora de la estabilidad. El contenido del "disgregante" es generalmente de aproximadamente 1 - aproximadamente 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente 1 - aproximadamente 10% en peso, del "comprimido con recubrimiento entérico que contiene el ácido acetilsalicílico".

- 50 Como ejemplos del "fluidificante" mencionado se pueden mencionar el ácido silícico anhidro ligero, dióxido de silicio hidratado, talco, ácido esteárico y similares. Estos se pueden usar solos o dos o más clases de los mismos se pueden utilizar en combinación. El contenido del "fluidificante" es generalmente de 0 - a aproximadamente 10% en peso del "comprimido con recubrimiento entérico que contiene el ácido acetilsalicílico".

5 Ejemplos del "aglutinante" anteriormente mencionado incluyen la hidroxipropilcelulosa, almidón de maíz, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona, polvo de goma arábica, gelatina, pululano, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y similares. Estos se pueden usar solos o dos o más clases de los mismos se pueden utilizar en combinación. El contenido del "aglutinante" es generalmente de 0 – aproximadamente 10% en peso del "comprimido con recubrimiento entérico que contiene el ácido acetilsalicílico".

Ejemplos del "tensioactivo" anteriormente mencionado incluyen el lauril sulfato de sodio, polioxietileno-polioxipropileno-glicol, polisorbato 80 y similares. Estos se pueden usar solos o dos o más clases de los mismos se pueden utilizar en combinación.

10 Ejemplos del "lubricante" anteriormente mencionado incluyen el aceite hidrogenado, lauril sulfato de sodio, ácido esteárico, polisorbato 80 y similares. Lubricantes tales como el estearato de magnesio y similares muestran mala compatibilidad con el ácido acetilsalicílico, es preferible que no haya un lubricante tal como el estearato de magnesio y similares en el comprimido simple del núcleo interno del comprimido recubierto en seco de la presente invención.

Como el aditivo citado anteriormente, se usan preferiblemente un diluyente, disgregante, aglutinante y similares.

15 Como una mezcla de ácido acetilsalicílico y un aditivo, un polvo de ácido acetilsalicílico, o una premezcla de ácido acetilsalicílico y un diluyente (por ejemplo, un producto de tipo granulación seca ácido acetilsalicílico:almidón de maíz=90:10) pueden ser mezclados uniformemente con otro aditivo. Para evitar problemas en la formación de comprimidos y mala fluidez, un producto de granulación de ácido acetilsalicílico que tenga un tamaño de partícula grande deseablemente se mezcla de forma uniforme con un aditivo, y la mezcla se comprime para dar un comprimido simple que contiene ácido acetilsalicílico. Como el producto de granulación de ácido acetilsalicílico antes  
20 mencionado, es preferible un ácido acetilsalicílico en el que no menos del 80% en peso tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 125 - aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ . El tamaño de partícula mencionado anteriormente y la distribución del tamaño de partícula se pueden medir, por ejemplo, por tamizado del ácido acetilsalicílico usando tamices con la abertura de 125  $\mu\text{m}$  y 1000  $\mu\text{m}$ .

25 La "mezcla" de ácido acetilsalicílico y aditivo se lleva a cabo por un método de mezcla general, por ejemplo, por mezcla, amasado, granulación y similares. La "mezcla" se lleva a cabo utilizando un aparato, por ejemplo, un granulador vertical VG10 (fabricado por POWREX CORPORATION), una amasadora universal (fabricada por Hata Iron Works CO., LTD.), un granulador de lecho fluido LAB-1, FD-3S, FD-WSG-60 (fabricados por POWREX CORPORATION), mezclador de tipo V, mezcladora de tambor y similares.

30 La "formación de comprimidos" se realiza por punzonado a una presión de 1 - 80  $\text{kN/cm}^2$ , 10 - 70  $\text{kN/cm}^2$ , preferiblemente 15 - 60  $\text{kN/cm}^2$ , utilizando una máquina de comprimidos de punzón único, una máquina de formación de comprimidos rotatoria (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) y similares. Cuando se utiliza una máquina de formación de comprimidos rotatoria, la formación de comprimidos se realiza en rotación general, por ejemplo, a 3 - 80  $\text{min}^{-1}$ , preferiblemente 3 - 60  $\text{min}^{-1}$ , más preferiblemente de 5 - 40  $\text{min}^{-1}$ .

Un diámetro preferible de "un comprimido simple que contiene el ácido acetilsalicílico" es de 5,0 - 8,0 mm.

35 La forma de "un comprimido simple que contiene el ácido acetilsalicílico" se corresponde con la forma deseada del núcleo interno. La forma del núcleo interno se menciona a continuación.

40 Ejemplos del "componente con recubrimiento entérico" que se utiliza para recubrir "un comprimido simple que contiene el ácido acetilsalicílico" incluyen las bases poliméricas entéricas acuosas tales como el ftalato acetato de celulosa (CAP (nombre comercial; fabricado por Aquateric FMC)), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HP-55 (nombre comercial; fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)), succinato acetato de hidroximetilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico (por ejemplo, copolímero LD de ácido metacrílico (Eudragit L30D-55 (nombre comercial, fabricado por Evonik Industries)), Kollicoat MAE30DP (nombre comercial; fabricado por BASF), Polyquid PA30 (nombre comercial; fabricado por Sanyo Chemical Industries Ltd.) y similares), carboximetilcelulosa, goma laca y similares; bases de liberación sostenida, tales como copolímeros de metacrilato (por ejemplo, copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo (Eudragit NE30D (nombre comercial, fabricado por Evonik Industries)), copolímero de aminoalquilmetacrilato RS (Eudragit RL30D (nombre comercial, fabricado por Evonik Industries)), copolímero de aminoalquilmetacrilato RS (Eudragit RS30D (nombre comercial; fabricados por Evonik Industries)) y similares) y similares; polímeros solubles en agua tales como polímeros solubles en etanol solubles en agua (por ejemplo, derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa (en lo sucesivo a veces puede ser descrito como HPC) y similares, polivinilpirrolidona y similares), polímeros solubles en agua insolubles en etanol (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (en lo sucesivo a veces puede ser descrito como HPMC), derivados de celulosa tales como metilcelulosa, carmelosa de sodio y similares, poliacrilato de sodio, alcohol polivinílico, alginato de sodio, goma guar y similares) y similares; plastificantes tales como el citrato de trietilo, polietilenglicol, monoglicéridos acetilados, triacetina, aceite de ricino y similares; y similares. Estos se pueden usar solos o dos o más clases de los mismos se  
55 pueden utilizar en combinación.

Como la antes mencionada "base de polímero entérico acuosa", son preferibles los copolímeros de ácido metacrílico tales como el copolímero LD de ácido metacrílico y similares. El contenido de la "base de polímero entérico acuosa"

es generalmente de aproximadamente 3 - aproximadamente 20% en peso del "comprimido con recubrimiento entérico que contiene el ácido acetilsalicílico".

5 Como la antes mencionada "base de liberación sostenida", son preferibles los copolímeros de metacrilato tales como el copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo y similares. El contenido de la "base de liberación sostenida" es generalmente de aproximadamente 0,3 - aproximadamente 1,0% en peso del "comprimido con recubrimiento entérico que contiene el ácido acetilsalicílico". El contenido de la "base de liberación sostenida" es generalmente de aproximadamente 5 - aproximadamente 30 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 5 - aproximadamente 15 partes en peso, por 100 partes en peso de la base de polímero entérico acuosa.

10 Como el "plastificante" antes mencionado, son preferibles el citrato de trietilo y similares. El contenido del "plastificante" es generalmente de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 3,0% en peso del "comprimido con recubrimiento entérico que contiene el ácido acetilsalicílico". El contenido del "plastificante" es preferiblemente de aproximadamente 10 - aproximadamente 30 partes en peso por 100 partes en peso de la base de polímero entérico acuosa.

15 Como el polímero que constituye la capa de recubrimiento entérico del "comprimido con recubrimiento entérico que contiene el ácido acetilsalicílico", se usa preferiblemente un agente de recubrimiento que contiene una base de polímero entérico acuosa y una base de liberación sostenida a fin de evitar la rotura de la capa de recubrimiento entérico de núcleo interno en un paso de formación de comprimidos de recubrimiento en seco. El uso de una solución de recubrimiento que contiene un copolímero de ácido metacrílico tal como un copolímero LD de ácido metacrílico y similares, y un copolímero de metacrilato tal como un copolímero de metacrilato de metilo-acrilato de etilo y similares, a una relación dada es particularmente deseable.

20 Por ejemplo, una relación de contenido preferible de un copolímero de ácido metacrílico tal como un copolímero LD de ácido metacrílico y similares, y un copolímero de metacrilato tal como un copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo y similares (copolímero de ácido metacrílico (particularmente copolímero LD de ácido metacrílico) : copolímero de metacrilato (particularmente copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo)) es de aproximadamente 85:15 - aproximadamente 95: 5, particularmente preferiblemente de aproximadamente 9: 1.

25 El "componente de recubrimiento entérico" antes mencionado puede contener, además de la antes mencionada base de polímero entérico acuosa, la base de liberación sostenida, polímero y plastificantes solubles en agua, y varios aditivos tales como un tensioactivo, lubricante, ajustador de pH y similares.

30 Ejemplos del "tensioactivo" anteriormente mencionado incluyen los polisorbatos (por ejemplo, el polisorbato 80), copolímero de polioxietileno-polioxipropileno, lauril sulfato de sodio y similares. De éstos, el polisorbato y lauril sulfato de sodio son preferibles. El contenido del "tensioactivo" es generalmente de aproximadamente 1 - aproximadamente 5% en peso del componente de recubrimiento entérico.

35 Ejemplos del "lubricante" anteriormente mencionado incluyen el talco, monoestearato de glicerol y similares, dándose preferencia al monoestearato de glicerol. El contenido del "lubricante" es generalmente de aproximadamente 1 - aproximadamente 30% en peso del componente de recubrimiento entérico.

Ejemplos del "ajustador de pH" anteriormente mencionado incluyen el anhídrido cítrico. El contenido del "ajustador de pH" es generalmente de 0 - aproximadamente 2% en peso del componente de recubrimiento entérico.

40 El "comprimido con recubrimiento entérico que contiene el ácido acetilsalicílico" antes mencionado se puede producir mediante la aplicación de un "componente de recubrimiento entérico" a "un comprimido simple que contiene el ácido acetilsalicílico" por un método de recubrimiento conocido.

Aunque el método de recubrimiento no está particularmente limitado, un componente de recubrimiento entérico se aplica a un comprimido simple, por ejemplo, con una máquina de recubrimiento tal como una máquina de recubrimiento de película y similares.

45 La proporción de la capa de recubrimiento con relación al "comprimido simple que contiene el ácido acetilsalicílico" se puede seleccionar de la gama que permita el control de las propiedades de resistencia a los ácidos y disolución del ácido acetilsalicílico. Por ejemplo, es generalmente de aproximadamente 3 - aproximadamente 30 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 5 - aproximadamente 20 partes en peso, por 100 partes en peso del comprimido simple.

50 La "capa de recubrimiento" puede estar formada por varias capas, y se seleccionan apropiadamente según sea necesario combinaciones de diversas capas de recubrimiento tales como una capa de recubrimiento base, capa de recubrimiento entérico y similares.

55 Una solución de recubrimiento para el recubrimiento entérico es, por ejemplo, una mezcla de componentes de recubrimiento entérico tales como la mencionada base de polímero entérico acuosa, la base de liberación sostenida, polímero soluble en agua, plastificante, agente tensioactivo, lubricante, ajustador de pH y similares. La mezcla puede ser una solución o una dispersión, y se pueden preparar usando agua o un disolvente orgánico tal como etanol y

similares, o una solución mixta de los mismos. La concentración de polímeros tales como la base de polímero entérico acuosa, la base de liberación sostenida, polímero soluble en agua, y similares en la mezcla es generalmente de aproximadamente 0,1 - aproximadamente 50% en peso, preferiblemente de aproximadamente 5 - aproximadamente 30% en peso.

- 5 Cuando sea necesario, un lubricante o un aglutinante, o ambos pueden ser aplicados en el lado exterior de la capa de recubrimiento entérico, lo que aumenta la resistencia del comprimido. Ejemplos del aglutinante para ser aplicado en el lado exterior de la capa de recubrimiento entérico incluyen la hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona, polvo de goma arábica, gelatina, pululano y similares. Ejemplos del diluyente para ser aplicado en el lado externo de la capa de recubrimiento entérico incluyen la lactosa, sacarosa, manitol, xilitol, eritritol, almidón, almidón de maíz, celulosa microcristalina, ácido silícico anhidro ligero y similares. Un diluyente puede prepararse en una solución o suspensión junto con un aglutinante y utilizarse para el recubrimiento.

Una forma preferible del núcleo interno (es decir, el comprimido del núcleo interno) del comprimido recubierto en seco de la presente invención se explica a continuación.

- 15 La superficie externa del núcleo interno tiene preferiblemente una parte cóncava con una abertura más grande que el tamaño de partícula promedio más pequeño de los componentes en polvo sólidos contenidos en la capa exterior.

Debido a la abertura más grande que el tamaño de partícula promedio más pequeño de los componentes en polvo sólidos contenidos en la capa externa, al menos un tipo de componente sólido en polvo entra en la parte cóncava cuando se forma la capa externa de la superficie externa del núcleo interno y la resistencia del comprimido recubierto en seco puede aumentarse.

- 20 La profundidad de la parte cóncava es preferiblemente mayor que el tamaño promedio de partícula más pequeño de los componentes en polvo sólidos contenidos en la capa exterior. En este caso, la resistencia del comprimido recubierto en seco se puede aumentar aún más.

La parte cóncava se puede formar en una ranura, o perforación dispersa sobre la superficie exterior del núcleo interno. La parte cóncava puede ser una letra, un número, símbolo etc. formados como una ranura.

- 25 Cuando el núcleo interno tiene dos superficies dispuestas para enfrentarse entre sí, la parte cóncava puede estar formada en al menos una de las dos superficies. En este caso, la capa externa se comprime a lo largo de la dirección opuesta de las dos superficies, y la superficie interior de la capa externa puede más ciertamente entrar en la parte cóncava formada en al menos una de las dos superficies.

- 30 Cuando el núcleo interno tiene dos superficies dispuestas para enfrentarse entre sí y una superficie periférica dispuesta entre los dos bordes de las dos superficies, la parte cóncava puede estar formada en la superficie periférica.

La figura 1 es una vista esquemática que muestra una forma de realización del comprimido recubierto en seco de la presente invención.

- 35 Como se muestra en la Fig. 1, la capa externa 3 está formada para encerrar el núcleo interno 2, y tiene una forma correspondiente a la forma del núcleo interno 2. Las ranuras 8, 9 están rellenas de los componentes contenidos en la capa externa 3. Es decir, la superficie interna 3a de la capa externa 3 entra en las ranuras 8, 9. Las ranuras correspondientes a las ranuras 8, 9 no se forman en la superficie de la capa externa 3, y la superficie de la capa externa 3 es lisa.

- 40 La forma del núcleo interno se explica con más detalle. Las figuras 2 - 8 muestran una forma de realización del núcleo interno o su comprimido simple en el comprimido recubierto en seco de la presente invención.

