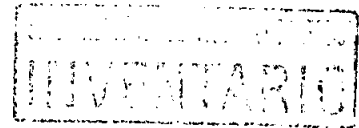




CSA836332

Organización y
Digitalización CSA Ltda**Industria y Comercio****SUPERINTENDENCIA****PCT**Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION**10-98064**

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO FORMULACION DE CAPSULA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO OSAKA, JAPON

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.455 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-098064- -00000-0000

Fecha: 2010-08-10 17:38:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 162

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón. Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japón Domicilio: Osaka, Japón		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 35.456.344 T.P 23.555
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Yoshihiro UCHIYAMA c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 1785, Jusohonmschi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8686, Japón 2. Tomohiro YOSHINARI c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 540-8645, Japón		
5 PCT (86)	Solicitud Internacional No. <u>PCT/JP2008/073875</u> Fecha: <u>29 de diciembre de 2008</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2009/087938 A1</u> Fecha: <u>16 de julio de 2009</u>		
6 Título (54)	<u>FORMULACION DE CAPSULA</u>		
7 Clasificación Internacional (51)	<u>A61K 009/048</u> <u>A61K 31/40</u> , <u>A61P 3/06</u> <u>A61P 43/00</u>		
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>JP</u>	<u>10 de enero de 2008</u>	<u>2008-003634</u>

9

Comprobante de pago No.: 10-60,762Fecha: 27 de julio de 2010Comprobante de pago No.: 10-62,489Fecha: 02 de agosto de 2010Comprobante de pago No.: 10-62,490Fecha: 02 de agosto de 2010Comprobante de pago No.: 10-62,504Fecha: 02 de agosto de 2010Comprobante de pago No.: 10-62,653Fecha: 02 de agosto de 2010Comprobante de pago No.: 10-62,666Fecha: 02 de agosto de 2010Comprobante de pago No.: 10-62,667Fecha: 02 de agosto de 2010Comprobante de pago No.: 10-62,668Fecha: 02 de agosto de 2010

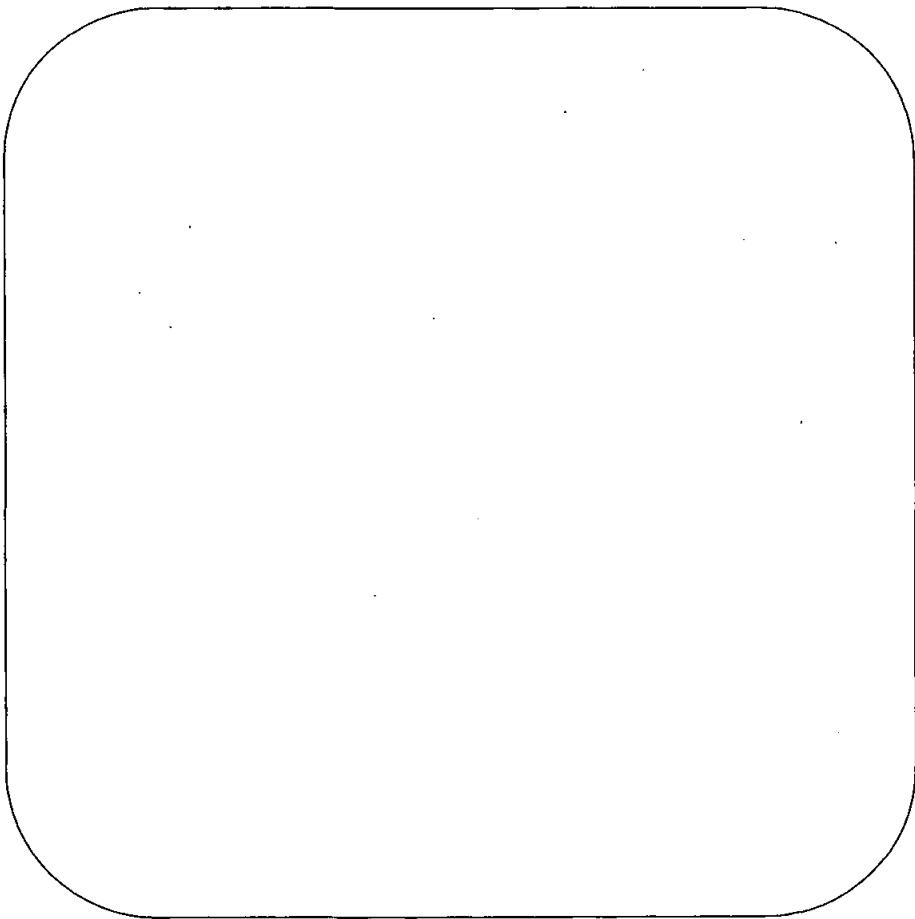
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 4 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$104.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia De Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

9

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/087938 A1

Descripción:

Páginas 46 en el idioma original

Páginas 70 en español

Reivindicaciones: Número (s) 14

Figuras: Número (s) 2

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

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

5

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

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

FE

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

C

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

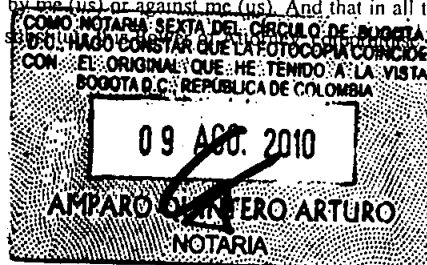
14686
08085

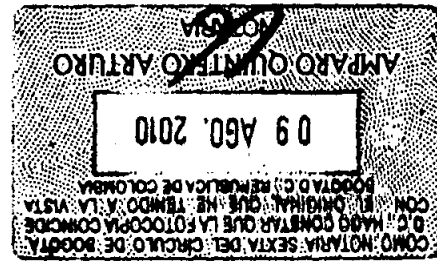
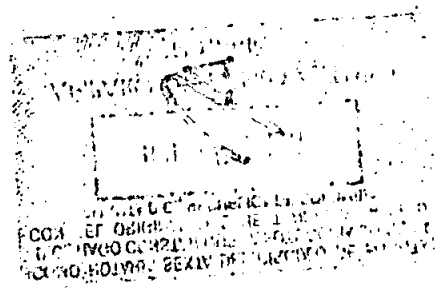
por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero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

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

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

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





C

EE



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

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

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

en/in Osaka, Japan

por/by

Firma

Hiroshi Akimoto Ph. D.