- 45 Como se muestra en las Figs. 2 - 5, el comprimido simple 4 en el núcleo interno 2 tiene una forma redonda plana en una vista en planta. Para ser específicos, el comprimido simple 4 tiene superficies redondas 4a, 4b una frente a la otra, y una superficie 4c periférica formada entre los bordes de las superficies redondas 4a, 4b, en donde la distancia entre las partes finales del comprimido simple 4 en la dirección opuesta de las superficies circulares 4a, 4b es menor que el diámetro del comprimido simple 4 en una vista en planta. Cada una de las superficies redondas 4a, 4b se hincha esféricamente. Así, el comprimido simple 4 tiene una forma de comprimido con, lo que se llama, una forma redonda (R). El diámetro del comprimido simple 4 en una vista en planta es, por ejemplo, de aproximadamente 5 mm - aproximadamente 8 mm. El radio de la curvatura formada por las superficies redondas 4a, 4b es mayor que el radio del comprimido simple 4 en una vista en planta y, por ejemplo, de aproximadamente 10 mm.

- 50 Las superficies redondas 4a, 4b tienen ranuras (partes cóncavas) 6, 7 formadas a lo largo de la dirección del diámetro de las superficies redondas 4a 4b. Las ranuras 6, 7 son ortogonales entre sí en una vista en planta. Mientras que las ranuras 6, 7 no tienen que ser siempre ortogonales entre sí en una vista en planta, es preferible que lo sean. Cada forma de la sección transversal de las ranuras 6, 7 es en forma de V, y la anchura de las ranuras 6, 7 aumenta a medida que se aleja de la parte inferior. Las partes inferiores 6a, 7a de las ranuras 6, 7 se curvan siguiendo la esfera formada por las superficies redondas 4a, 4b. Ambas partes extremas de la ranura 6 tienen



superficies extremas 6b, 6b, que corresponden a la superficie plana que incluye la periferia de la superficie redonda 4a, y ambas partes extremas de la ranura 7 tienen superficies extremas 7b, 7b, que corresponden a la superficie plana que incluye la periferia de la superficie redondeada 4b. Las ranuras 6, 7 se forman con un punzón de formación de comprimidos (molde) durante la formación de comprimido del comprimido simple 4. Cuando se forman partes cóncavas, tales como las ranuras 6, 7 y similares, las partes circundantes se convierten en partes relativamente convexas. Es decir, formar una parte cóncava es lo mismo que formar una parte convexa.

El núcleo interno 2 se forma por el recubrimiento de la superficie externa del comprimido simple 4 con una capa de recubrimiento 5. Después de la formación de la capa de recubrimiento 5, el núcleo interno 2 tiene una forma redonda plana en una vista en planta como el comprimido simple 4. Como se muestra en la figura 4 y figura 5, la capa de recubrimiento 5 se forma sobre las superficies redondas 4a, 4b del comprimido simple 4 para formar las superficies redondas 2a, 2b del núcleo interno 2. Se forma una capa de recubrimiento 5 sobre la superficie periférica 4c del comprimido simple 4 para formar una superficie periférica 2c del núcleo interno 2. La capa de recubrimiento 5 entra en las ranuras 6, 7 del comprimido simple 4 para formar las ranuras 8, 9 que tiene una sección en forma de V en las superficies redondas 2a, 2b del núcleo interno 2. La anchura de la abertura W1 de las ranuras 8, 9 del núcleo interno 2 es mayor que al menos el tamaño promedio de partícula más pequeño de un componente de polvo sólido contenido en la capa exterior 3. La anchura de la abertura W1 es preferiblemente mayor que el tamaño promedio de partícula más grande de un componente de polvo sólido contenido en la capa externa 3.

La profundidad D1 de las ranuras 8, 9 del núcleo interno 2 es también preferiblemente mayor que al menos el tamaño promedio de partícula más pequeña de un componente de polvo sólido contenido en la capa exterior 3, y preferiblemente mayor que el tamaño promedio de partícula más grande de un componente de polvo sólido contenido en la capa externa 3.

El "tamaño promedio de partícula" de cada componente de polvo sólido contenido en la capa externa 3 significa un volumen estándar del tamaño de la mediana (mediana de tamaño: tamaño de partícula correspondiente al 50% de la distribución de acumulación). Como método de medición de la misma, se puede mencionar un método de medición de distribución de tamaño de partícula por difracción con láser, que es específicamente un método que usa un analizador de tamaño de partícula por difracción con láser HEROS RODOS (fabricado por Sympatec (Alemania)).

El núcleo interno 2A que se muestra en la figura 6 tiene ranuras 10A, 10B a lo largo de líneas como cruzadas que se cruzan en el centro de la superficie interna 2a, y también ranuras similares 11A, 11B en la superficie interna 2b. Las ranuras 10a, 10b y las ranuras 11a, 11b pueden estar inclinadas entre sí en una vista en planta.

En el núcleo interno 2B que se muestra en la figura 7, se forman varias ranuras 12A, 12A a lo largo de líneas paralelas entre sí y varias ranuras 12B, 12B a lo largo de las líneas perpendiculares a cada ranura 12A en una red de malla en la superficie redonda 2a, y también ranuras similares 13A, 13A y ranuras 13B, 13B, en una red de malla en la superficie redonda 2b.

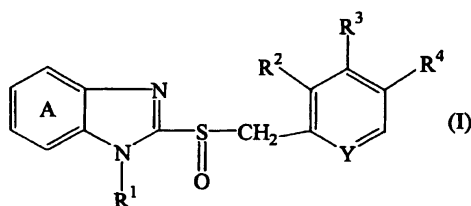
En el núcleo interno 2C que se muestra en la figura 8, las ranuras 14, 15 están formadas sobre cada una de las superficies redondas 2a, 2b a lo largo de una forma redonda correspondiente a la parte del extremo. En este caso, cada dirección de diámetro del núcleo interno 2C y de las ranuras 14, 15 se corta en un ángulo igual. Por lo tanto, se obtiene una dirección para evitar una desalineación entre el núcleo interno 2 y la capa externa 3 de manera más uniforme en cada dirección del diámetro del núcleo interno 2.

(2) "Micro gránulos entéricos que contienen PPI"

(2) -I: PPI

En la presente invención, un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) [en lo sucesivo es a veces denominado simplemente compuesto (I)] o una forma ópticamente activa del mismo, o una sal del mismo es preferible como PPI.

Fórmula (I):



en donde el anillo A es un anillo de benceno que tiene opcionalmente sustituyente(s), R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo acilo o un grupo aciloxi, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un

grupo alcoxi que tiene opcionalmente sustituyente(s) o un grupo amino que opcionalmente tiene sustituyente(s), e Y es un átomo de nitrógeno o CH, o una forma ópticamente activa del mismo o una sal del mismo.

5 En el compuesto (I) mencionado anteriormente, los ejemplos del "sustituyente" del "anillo de benceno que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para el anillo A incluyen un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene opcionalmente sustituyente(s), un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo carboxi, un grupo acilo, un grupo aciloxi, un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros y similares. El anillo de benceno puede estar sustituido con aproximadamente de 1 a 3 de estos sustituyentes. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, cada sustituyente puede ser igual o diferente. De estos sustituyentes, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), un grupo alcoxi que tiene opcionalmente sustituyente(s) y similares son preferibles.

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

15 Los ejemplos del "grupo alquilo" del "grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" incluyen un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo etc.) y similares. Los ejemplos del "sustituyente" del "grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, etc.), un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, etc.), un grupo carbamoilo y similares, y el número de estos sustituyentes pueden ser de aproximadamente 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, cada sustituyente puede ser igual o diferente.

20 Los ejemplos del "grupo alcoxi" del "grupo alcoxi que opcionalmente tiene sustituyente(s)" incluyen un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi, etc.) y similares. Los ejemplos del "sustituyente" del "grupo alcoxi que opcionalmente tiene sustituyente(s)" incluyen aquellos similares al "sustituyente" del antes mencionado "grupo alquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s)", y el número de sustituyentes es el mismo.

25 Los ejemplos del "grupo arilo" incluyen un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo, 2-antrilo etc.) y similares.

Los ejemplos del "grupo ariloxi" incluyen un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, feniloxi, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi etc.) y similares.

Los ejemplos del "grupo acilo" incluyen formilo, alquil-carbonilo, alcoxi-carbonilo, carbamoilo, alquil-carbamoilo, alquil-sulfinilo, alquil-sulfonilo y similares.

30 Los ejemplos del "grupo alquil-carbonilo" incluyen un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.) y similares.

Los ejemplos del "grupo alcoxi-carbonilo" incluyen un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxi-carbonilo, etoxi-carbonilo, propoxi-carbonilo, butoxi-carbonilo, etc.) y similares.

35 Los ejemplos del "grupo alquil-carbamoilo" incluyen un grupo N-alquilo C<sub>1-6</sub>-carbamoilo (por ejemplo, un grupo metil-carbamoilo, etil-carbamoilo, etc.), un grupo N,N-di-alquilo C<sub>1-6</sub>-carbamoilo (por ejemplo, N,N-dimetil-carbamoilo, N,N-dietil-carbamoilo etc.) y similares.

Los ejemplos del "grupo alquil-sulfinilo" incluyen un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>-sulfinilo (por ejemplo, metil-sulfinilo, etil-sulfinilo, propil-sulfinilo, isopropil-sulfinilo etc.) y similares.

40 Los ejemplos del "grupo alquil-sulfonilo" incluyen un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metil-sulfonilo, etil-sulfonilo, propil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo etc.) y similares.

Los ejemplos del "grupo aciloxi" incluyen alquil-carboniloxi, alcoxi-carboniloxi, carbamoiloxi, alquil-carbamoiloxi, alquil-sulfiniloxi, alquil-sulfoniloxi y similares.

Los ejemplos del "grupo alquil-carboniloxi" incluyen un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>-carboniloxi (por ejemplo, acetiloxi, propioniloxi, etc.) y similares.

45 Los ejemplos del "grupo alcoxi-carboniloxi" incluyen un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carboniloxi (por ejemplo, metoxi-carboniloxi, etoxi-carboniloxi, propoxi-carboniloxi, butoxi-carboniloxi, etc.) y similares.

Los ejemplos del "grupo alquil-carbamoiloxi" incluyen un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>-carbamoiloxi (por ejemplo, metil-carbamoiloxi, etil-carbamoiloxi etc.) y similares.

50 Los ejemplos del "grupo alquil-sulfiniloxi" incluyen un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>-sulfiniloxi (por ejemplo, metil-sulfiniloxi, etil-sulfiniloxi, propil-sulfiniloxi, isopropil-sulfiniloxi etc.) y similares.

Los ejemplos del "grupo alquil-sulfoniloxi" incluyen un grupo alquilo  $C_{1-7}$ -sulfoniloxi (por ejemplo, metil-sulfoniloxi, etil-sulfoniloxi, propil-sulfoniloxi, isopropil-sulfoniloxi etc.) y similares.

5 Los ejemplos del "grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros" incluyen un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros (preferiblemente de 5 ó 6 miembros) que contiene, además de átomos de carbono, uno o más (por ejemplo, de 1 - 3) heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de azufre y átomos de oxígeno y similares. Ejemplos específicos incluyen un grupo 2- o 3-tienilo, grupo 2-, 3- o 4-piridilo, grupo 2- o 3-furilo, grupo 1-, 2- o 3-pirrolilo, grupo 2-, 3-, 4-, 5- u 8-quinolilo, grupo 1-, 3-, 4-, o 5-isoquinolilo, grupo 1-, 2- o 3-indolilo y similares. De éstos, se prefiere un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros tal como un grupo 1-, 2- o 3-pirrolilo y similares.

10 Preferiblemente, el anillo A es un anillo de benceno que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente halogenado, un grupo alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente halogenado y un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros.

15 Los ejemplos del "grupo aralquilo" del "grupo aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para  $R^1$  incluyen un grupo aralquilo  $C_{7-16}$  (por ejemplo, un grupo arilo  $C_{6-10}$  alquilo  $C_{1-6}$  tal como bencilo, fenetilo etc., y similares) y similares. Los ejemplos del "sustituyente" del "grupo aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" incluyen sustituyentes similares al "sustituyente" del antes mencionado "grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)", y el número de sustituyentes es aproximadamente de 1 a 4. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, cada sustituyente puede ser igual o diferente.

Los ejemplos del "grupo acilo" para  $R^1$  incluyen el "grupo acilo" que se describe como un sustituyente para el anillo A antes mencionado y similares.

20 Los ejemplos del "grupo aciloxi" para  $R^1$  incluyen el "grupo aciloxi" que se describe como un sustituyente para el anillo A antes mencionado y similares.

Preferiblemente  $R^1$  es un átomo de hidrógeno.

25 Los ejemplos del grupo alquilo "que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^4$  incluyen el "grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" que se describe como un sustituyente para el anillo A antes mencionado y similares.

Los ejemplos del "grupo alcoxi que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^4$  incluyen el "grupo alcoxi que tiene opcionalmente sustituyente(s)" que se describe como sustituyente para el anillo A antes mencionado y similares.

30 Los ejemplos del "grupo amino que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^4$  incluyen un grupo amino, un grupo monoalquilo  $C_{1-6}$ -amino (por ejemplo, metil-amino, etil-amino, etc.), un grupo monoarilo  $C_{6-14}$ -amino (por ejemplo, fenil-amino, 1-naftil-amino, 2-naftil-amino, etc.), un grupo dialquilo  $C_{1-6}$ -amino (por ejemplo, dimetil-amino, dietil-amino, etc.), un grupo diarilo  $C_{6-14}$ -amino (por ejemplo, difenil-amino, etc.) y similares.

Preferiblemente  $R^2$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ -alcoxi  $C_{1-6}$  o un grupo dialquilo  $C_{1-6}$ -amino. Más preferiblemente  $R^2$  es un grupo alquilo  $C_{1-3}$  o un grupo alcoxi  $C_{1-3}$ .

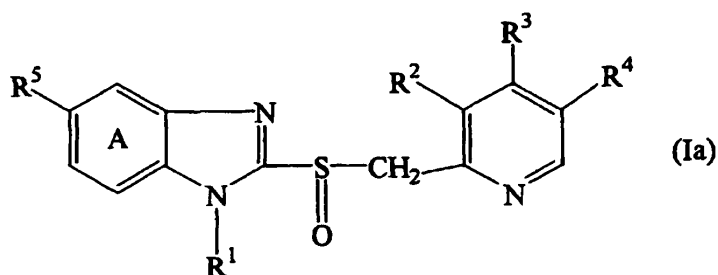
35 Preferiblemente  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ -alcoxi  $C_{1-6}$  o un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente halogenado. Más preferiblemente  $R^3$  es un grupo alcoxi  $C_{1-3}$  que está opcionalmente halogenado o sustituido con un grupo alcoxi  $C_{1-3}$ .

Preferiblemente  $R^4$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ . Más preferiblemente  $R^4$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-3}$  (particularmente un átomo de hidrógeno).

40 Preferiblemente Y es un átomo de nitrógeno.

45 El compuesto preferible de la fórmula (I) es un compuesto en donde el anillo A es un anillo de benceno que tiene opcionalmente sustituyente(s) que se seleccionan entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente halogenado, un grupo alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente halogenado y un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros,  $R^1$  es un átomo de hidrógeno,  $R^2$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ -alcoxi  $C_{1-6}$  o un grupo dialquilo  $C_{1-6}$ -amino,  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ -alcoxi  $C_{1-6}$  o un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente halogenado,  $R^4$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , e Y es un átomo de nitrógeno.

Del compuesto (I), un compuesto representado por la fórmula (Ia):



5 en donde R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub>, R<sup>3</sup> es un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente halogenado o sustituido con un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub>, R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, y R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente halogenado o un grupo pirrolilo (por ejemplo, un grupo 1-, 2- o 3-pirrolilo).

En la fórmula (Ia), un compuesto en donde R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, R<sup>3</sup> es un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente halogenado, R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno, y R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente halogenado es particularmente preferible.

10 Los ejemplos específicos del compuesto (I) incluyen los siguientes compuestos.

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

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

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

20 Como una sal del compuesto (I) o una forma ópticamente activa del mismo, es preferible una sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, se pueden mencionar las sales del compuesto (I) o una forma ópticamente activa del mismo con una base inorgánica, una base orgánica y un aminoácido básico, y similares.

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

Ejemplos preferibles de una sal con base orgánica incluyen sales con alquilaminas (trimetilamina, trietilamina etc.), aminas heterocíclicas (piridina, picolina etc.), alcanolaminas (etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etc.), dicitohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares.

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

30 De éstos, se prefiere una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalinotérreo. Particularmente, una sal de sodio es preferible.

35 El compuesto (I) puede ser producido por un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en el documento de patente de Japón JP-A-61-50978, documento de patente de Estados Unidos US-B-4628098, documento de patente de Japón JP-A-10-195068, documento de patente internacional WO98/21201 y similares, o un método análogo a los mismos.

40 La forma ópticamente activa del compuesto (I) puede ser obtenida mediante un método tal como un método de resolución óptica (recristalización fraccionada, método de columna quiral, método de diastereómero, un método que utilice microorganismos o enzimas etc.), la oxidación asimétrica y similares. Por ejemplo, una forma R de lansoprazol puede producirse según los métodos descritos en los documentos de patente internacional WO00/78745, WO01/83473, WO01/87874 y WO02/44167.

El PPI para ser utilizado en la presente invención es preferiblemente seleccionado a partir de compuestos de bencimidazol que tienen una actividad antiúlcera tales como lansoprazol, omeprazol, rabeprazol, pantoprazol, y formas ópticamente activas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

(2) -2: "Micro gránulos con cubierta entérica que contienen PPI"

En la presente invención, los "micro gránulos con cubierta entérica que contienen PPI" significan micro gránulos en los que una "composición que contiene PPI" se recubre con una capa de recubrimiento entérico.

5 El "recubrimiento" significa también un recubrimiento parcial y adhesión o adsorción además del recubrimiento de toda la superficie de un objeto (por ejemplo, el núcleo) que se va a recubrir. "El tamaño promedio de partículas" significa la mediana de distribución del tamaño basado en el volumen (mediana de tamaño: 50% del tamaño de partícula de distribución acumulativa), a menos que se especifique lo contrario. Se puede medir, por ejemplo, por un método de medición de distribución de partículas por difracción de láser. Concretamente ejemplificado es un método que utiliza un analizador de difracción de láser, tipo: HEROS RODOS [nombre comercial; fabricado por Sympatec (Alemania)].

10 Un promedio de tamaño de partícula de los "micro gránulos entéricos que contienen PPI" no es generalmente mayor de 400 µm, preferiblemente 300-400 µm.

15 Aparte del tamaño promedio de partícula de los anteriores "micro gránulos", en referencia al tamaño máximo de las partículas, el tamaño de partícula es generalmente prácticamente 425 µm o menos, y preferiblemente prácticamente 400 µm o menos. Preferiblemente, el tamaño de partícula es prácticamente preferiblemente de 300 a 425 µm, más preferentemente prácticamente de 300 a 400 µm.

20 "Prácticamente" tal como se utiliza en "el tamaño de partícula es prácticamente 425 µm o menos" y "el tamaño de partícula es prácticamente 400 µm o menos" y similares significa que las partículas pueden incluir una pequeña cantidad (aproximadamente 5% en peso o menos) de partículas cuyo tamaño de partícula está fuera del intervalo anteriormente descrito, a fin de incluir las inevitables partículas contaminantes.

25 El contenido de PPI en la antes mencionada "composición que contiene PPI" (composición antes del recubrimiento con capa de recubrimiento entérico) es, por ejemplo, preferiblemente no menos de aproximadamente 5% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 10 - aproximadamente 50% en peso, aún más preferiblemente de aproximadamente 15 - aproximadamente 50% en peso, particularmente preferiblemente de aproximadamente 20 - aproximadamente 50% en peso.

El contenido de PPI en el comprimido recubierto en seco es, por ejemplo, preferiblemente no menos de aproximadamente 1% en peso, más preferiblemente no menos de aproximadamente 1,5% en peso, no más de aproximadamente 10,0% en peso, más preferiblemente no menos de aproximadamente 2,0% en peso, no más de aproximadamente 8,0% en peso.

30 La "composición que contiene PPI" contiene preferiblemente una sal inorgánica básica para estabilizar el PPI en la preparación.

La "sal inorgánica básica" incluye, por ejemplo, una sal inorgánica básica de sodio, potasio, magnesio y/o calcio, preferiblemente una sal inorgánica básica de magnesio y/o calcio. Entre otros, se prefiere una sal inorgánica básica de magnesio.

35 La sal inorgánica básica de sodio incluye, por ejemplo, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, etc.

La sal inorgánica básica de potasio incluye, por ejemplo, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, etc.

40 La sal inorgánica básica de magnesio incluye, por ejemplo, carbonato pesado de magnesio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, metasilicato de aluminio y magnesio, silicato de magnesio, aluminato de magnesio, hidrocalcita sintética  $[Mg_6 Al_2(OH)_{16} CO_3 \cdot 4H_2O]$ , hidróxido de aluminio y magnesio  $[2,5MgO \cdot Al_2O_3 \cdot x H_2O]$ , etc. Entre otros, se prefiere el carbonato pesado de magnesio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, etc.

La sal inorgánica básica de calcio incluye, por ejemplo, carbonato de calcio precipitado, hidróxido de calcio, etc.

Ejemplos preferibles de la "sal inorgánica básica" incluyen carbonato de magnesio pesado, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, etc.

45 Dicha sal inorgánica básica de magnesio o calcio, etc. sólo necesita tener un pH básico (no inferior a 7) cuando está en la forma de una solución o suspensión acuosas al 1%.

50 Dos o más de estas sales inorgánica básicas (preferiblemente una sal inorgánica básica de magnesio, una sal inorgánica básica de calcio, etc.) se pueden usar como una mezcla. La cantidad de la sal inorgánica básica que se utilizará se selecciona apropiadamente dependiendo de la clase de sal inorgánica básica y es, por ejemplo, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 200 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 partes en peso, más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 partes en peso, con especial preferencia de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 partes en peso, por cada 100 partes en peso de PPI.

La "composición que contiene PPI" puede contener un polímero soluble en agua, y un aditivo utilizado generalmente para la producción de preparaciones, tal como un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa), un desintegrante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa poco sustituida), lubricante (por ejemplo, talco), diluyente (por ejemplo, manitol), colorante (por ejemplo, óxido de titanio) y similares.

- 5 Ejemplos del aditivo incluyen los ejemplificados como componentes de la "capa externa" mencionada a continuación. La cantidad que se añade es una cantidad generalmente utilizada para la producción de preparaciones. El contenido del "aglutinante" es generalmente de aproximadamente 1 - aproximadamente 20% en peso de la "composición que contiene PPI". El contenido del "lubricante" es generalmente de aproximadamente 1 - aproximadamente 10% en peso de la "composición que contiene PPI". El contenido del "diluyente" es generalmente de 0 - aproximadamente 10% en peso de la "composición que contiene PPI". El contenido del "colorante" es generalmente de 0 - aproximadamente 5% en peso de la "composición que contiene PPI".

15 El "polímero soluble en agua" antes mencionado incluye, por ejemplo, un polímero soluble en agua soluble en etanol tal como un derivado de celulosa (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa (HPC)), poli(vinilpirrolidona), etc.; un polímero soluble en agua insoluble en etanol tal como un derivado de celulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa, carmelosa de sodio, etc.), poliacrilato de sodio, alcohol polivinílico, alginato de sodio, y goma guar, etc.

Cuando se utilizan dichos polímeros solubles en agua, la disolución de PPI puede ser controlada empleándolos en combinación con el polímero soluble en agua y soluble en etanol y el polímero soluble en agua insoluble en etanol o empleándolos en combinación con algunos polímeros solubles en agua que tienen diferente viscosidad.

- 20 En la presente invención, el "polímero soluble en agua" es preferiblemente, un derivado de celulosa tal como HPC, HPMC y metilcelulosa, y alcohol polivinílico. Más preferido es un derivado de celulosa tal como HPC, HPMC.

25 HPC contiene, por ejemplo, de aproximadamente 53,4 a 77,5% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 60 a 70% en peso, de grupos hidroxipropilo. La viscosidad de la solución acuosa al 2% en peso de HPC a 20° C es generalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 150.000 cps (centipoises). Como tales se utilizan HPC, la hidroxipropilcelulosa de la Farmacopea Japonesa y similares (en lo sucesivo, la viscosidad de HPC es siempre el valor de la solución acuosa al 2% en peso a 20° C).

30 HPMC es un éter mixto en donde un grupo metoxi y un grupo hidroxipropoxi están unidos. El contenido del grupo metoxi de HPMC es, por ejemplo, de aproximadamente 19 - aproximadamente 30% en peso, y el contenido del grupo hidroxipropoxi es, por ejemplo, de aproximadamente 4 - aproximadamente 12% en peso. La viscosidad de la solución acuosa al 2% en peso de HPMC a 20° C es generalmente de aproximadamente 1 - aproximadamente 40.000 centistokes. Como tales se utilizan HPMC, la hidroxipropilmetilcelulosa 2208 de la Farmacopea Japonesa, la hidroxipropilmetilcelulosa 2906 de la Farmacopea Japonesa y la hidroxipropilmetilcelulosa 2910 de la Farmacopea Japonesa y similares. Se pueden utilizar uno o más tipos de hidroxipropilmetilcelulosa mediante mezclas.

35 El contenido del polímero soluble en agua, tal como HPC y/o HPMC y similares es generalmente de aproximadamente 0,1 - aproximadamente 50% en peso, preferiblemente de aproximadamente 1 - aproximadamente 30% en peso, de la "composición que contiene PPI" (composición antes del recubrimiento con la capa de recubrimiento entérico), puesto que las propiedades de disolución de PPI en la composición que contiene PPI pueden ser controladas y se puede mantener un elevado contenido de PPI.

40 Ejemplos de la "capa de recubrimiento entérico" para el recubrimiento de la "composición que contiene PPI" incluyen bases de polímero entérico acuosas tales como el acetato ftalato de celulosa (CAP (nombre comercial; fabricado por Aquateric FMC)), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HP-55 (nombre comercial; fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)), acetato succinato de hidroximetilcelulosa, copolímero LD de ácido metacrílico (Eudragit L30D-55 (nombre comercial; fabricado por EVONIK INDUSTRIES)), Kollicoat MAE30DP (nombre comercial; fabricado por BASF), Polyquid PA30 (nombre comercial; fabricado por Sanyo Chemical Industries Ltd.) y similares), carboximetilcelulosa, goma laca y similares; bases de liberación sostenida tales como copolímeros de metacrilato (por ejemplo, copolímero de etil acrilato-metil metacrilato (Eudragit NE30D (nombre comercial; fabricado por Evonik Industries)), copolímero RS de aminoalquilmetacrilato (Eudragit RL30D (nombre comercial; fabricado por Evonik Industries)), copolímero RS de aminoalquilmetacrilato (Eudragit RS30D (nombre comercial; fabricados por Evonik Industries)) y similares) y similares; polímeros solubles en agua tales como derivados de celulosa tales como polímeros solubles en agua solubles en etanol (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa (HPC) y similares, polivinilpirrolidona y similares), polímeros insolubles en etanol solubles en agua (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), derivados de celulosa tales como metilcelulosa, carmelosa de sodio y similares, poliacrilato de sodio, alcohol polivinílico, alginato de sodio, goma guar y similares) y similares; plastificantes tales como citrato de trietilo, polietilenglicol (por ejemplo, polietilenglicol 6000), monoglicéridos acetilados, triacetina, aceite de ricino y similares, correctores tales como anhídrido cítrico y similares, lubricantes tales como el monoestearato de glicerilo, polisorbato 80 y similares, colorantes tales como el óxido férrico amarillo, óxido férrico rojo, óxido de titanio y similares, y similares. Estos se pueden usar solos o dos o más clases de los mismos se pueden utilizar en combinación.

Como la "base acuosa de polímero entérico" anteriormente mencionada, es preferible un copolímero de ácido metacrílico tales como copolímeros LD de ácido metacrílico y similares. El contenido de la "base acuosa de polímero entérico" es generalmente de aproximadamente 40 - aproximadamente 90% en peso de la "capa de recubrimiento entérico".

- 5 Como la "base de liberación sostenida" anteriormente mencionada, son preferibles los copolímeros de metacrilato tales como copolímeros de etil acrilato metil metacrilato y similares. El contenido de la "base de liberación sostenida" es generalmente de aproximadamente 1 - aproximadamente 20% en peso de la "capa de recubrimiento entérico". El contenido de la "base de liberación sostenida" es generalmente de aproximadamente 5 - aproximadamente 30 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 5 - aproximadamente 15 partes en peso, por 100 partes en peso de la base acuosa de polímero entérico.

El contenido del "plastificante" mencionado anteriormente es generalmente de aproximadamente 2 - aproximadamente 30% en peso de la "capa de recubrimiento entérico". El contenido del "plastificante" es preferiblemente de aproximadamente 5 - aproximadamente 30 partes en peso por 100 partes en peso de la base acuosa de polímero entérico.

- 15 El contenido del "corrector" mencionado anteriormente es generalmente de 0 - aproximadamente 5% en peso de la "capa de revestimiento entérico".

El contenido del "lubricante" mencionado anteriormente es generalmente de aproximadamente 1 - aproximadamente 10% en peso de la "capa de revestimiento entérico".

- 20 El contenido del "colorante" mencionado anteriormente es generalmente de 0 - aproximadamente 5% en peso de la "capa de revestimiento entérico".

- La "capa de revestimiento entérico" contiene preferiblemente una base acuosa de polímero entérico y una base de liberación sostenida y, por ejemplo, una relación de contenido preferible del copolímero de ácido metacrílico tal como el copolímero LD de ácido metacrílico y similares, y copolímero de metacrilato tal como el copolímero de etil acrilato-metil metacrilato y similares (copolímeros de ácido metacrílico (en particular, el copolímero LD de ácido metacrílico): copolímero de metacrilato (en particular el copolímero de etil acrilato-metil metacrilato)) es de 85:15 - 95: 5, en particular preferiblemente de 9: 1.

La "composición que contiene PPI" puede ser producida por un método de granulación conocido.

- El "método de granulación" incluye, por ejemplo, método de granulación por volteo (por ejemplo, granulación por volteo de centrifuga, etc.), granulación en lecho fluido (por ejemplo, granulación por volteo en lecho fluido, granulación fluidizada, etc.), granulación por revolución y similares. Entre otros, se prefiere el método de granulación en lecho fluido, más preferiblemente el método de granulación por volteo en lecho fluido.

- Un ejemplo concreto del "método de granulación por volteo" incluye un método que utiliza un "aparato CF" fabricado por Freund Industrial Co., Ltd. y similares. Ejemplos concretos del "método de granulación por volteo en lecho fluido" incluyen métodos que utilizan "SPIR-A-FLO", "multi plex" fabricado por Powrex Corp., "New-Marumerizer" fabricado por Fuji Paudal Co., Ltd., y similares. El método para pulverizar el líquido mezclado que se menciona a continuación puede seleccionarse adecuadamente según el tipo de granulador, y puede ser, por ejemplo, uno cualquiera de un método de pulverización superior, un método de pulverización inferior, un método de pulverización tangencial, y similares. Entre otros, se prefiere un método de pulverización tangencial.

- La "composición que contiene PPI" es producida por, por ejemplo, el recubrimiento de un núcleo que contiene celulosa microcristalina y lactosa con PPI.

- Por ejemplo, se emplea un método descrito en el documento de patente japonesa JP-A-5-92918 (método de recubrimiento), que comprende recubrir un núcleo que comprende celulosa microcristalina y lactosa con PPI, si es necesario junto con una sal inorgánica básica, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, un polímero soluble en agua, etc. (en adelante, se puede abreviar como "capa de recubrimiento"). Por ejemplo, se emplea un método que comprende recubrir un núcleo con PPI y una sal inorgánica básica, y luego además con aglutinantes, lubricantes, diluyentes, un polímero soluble en agua, etc.

- El tamaño promedio de partícula de los "núcleos" es de aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  o menos, preferiblemente aproximadamente 50 a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ , especialmente preferiblemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ . Los "núcleos" que tienen el tamaño de partícula promedio anterior incluyen partículas que pasan todas por un tamiz número 50 (300  $\mu\text{m}$ ), partículas donde alrededor del 5% p/p o menos del total permanecen en un tamiz N° 60 (250  $\mu\text{m}$ ), y partículas donde aproximadamente el 10% p/p o menos del total pasan a través de un tamiz N° 282 (53  $\mu\text{m}$ ). El volumen específico del "núcleo" es de aproximadamente 5 ml/g o menos, preferiblemente de aproximadamente 3 ml/g o menos.

Ejemplos del "núcleo" incluyen (1) un producto granulado esférico que comprende celulosa microcristalina y lactosa, (2) un producto granulado esférico de aproximadamente 150 a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  que comprende celulosa microcristalina (Avicel SP, fabricada por Asahi Chemical Co., Ltd.), (3) un producto granulado de agitación que es de aproximadamente 50 a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  y que comprende lactosa (9 partes) y almidón pregelatinizado (1 parte), (4) una micro partícula que es aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  o menos clasificada como un gránulo esférico compuesto por celulosa microcristalina que se describe en el documento de patente de Japón JP-A-61-213201, (5) un producto procesado tal como una cera formada como una esfera de granulación mediante pulverización de refrigeración o de fusión, (6) un producto procesado tal como perlas de gelatina que comprenden un componente de aceite, (7) silicato cálcico, (8) almidón, (9) una partícula porosa, tal como quitina, celulosa, quitosano, etc, y (10) un producto a granel, tal como un azúcar granulado, lactosa cristalina, celulosa microcristalina o cloruro de sodio y preparaciones procesadas de los mismos. Además, estos núcleos pueden ser producidos según métodos de molienda o métodos de granulación conocidos per se y tamizados para preparar las partículas que tienen el tamaño de partícula deseado.

El "producto granulado esférico que comprende celulosa microcristalina y lactosa" anterior incluye, por ejemplo, (i) un producto granulado esférico de aproximadamente 100 a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  y que comprende celulosa microcristalina (3 partes) y lactosa (7 partes) [por ejemplo, Nonpareil 105 (70-140) (tamaño de partícula de aproximadamente 100 a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ ), fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.], (ii) un producto granulado esférico de aproximadamente 150 a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  y que comprende celulosa microcristalina (3 partes) y lactosa (7 partes) [por ejemplo, Nonpareil NP-7:3, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.], (iii) un producto granulado esférico de aproximadamente 100 a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  y que comprende celulosa microcristalina (4,5 partes) y lactosa (5,5 partes) [por ejemplo, Nonpareil 105T (70-140) (tamaño de partícula de aproximadamente 100 a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ ), fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.], (iv) un producto granulado esférico de aproximadamente 150 a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  y que comprende celulosa microcristalina (5 partes) y lactosa (5 partes) [por ejemplo, Nonpareil NP-5:5, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.], y similares.

Con el fin de producir una preparación farmacéutica que sea superior en cuanto a la disolución al tiempo que conserve una resistencia adecuada, el "núcleo" incluye, por ejemplo, preferiblemente un producto granulado esférico que comprende celulosa microcristalina y lactosa, más preferiblemente el material granulado esférico que comprende celulosa microcristalina y lactosa y que contiene 50% en peso o más de lactosa. Entre otros, se prefiere un núcleo que comprende de 40 a 50% en peso de celulosa microcristalina y de 50 a 60% en peso de lactosa.

El "núcleo" empleado en la presente invención es preferiblemente el producto granulado esférico que comprende celulosa microcristalina y lactosa, más preferiblemente el producto granulado esférico de aproximadamente 100 a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  y que comprende celulosa microcristalina (4,5 partes) y lactosa (5,5 partes).

El "núcleo" puede contener PPI. Incluso cuando el núcleo no contiene PPI, la capacidad de liberación de PPI puede ser controlada por una capa de recubrimiento que contiene PPI.

El "núcleo" es preferentemente una esfera tan uniforme como sea posible, a fin de reducir la irregularidad del recubrimiento, además de ser un núcleo pulverulento.

La relación de la "capa de recubrimiento" para el "núcleo" se puede seleccionar dentro del intervalo en el que es posible controlar la disolución de PPI y el tamaño de partícula de la composición, por ejemplo, generalmente de aproximadamente 50 a aproximadamente 400 partes en peso por 100 partes en peso del núcleo.

La "capa de recubrimiento" puede ser construida con varias capas. Al menos una capa de las varias capas debe contener PPI. La combinación de diversas capas tales como una capa de recubrimiento que no contiene el ingrediente activo, una capa de recubrimiento base, y una capa de recubrimiento entérico que constituyen la capa de recubrimiento se puede seleccionar adecuadamente.

Cuando se recubre el "núcleo", por ejemplo, PPI y el polímero soluble en agua se pueden utilizar como un líquido mixto. El líquido puede ser una solución o una dispersión, y se puede preparar mediante el uso de un disolvente orgánico tal como agua o etanol o una mezcla de los mismos.

La concentración del polímero soluble en agua en el líquido varía en función de la relación de PPI y los aditivos, y es generalmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10% en peso, con el fin de conservar la fuerza de unión de PPI al núcleo y mantener la viscosidad del líquido a fin de no reducir la manejabilidad.

Donde la capa de recubrimiento comprende múltiples capas, la concentración de PPI en cada capa se puede cambiar sucesivamente o poco a poco mediante la selección de la relación de contenido o la viscosidad del polímero soluble en agua o mediante recubrimiento sucesivo con líquido mezclado variando la proporción de PPI y de los otros aditivos. En el caso anterior, puede estar recubierto con un líquido mixto en el que la relación de contenido del polímero soluble en agua está fuera de la gama de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso, siempre y cuando la capa de recubrimiento en su conjunto contenga de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso del polímero soluble en agua. Además, en la formación de la capa inactiva según métodos conocidos, la capa



de recubrimiento puede comprender algunas capas de tal manera que la capa inactiva pueda bloquear cada capa que contiene PPI.

5 El producto recubierto antes mencionado se seca y se tamiza para dar una composición que tiene un tamaño de partícula uniforme. Puesto que la forma de la composición generalmente se corresponde con el núcleo, una composición relativamente esférica también puede ser obtenida. Como tamiz, se puede utilizar, por ejemplo, un tamiz N° 50 (300 µm) redondo, y la composición se obtiene haciendo pasar el producto a través del tamiz redondo N° 50.

10 Los "micro gránulos entéricos que contienen PPI" se pueden producir según un método de granulación similar al anterior, por ejemplo, un método que comprende recubrir la composición con una capa de recubrimiento entérico, con el fin de proteger PPI o para impartir disolución entérica. Si es necesario, la composición que contiene PPI recubierto con una capa de recubrimiento entérico puede estar recubierta adicionalmente por un alcohol de azúcar soluble en agua, preferiblemente manitol. En tal caso, se mejora la resistencia del comprimido recubierto en seco que comprende micro gránulos.

15 La "capa de recubrimiento entérico" es preferiblemente una capa que tiene de aproximadamente 20 a aproximadamente 70 µm, más preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 µm de espesor y se recubre la superficie entera con la composición que contiene PPI. Por consiguiente, cuanto menor sea el tamaño de partícula de la composición, mayor será el % en peso de la capa de recubrimiento entérico en el total de los micro gránulos. En los "micro gránulos entéricos que contienen PPI", la "capa de recubrimiento entérico" es generalmente de aproximadamente 30 a aproximadamente 70% en peso, preferiblemente de aproximadamente 50 a 20 aproximadamente 70% en peso, del micro gránulo como un todo.

25 La "capa de recubrimiento entérico" puede construirse de varias capas (por ejemplo, 2 o 3) capas. Por ejemplo, empleando un método que comprende recubrir una composición con una capa de recubrimiento entérico que tiene polietilenglicol, y luego con una capa de recubrimiento entérico que tiene citrato de trietilo. Por ejemplo, empleando un método que comprende recubrir una composición con una capa de recubrimiento entérico que tiene polietilenglicol, y luego con una capa de recubrimiento entérico que tiene citrato de trietilo, seguido de recubrimiento con una capa de recubrimiento entérico que tiene polietilenglicol.

(2) -3: "capa externa"

30 La "capa externa" en el comprimido recubierto en seco de la presente invención es una parte que constituye el exterior del núcleo interno, y contiene 1) "micro gránulos entéricos que contienen PPI" y 2) un aditivo. El aditivo es un componente de la capa externa y está contenido en una parte distinta de los "micro gránulos entéricos que contienen PPI".

35 El comprimido recubierto en seco de la presente invención también se obtiene mediante la mezcla de "micro gránulos entéricos que contienen PPI", "un comprimido con recubrimiento entérico que contiene ácido acetilsalicílico" y un aditivo por un método conocido per se y comprimiendo la mezcla. Para garantizar una resistencia suficiente del comprimido y mejorar la resistencia al ácido, preferiblemente, los "micro gránulos entéricos que contienen PPI" y un diluyente se mezclan y luego se granulan (cuando se desee, se pulveriza un aglutinante para la granulación) para dar un polvo granulado para la capa externa, que se mezcla a continuación con un componente de la mezcla de la capa externa, tal como otro diluyente y similares para dar una capa externa de polvo mezclado. Esta capa externa de polvo mezclado es comprimida junto con el "comprimido con recubrimiento entérico que contiene ácido 40 acetilsalicílico", mediante lo cual se obtiene el comprimido recubierto en seco de la presente invención.

El contenido de los "micro gránulos entéricos que contienen PPI" es generalmente de aproximadamente 30 a aproximadamente 70% en peso, preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 60% en peso, de la "capa externa".

45 Como el "aditivo" antes mencionado, uno o más, se utilizan preferiblemente de 1 - 5 tipos de diluyentes tales como el alcohol del azúcar soluble en agua, celulosa microcristalina, metasilicato de aluminio y magnesio y similares, disgregante y similares, y además, también se utilizan aglutinantes, correctores, edulcorantes artificiales, saborizantes, lubricantes, colorantes, estabilizadores y similares.

Los ejemplos del "diluyente" anteriormente mencionado incluyen los mencionados anteriormente y, por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, almidón de maíz, ácido silícico anhidro ligero y similares.

50 El mencionado "alcohol del azúcar soluble en agua" anteriormente significa alcohol del azúcar que requiere menos de 30 ml de agua para disolver 1 g del alcohol de azúcar en agua por agitación vigorosa durante 30 segundos a 20° C en intervalos de 5 minutos durante aproximadamente 30 minutos.

55 Los ejemplos del "alcohol de azúcar soluble en agua" incluyen sorbitol, manitol, maltitol, sacáridos de almidón reducidos, xilitol, paratinosa reducida, eritritol y similares. Dos o más tipos (preferiblemente 2 - 3 tipos) de los mismos pueden mezclarse en una proporción adecuada y utilizarse.

5 El "alcohol del azúcar soluble en agua" es preferiblemente manitol, xilitol, eritritol, más preferiblemente manitol, eritritol, y particularmente preferiblemente manitol (en particular, D-manitol). Como eritritol, se usa uno generalmente producido a partir de glucosa, como material de partida, por fermentación por la levadura y similares, que tiene un tamaño de partícula de malla 50 o inferior. El eritritol puede ser un producto disponible en el mercado (Nikken Chemicals Co., Ltd., etc.).

10 La "celulosa microcristalina" antes mencionada puede ser cualquiera con tal que se obtenga por despolimerización parcial de  $\alpha$ -celulosa, seguido de purificación. También se incluye las llamadas celulosas microcristalinas. Los ejemplos específicos de celulosa microcristalina incluyen CEOLUS KG802, CEOLUS KG1000, Avicel PH101, Avicel PH102, Avicel PH301, Avicel PH302, Avicel RC-591 (celulosa microcristalina-carmelosa de sodio) (todos fabricados por Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.) y similares. Se prefiere CEOLUS KG1000. Tal celulosa microcristalina puede ser utilizada sola o dos o más tipos (preferiblemente 2 - 3 tipos) de las mismas también pueden ser utilizadas en combinación.

15 Los ejemplos específicos del mencionado "metasilicato de aluminio y magnesio" incluyen Neusilin FH1, Neusilin FL1, Neusilin NFL2N, Neusilin UFL2 (todos fabricados por Fuji Chemical Industry Co., Ltd.) y similares. Se prefiere Neusilin UFL2. Tal metasilicato de aluminio y magnesio puede usarse solo o dos o más tipos (preferiblemente 2 - 3 tipos) de los mismos también pueden ser utilizados en combinación.

En la presente invención, para mejorar la resistencia del comprimido recubierto en seco, se añade preferiblemente al menos un tipo seleccionado de celulosa microcristalina y metasilicato de aluminio y magnesio a la "capa externa".

20 El contenido del anteriormente mencionado "alcohol de azúcar soluble en agua" en la "capa externa" es generalmente de aproximadamente 10 – aproximadamente 60% en peso.

El contenido de la "celulosa microcristalina" mencionada anteriormente en la "capa externa" es generalmente de aproximadamente 5 a aproximadamente 40% en peso.

El contenido del "metasilicato de aluminio y magnesio" mencionado anteriormente en la "capa externa" es generalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10% en peso.

25 El contenido del "diluyente" mencionado anteriormente en la "capa externa" es generalmente de aproximadamente 15 a aproximadamente 80% en peso.

30 Como el "disgregante" antes mencionado, se pueden utilizar aquellos usados convencionalmente en el campo farmacéutico. Por ejemplo, se pueden mencionar (1) crospovidona (por ejemplo, Kollidon CL-F (fabricado por BASF)), (2) un desintegrante conocido como superdesintegrante, tal como croscarmelosa sódica (FMC-Asahi Kasei), carmelosa cálcica (GOTOKU CHEMICAL CO., LTD.) y similares, (3) almidón de carboximetil de sodio (por ejemplo, fabricado por Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.), (4) hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (por ejemplo, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), (5) almidón de maíz y similares.

35 La "crospovidona" puede ser cualquiera de polivinilpirrolidona (PVPP), a los que se hace referencia como homopolímero de 1-vinil-2-pirrolidinona, una sustancia de polímero reticulado que tiene el nombre químico de homopolímero de 1-etenil-2-pirrolidinona. Ejemplos específicos incluyen Kollidon CL (fabricado por BASF), Kollidon CL-F (fabricado por BASF), Polyplasdone XL (fabricado por ISP), Polyplasdone XL-10 (fabricado por ISP), Polyplasdone INF-10 (fabricado por ISP) y similares. El contenido del mencionado "disgregante" en la "capa externa" es generalmente de aproximadamente 1 – aproximadamente 15% en peso.

40 Los ejemplos del "aglutinante" anteriormente mencionado incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona, goma arábiga en polvo, gelatina, pululano, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y similares. El contenido del "aglutinante" mencionado anteriormente en la "capa externa" es generalmente de aproximadamente 1 - aproximadamente 15% en peso. Ejemplos del "corrector" mencionado incluyen el ácido cítrico (anhídrido cítrico), ácido tartárico, ácido málico y similares.

45 Ejemplos del mencionado "edulcorante artificial" incluyen sacarina sódica, glicirretinato dipotásico, aspartamo, estevia, taumatina y similares.

El "saborizante" antes mencionado puede ser cualquiera de una sustancia sintética y una sustancia de origen natural y, por ejemplo, se pueden mencionar limón, lima, naranja, mentol, fresa y similares.

50 Los ejemplos de "lubricante" anteriormente mencionado incluyen estearato de magnesio, éster de sacarosa de ácido graso, éster de ácido graso de glicerol, polietilenglicol, talco, ácido esteárico, aceite hidrogenado y similares. El contenido del "lubricante" mencionado en la "capa externa" es generalmente de aproximadamente 0,1 – aproximadamente 3% en peso.

Los ejemplos del "colorante" mencionado anteriormente incluyen colorantes alimentarios tales como color para alimentación amarillo No. 5, como color para alimentación rojo .No. 2, como color para alimentación azul .Nº 2 y similares; colores para alimentos de tintes lagos, óxido de hierro amarillo, óxido férrico rojo y similares.

Como el "estabilizador" antes mencionado, se pueden mencionar las sales inorgánicas básicas antes mencionadas y similares.

Una forma de realización preferible de la "capa externa" en la presente invención es una capa que contiene 1) gránulos obtenidos mediante la mezcla de "micro gránulos entéricos que contienen PPI" y un diluyente (por ejemplo, un alcohol de azúcar soluble en agua tal como sorbitol, manitol, maltitol, sacáridos de almidón reducido, xilitol, paratinosa reducida, eritritol y similares; celulosa microcristalina y similares, particularmente D-manitol y celulosa microcristalina) y granular la mezcla utilizando, cuando se desee, un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona, polvo de goma arábica, gelatina, pululano, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución etc., particularmente hidroxipropilcelulosa) y similares (en este documento a veces referido como "polvo granulado de la capa externa"), y 2) añadir opcionalmente diversos aditivos tales como un diluyente (por ejemplo, al menos 1 especie seleccionada de celulosa microcristalina y metasilicato de aluminio y magnesio), disgregante (por ejemplo, crosprovidona), lubricante y similares (en este documento a veces referido como "componente de la mezcla de la capa externa").

Cuando sea necesario, el componente de la mezcla de la capa externa antes mencionado puede contener además un aditivo tal como el alcohol de azúcar mencionado soluble en agua, un aglutinante, corrector, edulcorante artificial, saborizante, lubricante, colorante, estabilizador anteriormente mencionado y similares, según corresponda.

El contenido del alcohol de azúcar soluble en agua en el anteriormente mencionado "polvo granulado de la capa externa" es generalmente de aproximadamente 10 - aproximadamente 95 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 50 - aproximadamente 95 partes en peso, por 100 partes en peso del componente distinto de los "micro gránulos entéricos que contienen PPI" en la capa externa.

El contenido de celulosa microcristalina en el mencionado "polvo granulado de la capa externa" es generalmente de aproximadamente 1 - aproximadamente 50 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 5 - aproximadamente 25 partes en peso, por 100 partes en peso del componente distinto de los "micro gránulos entéricos que contienen PPI" en la capa externa.

El contenido del aglutinante utilizado según sea necesario para la granulación del "polvo granulado de la capa externa" antes mencionado es generalmente de aproximadamente 0,1 - aproximadamente 20 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 1 - aproximadamente 15 partes en peso, por 100 partes en peso del componente distinto de los "micro gránulos entéricos que contienen PPI" en la capa externa.

La "capa externa que contiene micro gránulos entéricos que contienen PPI" se forma preferentemente para rodear el núcleo interno mediante la mezcla del polvo granulado de la capa externa antes mencionado y un componente de mezcla de la capa externa, y comprimiendo la mezcla junto con el núcleo interno.

El contenido del diluyente tal como celulosa microcristalina, metasilicato de aluminio y magnesio y similares en el componente de mezcla de la capa externa es generalmente de aproximadamente 30 - aproximadamente 80 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 50 - aproximadamente 75 partes en peso, por 100 partes en peso del componente de mezcla de la capa externa.

El contenido de metasilicato de aluminio y magnesio en el componente de mezcla de la capa externa es generalmente de aproximadamente 5 - aproximadamente 40 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 10 - aproximadamente 30 partes en peso, por 100 partes en peso del componente de mezcla de la capa externa

El contenido del disgregante tal como crosprovidona y similares en el componente de mezcla de la capa externa es generalmente de aproximadamente 1 - aproximadamente 35 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 5 - aproximadamente 35 partes en peso, por 100 partes en peso del componente de mezcla de la capa externa.

El contenido del lubricante tal como estearato de magnesio y similares en el componente de mezcla de la capa externa es generalmente de aproximadamente 0,01 - aproximadamente 20 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 1 - aproximadamente 10 partes en peso, por 100 partes en peso del componente de mezcla de la capa externa.

La "mezcla" en la etapa de producción de la "capa externa que contiene micro gránulos entéricos que contienen PPI" se lleva a cabo por un método de mezcla general. La "mezcla" se lleva a cabo utilizando un aparato, por ejemplo, el granulador vertical VG10 (fabricado por POWREX CORPORATION), el granulador de lecho fluido LAB-1, FD-3S, FD-WSG-60 (todos fabricados por POWREX CORPORATION), FLO-5M (fabricado por Freund), mezclador de tipo V, mezcladora de tambor y similares.

Para la producción del polvo granulado de la capa externa, se usa un método de granulación tal como un método de granulación por volteo (por ejemplo, método de granulación por volteo de centrifugación), método de granulación en lecho fluido, método de granulación por agitación y similares. Particularmente preferido es un método de granulación en lecho fluido

## (3) comprimido recubierto en seco

El peso del comprimido recubierto en seco de la presente invención es aproximadamente de 350 mg - aproximadamente 550 mg. La relación en peso del "comprimido con recubrimiento entérico que contiene ácido acetilsalicílico" (núcleo interno) y la "capa externa que contiene micro gránulos entéricos que contienen PPI" es deseablemente de aproximadamente 1:2 - aproximadamente 1:6, preferiblemente de aproximadamente 1:2 - aproximadamente 1:4, para mantener la resistencia física del comprimido.

El "comprimido recubierto en seco" de la presente invención se produce mediante un método usado convencionalmente en el campo farmacéutico.

Como se mencionó anteriormente, el comprimido recubierto en seco de la presente invención se obtiene mediante la mezcla de "micro gránulos entéricos que contiene PPI" y "un aditivo opcionalmente añadido" por un método conocido per se, y comprimiendo la mezcla junto con "un comprimido con recubrimiento entérico que contiene el ácido acetilsalicílico". Particularmente, es preferible granular una mezcla de "micro gránulos entéricos que contienen PPI" y un diluyente para dar una capa externa de polvo granulado, mezclar el polvo resultante con otro componente de la mezcla de la capa externa tal como el diluyente y similares para dar una capa externa de polvo mezclado, y comprimir la capa externa de polvo mezclado junto con "un comprimido con recubrimiento entérico que contiene el ácido acetilsalicílico".

La "formación de comprimidos" del comprimido recubierto en seco se lleva a cabo por punzonado a una presión de 1 - 40 kN/cm<sup>2</sup>, de 5 - 30 kN cm<sup>2</sup>, preferiblemente 10 - 30 kN cm<sup>2</sup>, por una formación de comprimidos de punzón único usando Autograph (fabricada por Shimadzu Corporation) o una máquina de formación de comprimidos rotatoria de recubrimiento en seco (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd. o HATA IRON WORKS CO., LTD.) y similares. Cuando se utiliza una máquina de formación de comprimidos rotatoria, la formación de comprimidos se realiza en rotación general, por ejemplo, 3 - 40 min<sup>-1</sup>, preferiblemente 3 - 30 min<sup>-1</sup>, más preferiblemente 8 - 25 min<sup>-1</sup>.

El tamaño del comprimido de la preparación es de manera deseable de un diámetro de 5,0 - 8,0 mm para el núcleo comprimido interno (comprimido simple), y un diámetro de 8,0 - 11,0 mm para el comprimido recubierto en seco. La diferencia en el diámetro entre el comprimido del núcleo interno (comprimido simple) y el comprimido recubierto en seco es deseablemente no menos de 2,0 mm para asegurar la resistencia del comprimido recubierto en seco. Aquí, el "tamaño del comprimido" significa un diámetro de un comprimido redondo o el diámetro más corto de un comprimido en forma de elipse. El diámetro del núcleo interno del comprimido (comprimido simple) es el diámetro del comprimido simple sin recubrimiento con el "componente de recubrimiento entérico", o sea, el diámetro antes de recubrir con el "componente de recubrimiento entérico".

Es importante para el mantenimiento de la resistencia física el garantizar un cierto nivel de diferencia en el tamaño del núcleo interno del comprimido (comprimido simple) y la capa externa del comprimido recubierto en seco de la presente invención.

Después de la formación de los comprimidos, se puede aplicar cuando sea necesario "el secado". El secado se puede realizar por cualquier método usado generalmente para secar preparaciones, tales como secado al vacío, secado en lecho fluido y similares.

La etapa de formación de comprimidos de los comprimidos recubiertos en seco de la presente invención puede realizarse a temperatura ambiente o a una temperatura superior a la temperatura ambiente.

La "temperatura ambiente" se refiere a la temperatura de la habitación donde se lleva a cabo la formación de comprimidos para la producción general de los comprimidos, que es generalmente de aproximadamente 20° C - aproximadamente 23° C. Es decir, la "temperatura por encima de la temperatura ambiente" se refiere a una temperatura superior a esta temperatura, donde el límite inferior es preferiblemente de aproximadamente 25° C. Mientras que la temperatura varía dependiendo del polvo del material de partida, gránulos y similares que se van a utilizar, en general es preferiblemente de aproximadamente 25° C - aproximadamente 50° C. La temperatura se puede cambiar según la calidad del comprimido deseado.

El comprimido recubierto en seco de la presente invención puede ser un comprimido simple o un agente recubierto con película, con la preferencia dada a un comprimido simple. En la presente memoria, el "comprimido simple" significa un comprimido libre de un tratamiento de recubrimiento tal como recubrimiento de película y similares en la superficie del comprimido recubierto en seco obtenido en la etapa de formación de comprimidos.

Además, el comprimido recubierto en seco de la presente invención tiene una dureza apropiada que previene el daño en una etapa de preparación o en un proceso de distribución. La resistencia del comprimido (valor medido por un medidor de dureza de comprimidos) es generalmente de aproximadamente 40 a aproximadamente 200 N, más preferiblemente de aproximadamente 60 a aproximadamente 150 N.

El comprimido recubierto en seco de la presente invención tiene una friabilidad de generalmente no más de 1%, preferiblemente no más de 0,5%.

El comprimido recubierto en seco de la presente invención puede mostrar una tasa de resistencia tanto al ácido acetilsalicílico como al inhibidor de la bomba de protones de no más del 10%, preferiblemente no más del 8%, más preferiblemente no más del 5%.

5 Dado que el comprimido recubierto en seco de la presente invención contiene PPI, tiene una actividad superior antiulcerosa, acción inhibitoria de la secreción del ácido gástrico, acción protectora de la mucosa, actividad anti-*Helicobacter pylori* y similares.

10 Por otro lado, puesto que el comprimido recubierto en seco de la presente invención contiene ácido acetilsalicílico, es útil como agente profiláctico y/o terapéutico para enfermedades cerebrovasculares o circulatorias, por ejemplo, como un inhibidor de trombos y/o de la embolización para la angina de pecho (angina de pecho crónica estable, angina de pecho inestable), infarto de miocardio; agente profiláctico y/o terapéutico para el trastorno cerebrovascular isquémico (ataque isquémico transitorio (TIA), infarto cerebral); inhibidor de trombos y/o embolización utilizado después de una cirugía de bypass de la arteria coronaria (CABG) o angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP); o agente profiláctico y/o terapéutico para la enfermedad de Kawasaki (incluidas las secuelas cardiovasculares debidas a la enfermedad de Kawasaki). Por lo tanto, el comprimido recubierto en seco de la presente invención se puede administrar para el tratamiento o la supresión de la aparición de la úlcera gástrica o úlcera del duodeno mientras se continúa la administración del ácido acetilsalicílico. Cuando se desea la profilaxis y/o tratamiento de tales enfermedades, se administra de aproximadamente 10 mg – aproximadamente 40 mg de PPI por día, y una dosis baja de aproximadamente 70 mg – aproximadamente 120 mg de ácido acetilsalicílico por día.

20 Además, el ácido acetilsalicílico también se puede utilizar como un tipo de fármaco antiinflamatorio no esteroideo para el tratamiento, principalmente, del dolor, la fiebre y la inflamación, y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos pueden causar úlcera gástrica o úlcera del duodeno. Particularmente, en el tratamiento de la artritis reumatoide, la osteoartritis y similares, la interrupción de la administración del fármaco anti-inflamatorio no esteroideo puede ser difícil, ya que se degrada notablemente la calidad de vida. En tales casos, se puede administrar el comprimido recubierto en seco de la presente invención para el tratamiento o la supresión de la aparición de la úlcera gástrica o úlcera del duodeno mientras se continúa la administración del fármaco anti-inflamatorio no esteroideo.

25 Cuando se desea tal tratamiento, se administra al día de aproximadamente 10 mg – aproximadamente 40 mg de PPI, y de aproximadamente 240 mg - aproximadamente 400 mg del ácido acetilsalicílico.

30 Por lo tanto, tal comprimido recubierto en seco de la presente invención es útil como una combinación de fármacos de baja toxicidad y segura de PPI y ácido acetilsalicílico.

El comprimido recubierto en seco de la presente invención se puede administrar oralmente a un mamífero (por ejemplo, un ser humano, mono, oveja, caballo, perro, gato, conejo, rata, ratón y similares) para la supresión de trombos y/o embolización en enfermedades cerebrovasculares o enfermedades circulatorias, el tratamiento o la profilaxis de la úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroideo; y similares.

35 Además de los objetos mencionados anteriormente, para la erradicación o ayuda de la erradicación del *Helicobacter pylori*, el comprimido recubierto en seco de la presente invención puede ser utilizado en combinación con un antibiótico de penicilina (por ejemplo, amoxicilina y similares) y un antibiótico de eritromicina (por ejemplo, claritromicina y similares).

40 La dosis diaria del comprimido recubierto en seco de la presente invención varía dependiendo de la severidad de los síntomas, la edad, el sexo y el peso corporal del sujeto de administración, el tiempo e intervalo de administración, el tipo de ingrediente activo y similares, y no está particularmente limitada. El comprimido recubierto en seco de la presente invención se puede administrar una vez al día o en 2 o 3 porciones al día.

45 Además, la presente invención también se refiere a un método de producción de un comprimido recubierto en seco, que comprende la mezcla de micro gránulos entéricos que contienen PPI con un diluyente, granulación de la mezcla y compresión de los gránulos obtenidos junto con un comprimido con recubrimiento entérico que contiene el ácido acetilsalicílico y opcionalmente un aditivo añadido.

50 Los "micro gránulos entéricos que contienen PPI", "diluyente", "comprimido con recubrimiento entérico que contiene el ácido acetilsalicílico", "aditivo añadido opcionalmente", mezcla, granulación, método de formación de comprimidos y similares son los mismos que los explicados anteriormente en relación con el comprimido recubierto en seco antes mencionado de la presente invención.

Un comprimido recubierto en seco producido por el método de producción de la presente invención es superior en resistencia del comprimido, y propiedades de disolución, de estabilidad de conservación y resistencia ácida de los ingredientes activos (ácido acetilsalicílico y PPI).

55 Ya que el comprimido recubierto en seco tiene una doble estructura de un núcleo interior y una capa externa, por lo general tiene el problema de una fuerza de unión débil entre el núcleo interno y la capa externa. Además, un comprimido recubierto en seco que contiene "micro gránulos entéricos que contienen PPI", que son micro gránulos

funcionales que tienen un tamaño medio de partícula grande, en una capa externa tiene el problema de una fuerza de unión débil entre el núcleo interno y la capa externa. Un comprimido recubierto seco producido por el método de producción de la presente invención ha resuelto tal problema y tiene una resistencia del comprimido superior.

5 En general, un comprimido recubierto en seco se puede obtener mediante moldeo por compresión de una capa externa de polvo mezclado y un núcleo interno de comprimido. Dado que se aplica una gran presión en el moldeo por compresión, la capa de recubrimiento entérico del núcleo interno del comprimido y la capa de recubrimiento entérico de los "micro gránulos entéricos que contienen PPI" contenidos en la capa externa de polvo mezclado se rompen fácilmente. Por lo tanto, una tasa de resistencia a los ácidos suficiente mientras se mantiene una resistencia suficiente del comprimido no se puede asegurar con facilidad. Un comprimido recubierto en seco producido por el  
10 método de producción de la presente invención resuelve este problema y al mismo tiempo mantiene una resistencia suficiente del comprimido y una resistencia superior a los ácidos.

Un comprimido recubierto en seco producido por el método de producción de la presente invención tiene una dureza apropiada que previene el daño en una etapa de preparación o en un proceso de distribución. La resistencia del comprimido (valor medido por un medidor de dureza de comprimidos) es generalmente de aproximadamente 40 –  
15 aproximadamente 200 N, más preferiblemente de aproximadamente 60 – aproximadamente 150 N.

El comprimido recubierto en seco de la presente invención tiene una friabilidad de generalmente no más del 1%, preferiblemente no más del 0,5%.

El comprimido recubierto en seco de la presente invención puede mostrar una tasa de resistencia a los ácidos tanto del ácido acetilsalicílico como del inhibidor de la bomba de protones de no más del 10%, preferiblemente no más del  
20 8%, más preferiblemente no más del 5%.

### Ejemplos

La presente invención se explica con más detalle a continuación haciendo referencia al ejemplo de referencia, a los ejemplos, ejemplos comparativos y la evaluación (ejemplos experimentales), que no se deben interpretar como limitativos.

25 La tasa de resistencia a los ácidos en la presente memoria se obtiene mediante un ensayo de disolución según la Farmacopea Japonesa utilizando el método de ensayo de disolución 2 usando HCl 0,1 N 500 ml (75 rpm) durante 1 hora, después de lo cual se recogió la solución del ensayo, se filtró a través de un filtro de membrana de 0,45 µm, se midió la absorbancia y se calculó la proporción de disolución del fármaco en HCl 0,1 N.

El valor de la dureza se midió mediante un medidor de dureza del comprimido.

30 La friabilidad significa un valor medido por la Farmacopea Japonesa, "método de ensayo de friabilidad del comprimido".

Las composiciones de los comprimidos recubiertos en seco mostrados en los Ejemplos 1, 2 y 6 - 14 mencionadas a continuación se muestran en la Tabla 1. Las composiciones de los comprimidos recubiertos en seco mostrados en los ejemplos 3 - 5 mencionados a continuación se muestran en la tabla 2.

35

ES 2 561 098 T3

Tabla 1

	Ejemplo 1	Ejemplo 2 y 6-14
Nombre del componente	Cantidad de formulación (mg por comprimido)	Cantidad de formulación (mg por comprimido)
Ácido acetilsalicílico (Rhodine 3118)	100,0	100,0
Almidón de maíz)	11,0	11,0
Celulosa microcristalina (KG-1000)	6,5	
Celulosa microcristalina (PH-101)		6,5
Carmelosa	6,5	6,5
Copolímero LD de ácido metacrílico (contenido sólido) (Eudragit L30D-55)	9,11	9,11
Copolímero de acrilato de etilo- metacrilato de metilo (contenido sólido) (Eudragit NE30D)	1,01	1,01
Polisorbato 80	0,24	0,24
Monoestearato de glicerol	0,61	0,61
Anhídrido cítrico	0,01	0,01
Citrato de trietilo	2,02	2,02
Subtotal del comprimido de núcleo interno (mg)	137,0	137,0
Micro gránulos entéricos de lansoprazol	135	135
D-manitol	86,0	86,0
Celulosa microcristalina (KG-1000)	9,5	9,5
Hidroxipropilcelulosa	9,3	9,3
Crospovidona	15	15
Celulosa microcristalina (KG-1000)	31,4	31,4
Metasilicato de aluminio y magnesio (Neusilin UFL2)	9,0	9,0
Estearato magnésico	4,8	4,8
Subtotal del componente de la capa externa (mg)	300,0	300,0
Total del comprimido recubierto en seco (mg)	437,0	437,0

Tabla 2

	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Nombre del componente	Cantidad de formulación (mg por comprimido)	Cantidad de formulación (mg por comprimido)	Cantidad de formulación (mg por comprimido)
Ácido acetilsalicílico (Rhodine 3118)	100,0	100,0	100,0
Almidón de maíz)	11,0	11,0	11,0
Celulosa microcristalina (PH 101)	6,5	6,5	6,5
Carmelosa	6,5	6,5	6,5
Copolímero LD de ácido metacrílico (contenido de sólido) (Eudragit L30D-55)	18,22	7,01	8,10
Copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo (contenido sólido) (Eudragit NE30D)	2,02	0,78	2,02
Polisorbato 80	0,48	0,18	0,24
Monoestearato de glicerol	1,22	0,47	0,61
Anhídrido cítrico	0,02	0,008	0,02
Citrato de trietilo	4,04	1,55	2,02
Subtotal del comprimido de núcleo interno (mg)	150	134,0	137,0
Micro gránulos entéricos de lansoprazol	135	135	135
D-manitol	86,0	86,0	86,0
Celulosa microcristalina (KG-1000)	9,5	9,5	9,5
Hidroxipropilcelulosa	9,3	9,3	9,3
Crospovidona	15	15	15
Celulosa microcristalina (KG-1000)	31,4	31,4	31,4
Metasilicato de aluminio y magnesio (Neusilin UFL2)	9,0	9,0	9,0
Estearato magnésico	4,8	4,8	4,8
Subtotal de los componentes de la capa externa (mg)	300,0	300,0	300,0
Total del comprimido recubierto en seco (mg)	450,0	434,0	437,0



Ejemplo de referencia 1

Producción de micro gránulos entéricos de lansoprazol

micro gránulos que contienen lansoprazol

5 Se cargo Nonpareil 105 (nombre comercial 41,6 kg) en un granulador de recubrimiento de lecho fluido de volteo (POWREX CORPORATION, MP-400), y una solución de recubrimiento que contenía lansoprazol-preparada de antemano, que tenía la composición a continuación, se pulverizó para el recubrimiento. Además, una solución de recubrimiento de la capa intermedia preparada de antemano, que tenía la composición a continuación, se pulverizó para el recubrimiento. Después de la terminación del recubrimiento, los gránulos se secaron para dar micro gránulos que contenían lansoprazol (132 kg),

10 [solución de recubrimiento que contiene lansoprazol]

lansoprazol	39,60 kg
carbonato de magnesio	13,20 kg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	6,60 kg
hidroxipropilcelulosa	13,20 kg
(agua purificada)	(185 l)

[solución de recubrimiento de la capa intermedia]

hidroxipropilmetilcelulosa	9,24 kg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	6,60 kg
talco estéril	3,96 kg
óxido de titanio	3,96 kg
manitol	9,24 kg
(agua purificada)	(99,0 l)

micro gránulos entéricos de lansoprazol

15 Se cargaron micro gránulos que contenían lansoprazol (44,0 kg), en un granulador de recubrimiento de lecho fluido de volteo (fabricado por POWREX CORPORATION, MP-400), y se pulverizaron para el recubrimiento la solución de recubrimiento entérico 1 preparada de antemano que tenía la siguiente composición, la solución de recubrimiento entérico 2 preparada de antemano, que tenía la siguiente composición, y una solución de súper recubrimiento. Después de la terminación del recubrimiento, se llevó a cabo el secado para dar microgramos entéricos de lansoprazol (alrededor de 110 kg).

[solución de monoestearato de glicerol]

monoestearato de glicerol	3,150 kg
polisorbato 80	0,945 kg
óxido férrico amarillo	0,0315 kg
óxido férrico rojo	0,0315 kg
(agua purificada)	(63 l)

20 [solución de recubrimiento entérico 1]

Eudragit L30D-55	9, 615 kg cantidad sólida (32,05 kg) (cantidad líquida)
Eudragit NE30D	1,071 kg cantidad sólida (3,570 kg) (cantidad líquida)
polietilenglicol 6000	1,071 kg

## ES 2 561 098 T3

anhídrido cítrico	0,0126 kg
(agua purificada)	(31,8 l)
solución de monoestearato de glicerol	13,4 kg (cantidad líquida)
[solución de recubrimiento entérico 2]	
Eudragit L30D-55	35,28 kg cantidad sólida (117,6 kg) (cantidad líquida)
Eudragit NE30D	3,918 kg cantidad sólida (13,06 kg) (cantidad líquida)
citrato de trietilo	7,854 kg
anhídrido cítrico	0,021 kg
(agua purificada)	(9,33 l)
solución de monoestearato de glicerol	53,7 kg (cantidad líquida)
[solución de súper recubrimiento]	
manitol	4,200 kg
(agua purificada)	(25, 2 l)

### Ejemplo 1

5      Ácido acetilsalicílico (producto de granulación: fabricado por Rhodia, Rhodine 3118, 57.000 g), almidón de maíz (6.270 g), celulosa microcristalina (CEOLUS KG-1000 (nombre comercial; fabricado por Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.), 3.705 g) y carmelosa (3.705 g) se midieron y se mezclaron en un mezclador de tambor. Esto se comprimió utilizando una máquina rotatoria de formación de comprimidos (fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) y un punzón de  $\varnothing 7,0$  mm R redondo para dar un comprimido simple (peso del comprimido 124 mg) del núcleo interno. Una solución de polisorbato 80 (960 g) al 20% se disolvió en agua (21.940 g), se calentó a 70° C, y se dispersó allí

10      monoestearato de glicerol (488 g) en una máquina de dispersión para dar una dispersión de monoestearato de glicerol. A esto se añadieron copolímero LD de ácido metacrílico (Eudragit L30D-55 (nombre comercial, fabricado por Evonik Industries), 24.290 g (cantidad sólida 7.287 g)), copolímero de etilacrilato-metil metacrilato (Eudragit NE30D (nombre comercial, fabricado por Evonik Industries), 2.696 g (cantidad sólida 808,8 g), anhídrido cítrico (8 g) y citrato de trietilo (1.616 g) y se mezclaron para dar una solución de recubrimiento entérico. Usando un recubridor de dria (Driacoater) (fabricado por POWREX CORPORATION), los comprimidos simples antes mencionados (60.760 g) se recubrieron con la solución de recubrimiento entérico tal que el componente sólido del recubrimiento entérico fue de 13 mg por comprimido para dar un comprimido de núcleo interno (peso del comprimido 137 mg).

20      Se midieron micro gránulos entéricos de lansoprazol (37.800 g), D-manitol (24.080 g) y celulosa microcristalina (2.660 g), y la mezcla se granuló en un granulador de lecho fluido (POWREX CORPORATION, FD-WSG-60) mientras que se pulverizó con una solución al 6% de hidroxipropilcelulosa (43.400 g) para dar un polvo granulado. Crospovidona (3.750 g), celulosa microcristalina (CEOLUS KG-1000 (nombre comercial; fabricado por Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.), 7.850 g), metasilicato de aluminio y magnesio (Neusilin UFL2 (nombre comercial, fabricado por Fuji Chemical Industry Co., Ltd.), 2.250 g), estearato de magnesio (1.200 g) y el polvo granulado mencionado anteriormente (59.950 g) se mezclaron en un mezclador de tambor para dar una capa externa de polvo

25      mezclado.

30      El comprimido de núcleo interno (32.880 g) y la capa externa de polvo mezclado (72.000 g) se sometieron a formación de comprimidos de recubrimiento en seco (rotación 15 rpm, presión de formación de comprimidos 21 kN) usando un punzón R con un diámetro de 10 mm en una máquina de formación de comprimidos de recubrimiento en seco rotatoria (fabricada por Hata Iron Works CO., LTD.) para dar un comprimido recubierto en seco con un peso de comprimido de 437 mg/comprimido (constitución del peso; comprimido de núcleo interno 137 mg, capa externa 300 mg).

### Ejemplo 2

35      Ácido acetilsalicílico (producto de granulación: fabricado por Rhodia, Rhodine 3118, 57.000 g), almidón de maíz (6.270 g), celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101 (nombre comercial; fabricado por Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.), 3.705 g) y carmelosa 3.705 g se midieron y se mezclaron en un mezclador de tambor. Esta mezcla se comprimió utilizando una máquina rotatoria de formación de comprimidos (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.)

con un punzón de  $\phi 7,0$  mm R redondo para dar un comprimido simple (peso del comprimido 124 mg) del núcleo interno. Se disolvió polisorbato 80 (960 g) en solución acuosa al 20%, en agua (21.940 g), se calentó a 70° C, y se dispersó allí monoestearato de glicerol (488 g) en una máquina de dispersión para dar una dispersión de monoestearato de glicerol. A esto se añadieron copolímero LD de ácido metacrílico (Eudragit L30D-55 (nombre comercial, fabricado por Evonik Industries), 24.290 g (cantidad sólida 7.287 g)), copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo (Eudragit NE30D (nombre comercial, fabricado por Evonik Industries), 2.696 g (cantidad sólida 808,8 g), anhídrido cítrico (8 g) y citrato de trietilo (1.616 g) y se mezclaron para dar una solución de recubrimiento entérico. Usando un recubridor de dria (Driacoater) (fabricado por POWREX CORPORATION), los comprimidos simples antes mencionados (60.760 g) se revistieron con la solución de recubrimiento entérico tal que el componente sólido del recubrimiento entérico fue de 13 mg por comprimido para dar un comprimido de núcleo interno (peso del comprimido 137 mg).

Se midieron micro gránulos entéricos de lansoprazol (37.800 g), D-manitol (24.080 g) y celulosa microcristalina (2.660 g), y la mezcla se granuló en un granulador de lecho fluido (POWREX CORPORATION, FD-WSG-60) mientras se pulverizó con solución de hidroxipropilcelulosa al 6% (43.400 g) para dar un polvo granulado. Crospovidona (3.750 g), celulosa microcristalina (CEOLUS KG-1000 (nombre comercial; fabricado por Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.), 7.850 g), metasilicato de aluminio y magnesio (Neusilin UFL2 (nombre comercial; fabricado por Fuji Chemical Industry Co., Ltd.), 2.250 g), estearato de magnesio (1.200 g) y el polvo granulado mencionado anteriormente (59.950 g) se mezclaron en un mezclador de tambor para dar la capa externa de polvo mezclado.

El comprimido de núcleo interno (32.880 g) y la capa externa de polvo mezclado (72.000 g) se sometieron a formación de comprimidos de recubrimiento en seco (rotación 15 rpm, presión de formación de comprimidos 21 kN) usando un punzón R con un diámetro de 10 mm en una máquina de formación de comprimidos de recubrimiento en seco rotatoria (fabricada por Hata Iron Works CO., LTD.) para dar un comprimido recubierto en seco con el peso de comprimido de 437 mg/comprimido (constitución de peso; comprimido de núcleo interno 137 mg, capa externa 300 mg).

#### Ejemplo 3

Se midieron ácido acetilsalicílico (producto de granulación: fabricado por Rhodia, Rhodine 3118, 57.000 g), almidón de maíz (6.270 g), celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101 (nombre comercial; fabricado por Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.), 3.705 g) y carmelosa 3.705 g y se mezclaron en un mezclador de tambor. Se comprimió utilizando una máquina rotatoria de formación de comprimidos (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) con un punzón redondo de  $\phi 7,0$  mm R para dar un comprimido simple (peso del comprimido 124 mg) de núcleo interno. Se disolvió Polisorbato 80 (4,8 g) en agua (567,6 g), se calentó a 70° C, y se dispersó monoestearato de glicerol (12,2 g) en una máquina de dispersión para dar una dispersión de monoestearato de glicerol. A esto se añadieron copolímero LD de ácido metacrílico (Eudragit L30D-55 (nombre comercial, fabricado por Evonik Industries), 607,4 g (cantidad sólida 182,2 g)), copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo (Eudragit NE30D (nombre comercial, fabricado por Evonik Industries), 67,4 g (cantidad sólida 20,2 g), anhídrido cítrico (0,2 g) y citrato de trietilo (40,4 g) y se mezcló para dar una solución de recubrimiento entérico. Utilizando un recubridor de Dria (fabricado por POWREX CORPORATION), el comprimido simple mencionado anteriormente (248 g) se recubrió con la solución de recubrimiento entérico de tal manera que el componente sólido del recubrimiento entérico fue de 26 mg por comprimido para dar un comprimido de núcleo interno (peso del comprimido 150 mg).

El comprimido de núcleo interno obtenido y la capa externa de polvo mezclado obtenida en el Ejemplo 2 fueron sometidos a la formación de comprimidos de recubrimiento en seco (rotación 10 rpm, presión de formación de comprimidos 15 kN) usando un punzón R que tenía un diámetro de 10 mm en una máquina de formación de comprimidos de recubrimiento en seco giratoria (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar un comprimido de recubrimiento en seco con el peso de comprimido de 450 mg/comprimido (constitución del peso; comprimido de núcleo interno 150 mg, capa externa 300 mg).

#### Ejemplo 4

Utilizando un recubridor de dria (Driacoater) (fabricado por POWREX CORPORATION), el comprimido simple del comprimido de núcleo interno (248 g) que contenía el ácido acetilsalicílico obtenido por un método similar al del ejemplo 3 se recubrió con la solución de recubrimiento entérico obtenida por un método similar a la del ejemplo 3, de tal manera que el componente sólido del recubrimiento entérico fue de 10 mg por comprimido para dar un comprimido de núcleo interno (peso del comprimido 134 mg).

El comprimido de núcleo interno obtenido anteriormente y la capa externa de polvo mezclado obtenida en el Ejemplo 2 fueron sometidos a formación de comprimidos de recubrimiento en seco (rotación 10 rpm, presión de formación de comprimidos 15 kN) usando un punzón R que tenía un diámetro de 10 mm en una máquina de formación de comprimidos de recubrimiento en seco rotatoria (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar un comprimido recubierto en seco con el peso de comprimido de 434 mg/comprimido (constitución del peso; comprimido de núcleo interno 134 mg, capa externa 300 mg).

Ejemplo 5

Se disolvió Polisorbato 80 (4,8 g) en agua (567,6 g), se calentó a 70° C, y se dispersó allí monoestearato de glicerol (12,2 g) en una máquina de dispersión para dar una dispersión de monoestearato de glicerol. Se añadieron copolímero LD de ácido metacrílico (Eudragit L30D-55 (nombre comercial, fabricado por Evonik Industries), 540 g (cantidad sólida 162 g)), copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo (Eudragit NE30D (nombre comercial; fabricado por Evonik Industries), 134,6 g (cantidad sólida 40,4 g)), anhídrido cítrico (0,4 g) y citrato de trietilo (40,4 g) y se mezclaron para dar una solución de recubrimiento entérico. Utilizando un recubridor de dria (Driacoater) (fabricado por POWREX CORPORATION), se recubrió el comprimido simple del comprimido de núcleo interno (248 g) que contrnía el ácido acetilsalicílico obtenido por un método similar al del ejemplo 3 con la solución de recubrimiento entérico tal que el componente sólido del recubrimiento entérico fue de 13 mg por comprimido para dar un comprimido de núcleo interno (peso del comprimido 137 mg).

El comprimido de núcleo interno obtenido anteriormente y la capa externa de polvo mezclado obtenida en el ejemplo 2 fueron sometidos a formación de comprimidos de recubrimiento en seco (rotación 10 rpm, presión de formación de comprimidos 15 kN) usando un punzón R que tenía un diámetro de 10 mm en una máquina de formación de comprimidos de recubrimiento en seco rotatoria (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar un comprimido recubierto en seco con el peso de comprimido de 437 mg/comprimido (constitución de peso; comprimido de núcleo interno 137 mg, capa externa 300 mg).

Ejemplo 6

Crospovidona (150 g), celulosa microcristalina (CEOLUS KG-1000 (nombre comercial; fabricado por Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.), 314 g), metasilicato de aluminio y magnesio (Neusilin UFL2 (nombre comercial; fabricado por Fuji Chemical Industry Co. Ltd.), 90 g), estearato de magnesio (48 g) y el polvo granulado (2.398 g) obtenido en el ejemplo 2 se mezclaron en un mezclador de tambor para dar un polvo mezclado de la capa externa.

El comprimido de núcleo interno obtenido en el ejemplo 2 y la capa de polvo mezclado externa obtenida anteriormente se sometieron a formación de comprimidos de recubrimiento en seco (rotación 10 rpm, presión de formación de comprimidos 15 kN) usando un punzón R que tenía un diámetro de 10 mm en una máquina de formación de comprimidos de recubrimiento en seco rotatoria ( fabricada por Hata Iron Works CO, LTD) para dar un comprimido recubierto en seco con el peso de comprimido de 437 mg/comprimido (constitución del peso;. núcleo interno del comprimido 137 mg, capa externa 300 mg).

evaluación

Los resultados de la evaluación de resistencia a los ácidos, resistencia de los comprimidos y friabilidad de los comprimidos recubiertos en seco obtenidos en los ejemplos 1, 2 y 6 se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3 Evaluación de la tasa de resistencia a los ácidos y resistencia del comprimido en los ejemplos

	Ejemplo 1	Ejemplo2	Ejemplo6
Tasa de resistencia al ácido (lansoprazol/ácido acetilsalicílico)	3% / 0%	2% / 0%	no medido
dureza	87 N	83 N	120 N
friabilidad	0%	0%	0%

Ejemplo 7

El polvo mezclado de ácido acetilsalicílico obtenido en el Ejemplo 2 se comprimió en una máquina de formación de comprimidos rotatoria (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar un comprimido simple 4 con las ranuras antes mencionadas 6, 7. Mediante el uso de un punzón (molde) para la formación de comprimidos con partes convexas correspondientes a las ranuras 6, 7 se formaron las ranuras 6, 7. El diámetro del comprimido simple 4 fue de 7 mm y el peso de 124 mg). La anchura de la abertura de las ranuras 6,7 se fijó a aproximadamente 1mm, la profundidad a aproximadamente 0,3 mm. Se disolvió Polisorbato 80 (4,8 g) en agua (567,6 g), se calentó a 70° C y se dispersó allí monoestearato de glicerol (12,2 g), en una máquina de dispersión para dar una dispersión de monoestearato de glicerol. A esto se le añadió copolímero LD de ácido metacrílico (Eudragit L30D-55 (nombre comercial, fabricado por Evonik Industries) 607,4 g (cantidad sólida 182,2 g)), copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo (Eudragit NE30D (nombre comercial; fabricado por EVONIK INDUSTRIES), 67,4 g (cantidad sólida 20,0 g), anhídrido cítrico (0,2 g) y citrato de trietilo (40,4 g) y se mezclan para dar una solución de recubrimiento entérico.

Utilizando un revestidor de dria (Driacoater) (fabricado por POWREX CORPORATION), la solución de recubrimiento entérico se aplicó simultáneamente a varios comprimidos simples 4 (en total 620 g). El recubrimiento fue realizado hasta que 13 mg del componente sólido en la solución de recubrimiento entérico se unieron a cada comprimido simple 4 para dar el núcleo interno 2 (137 mg por comprimido). La anchura de la apertura y profundidad de la ranuras 8, 9 del núcleo interno 2 fue casi equivalente a la de las ranuras 6, 7 antes del recubrimiento, que eran aproximadamente 1 mm y aproximadamente 3 mm, respectivamente.

El núcleo interno 2 se recubrió con la capa externa de polvo mezclado obtenida en el Ejemplo 2, y se sometió a formación de comprimidos de recubrimiento en seco para formar la capa externa 3. El diámetro externo de la capa externa 3 fue de 10 mm y el peso del comprimido fue de 437 mg (núcleo interno 2: 137 mg, capa externa 3: 300 mg). Para la formación de comprimidos de recubrimiento en seco, se utilizó una máquina de formación de comprimidos de recubrimiento en seco rotatoria (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.), la presión de formación de comprimidos fue de 15 kN, y la rotación fue de 10 rpm. De lo anterior, se obtuvo el comprimido recubierto en seco del ejemplo 7. El tamaño medio de partícula más pequeña del componente sólido en polvo contenido en la capa externa 3 fue aproximadamente de 13 µm.

#### Ejemplo 8

Se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 7, excepto que el punzón con el que se formó el comprimido simple 4 tenía una forma diferente, el núcleo interno 2A que tenía las ranuras cruzadas como se mencionó anteriormente 10a, 10b, 11a, 11b. La sección transversal de cada ranura era en forma de V, la anchura de apertura fue de aproximadamente 1 mm y la profundidad fue de aproximadamente 0,3 mm. Utilizando el mismo recubrimiento entérico, el mismo polvo mezclado de la capa externa 3, y las mismas otras condiciones que en el ejemplo 7, se obtuvo el comprimido recubierto en seco del ejemplo 8.

#### Ejemplo 9

Se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 7, excepto que el punzón con el que se formó el comprimido simple 4 tenía una forma diferente, el núcleo interno 2B que tenía las ranuras de malla de enrejado 12A, 12B, 13A, 13B antes mencionadas. El número de ranuras 12A, 12B, 13A, 13B fue de 3 para cada uno. La sección transversal de cada ranura fue en forma de V, la anchura de la abertura se ajustó a aproximadamente 0,5 mm y la profundidad se ajustó a aproximadamente 0,25 mm. Utilizando el mismo recubrimiento entérico, el mismo polvo mezclado de la capa externa 3, y las mismas otras condiciones como en el ejemplo 7, se obtuvieron los comprimidos recubiertos secos del Ejemplo 9.

#### Ejemplo 10

Se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 7, excepto que el punzón para formar el comprimido simple 4 tenía una forma diferente, el núcleo interno 2C que tenía las ranuras redondas 14, 15 anteriormente mencionada. El diámetro del círculo formado por la línea central de cada ranura se fijó a aproximadamente 4 mm. Además, otra sección transversal de cada ranura era en forma de V, la anchura de la abertura se ajustó a aproximadamente 1 mm, y la profundidad se ajustó a aproximadamente 0,3 mm. Utilizando el mismo recubrimiento entérico, el mismo polvo mezclado de la capa externa 3, y las mismas otras condiciones como en el ejemplo 7, se obtuvo el comprimido recubierto en seco del ejemplo 10.

#### Ejemplos 11-14

De la misma manera que en los ejemplos 7 – 10, excepto que la presión de formación de los comprimidos para la formación de los comprimidos de recubrimiento en seco se cambió de 15 kN a 19 kN, fueron obtenidos los comprimidos recubiertos en seco de los Ejemplos 11 - 14.

Esta aplicación se basa en una solicitud de patente N° 2011-262679 presentada en Japón, cuyos contenidos se incorporan en su totalidad en el presente documento.

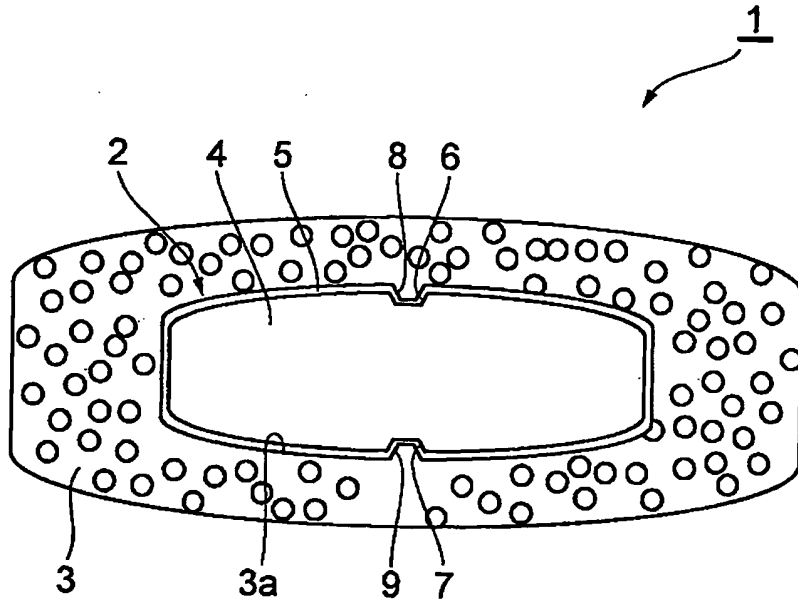
#### [Explicación de Símbolos]

1: comprimido recubierto en seco, 2: núcleo interno (comprimido de recubrimiento entérico que contiene el ácido acetilsalicílico), 3: capa externa, 4: comprimido simple (comprimido simple que contiene el ácido acetilsalicílico), 5: capa de recubrimiento, 6 y 7: ranuras del núcleo interno (partes cóncavas), 8 y 9: ranuras del comprimido simple (partes cóncavas)

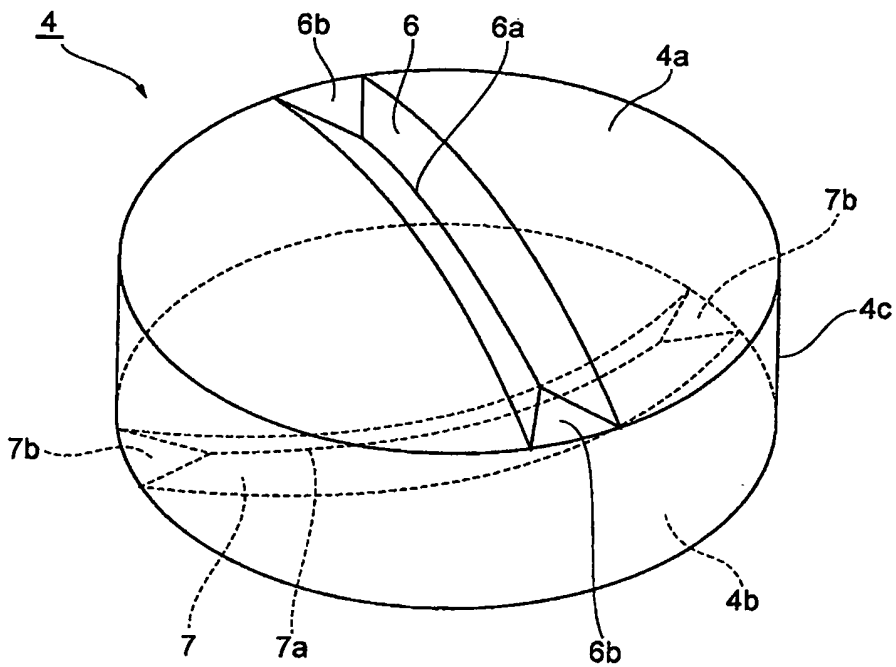
## REIVINDICACIONES

1. Un comprimido recubierto en seco que tiene un núcleo interno y una capa externa, en donde el núcleo interno es un comprimido con recubrimiento entérico que contiene ácido acetilsalicílico, y la capa externa contiene microgránulos entéricos que contienen un inhibidor de la bomba de protones.
- 5 2. El comprimido recubierto en seco según la reivindicación 1, que es un comprimido simple.
3. El comprimido recubierto en seco según la reivindicación 1, en donde el inhibidor de la bomba de protones es lansoprazol, omeprazol, rabeprazol, pantoprazol o una forma ópticamente activa de los mismos o una sal de los mismos.
- 10 4. El comprimido recubierto en seco según la reivindicación 1, en donde el contenido de ácido acetilsalicílico es de 70 mg - 120 mg por cada comprimido recubierto en seco.
5. El comprimido recubierto en seco según la reivindicación 1, en donde el núcleo interno contiene, además, carmelosa.
- 15 6. El comprimido recubierto en seco según la reivindicación 1, en donde la capa externa contiene al menos un tipo seleccionado de crospovidona y metasilicato de aluminio y magnesio en una parte distinta de los micro gránulos entéricos que contienen un inhibidor de la bomba de protones.
7. El comprimido recubierto en seco según la reivindicación 1, en donde el recubrimiento entérico en el núcleo interno comprende un copolímero LD de ácido metacrílico y un copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo.
8. El comprimido recubierto en seco según la reivindicación 7, en donde la relación de contenido del copolímero LD de ácido metacrílico y el copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo es de 85:15 - 95: 5.
- 20 9. El comprimido recubierto en seco según la reivindicación 1, en donde el ácido acetilsalicílico y el inhibidor de la bomba de protones muestran cada uno una tasa de resistencia a los ácidos de no más del 10%.
10. El comprimido recubierto en seco según la reivindicación 1, en donde la diferencia en el diámetro del núcleo interno y el comprimido recubierto en seco no es inferior a 2,0 mm antes del recubrimiento entérico del núcleo interno.
- 25 11. El comprimido recubierto en seco según la reivindicación 1, en donde la relación en peso del núcleo interno y la capa externa es de 1: 2 - 1: 6.
12. Un método de producción de un comprimido recubierto en seco, que comprende mezclar micro gránulos entéricos que contienen un inhibidor de la bomba de protones con un diluyente, granular la mezcla, y formar comprimidos con los gránulos obtenidos junto con un comprimido con recubrimiento entérico que contiene ácido acetilsalicílico y un aditivo opcionalmente añadido.
- 30 13. El método de producción según la reivindicación 12, en donde el comprimido con recubrimiento entérico que contiene ácido acetilsalicílico se produce a partir de ácido acetilsalicílico en el que no menos del 80% en peso tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 125 – aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$  como material de partida.
14. Un comprimido recubierto en seco obtenido por el método de producción según la reivindicación 12 o 13.

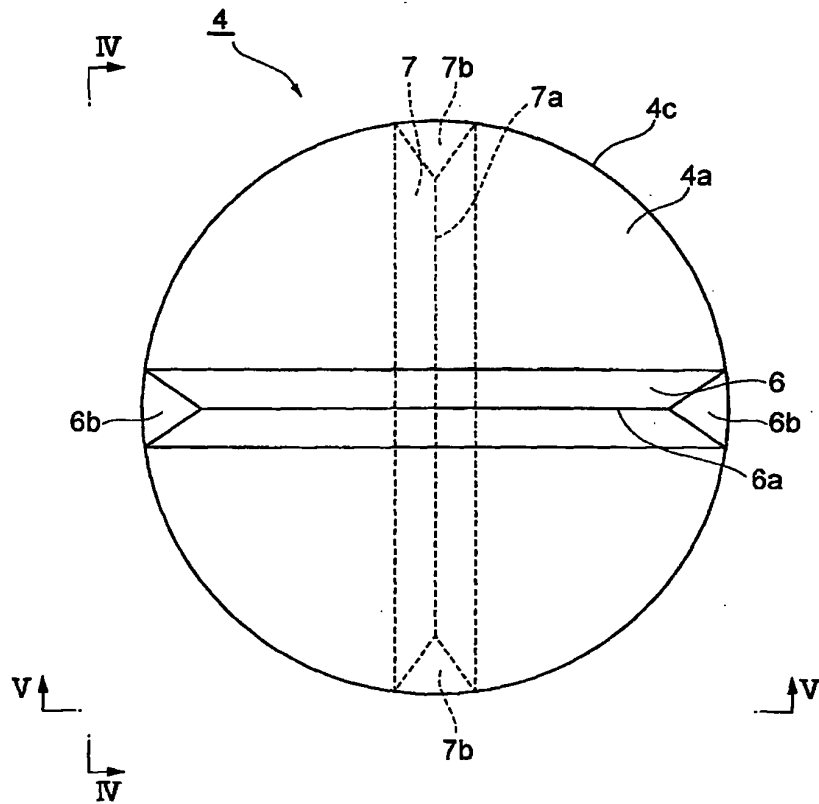
**FIG. 1**



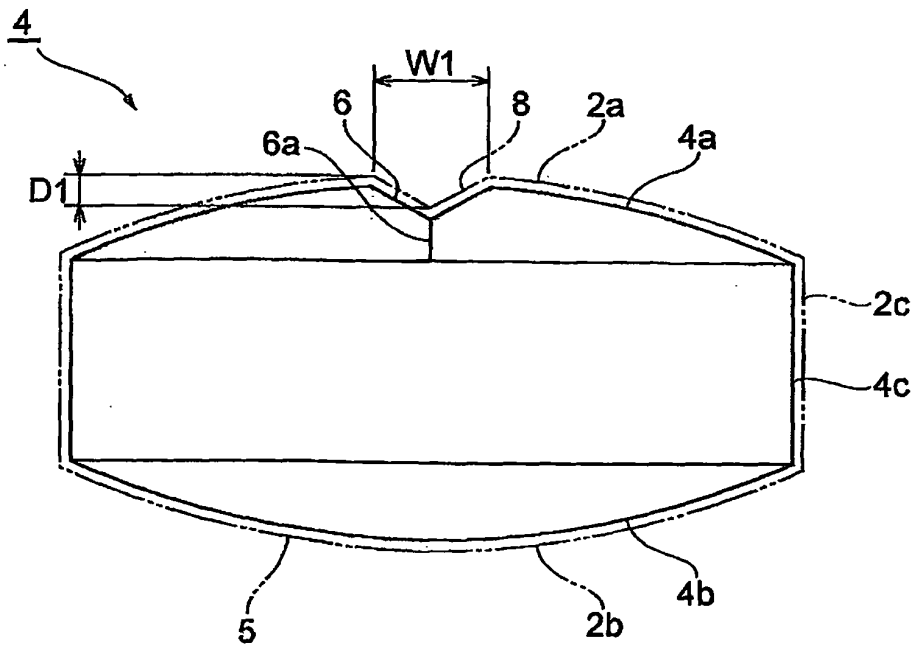
**FIG. 2**



**FIG. 3**

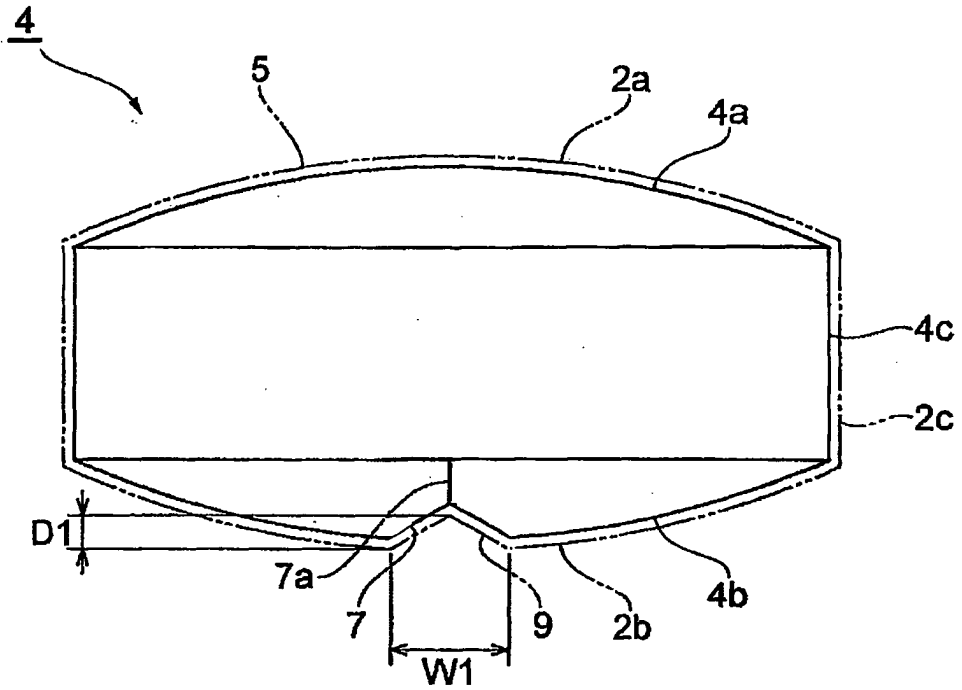


**FIG. 4**

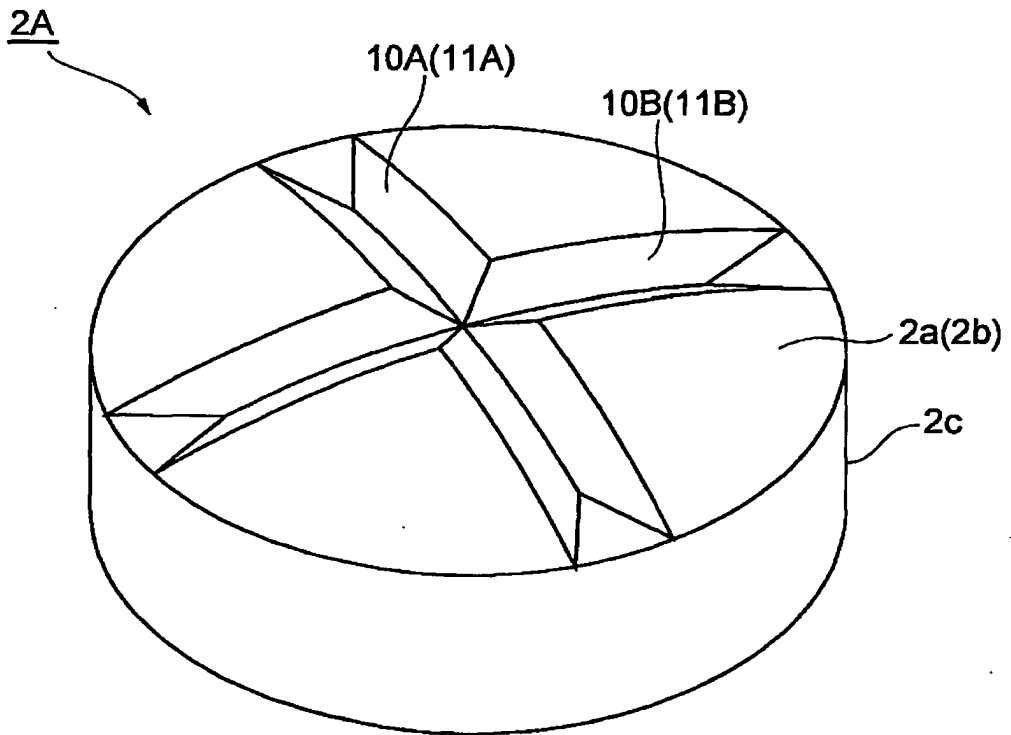




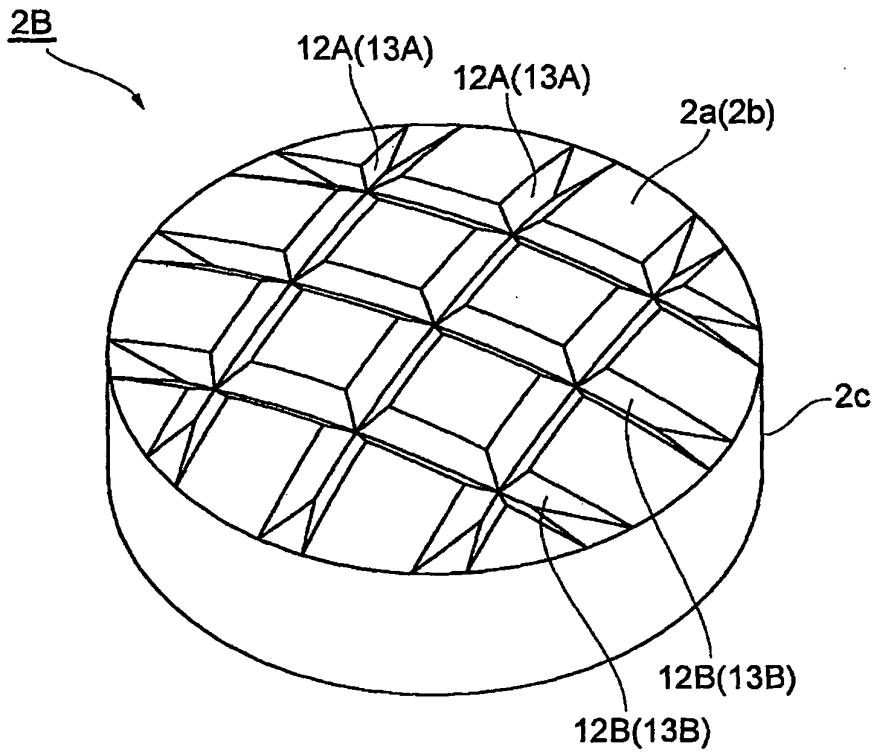
**FIG. 5**



**FIG. 6**



**FIG. 7**



**FIG. 8**