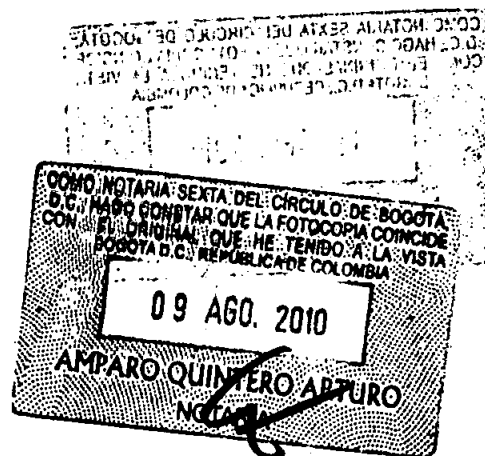
Signature

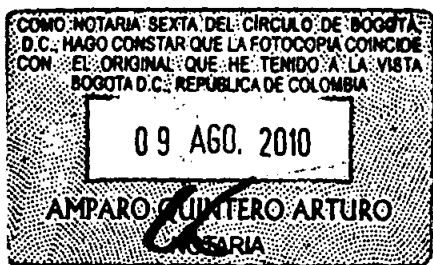
Executive Director

Member of the Board, General Manager,

Intellectual Property Dept.

Authorized Signing Officer





7



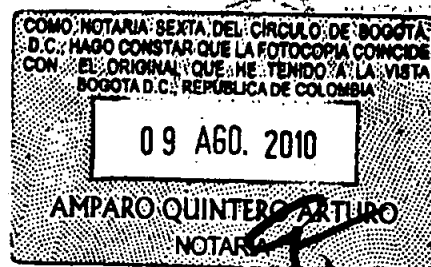
REGISTER NUMBER 334 / 2004

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

Dated this 14th day of December, 2004

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

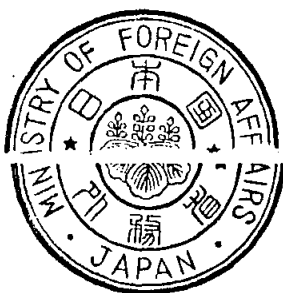
Kiyomi Fujita
Kiyomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau



NOTA

MO. NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
09 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
09 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



大阪法務局所属 公証人役場

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by Kiyoomi FUJITA

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

4. bears the seal/stamp of Kiyoomi FUJITA, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6. DEC. 17. 2004

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 04149

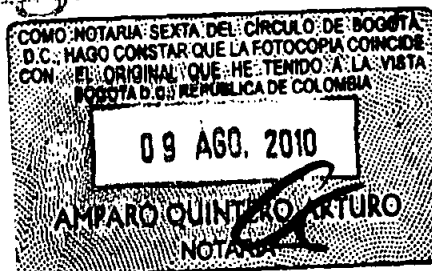
9. Seal/stamp:



10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs



COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

09 AGO. 2010

AMPARO QUINTERO ARZUO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

09 AGO. 2010

AMPARO QUINTERO ARZUO
NOTARIA



9

THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

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

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

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

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

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

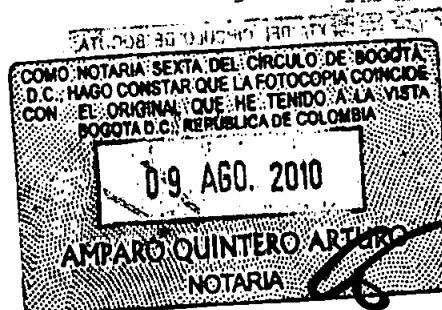
Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry

YK

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory



A 0009149

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

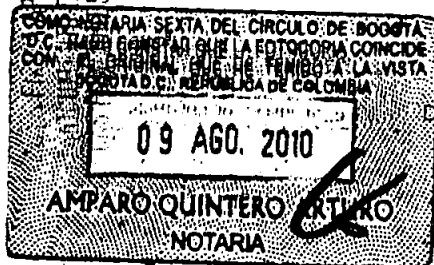
2005 FEB -14 A 2:33

Jefe de LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

OFICIO DE RELACIONES
EXTERIORES

085749

09 AGO. 2010



EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

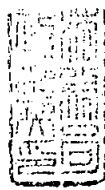
Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus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

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

Firma del Encargado de Funciones Consulares

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario

Derechos: US\$23.00



10

総第 3603 号



証 明

大阪法務局所属公証人

藤田清臣

平成 16 年 12 月 14 日付

平成 16 年 登簿 第 334 号

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

平成 16 年 12 月 17 日

平成 年 月 日

大阪法務局長 梅津和宏

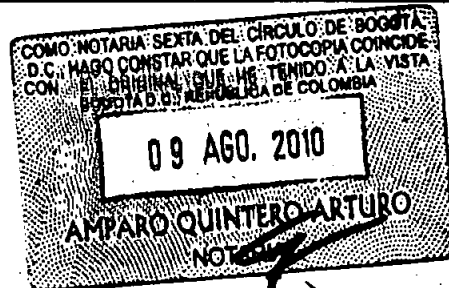


CERTIFICATE

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

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



11

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

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

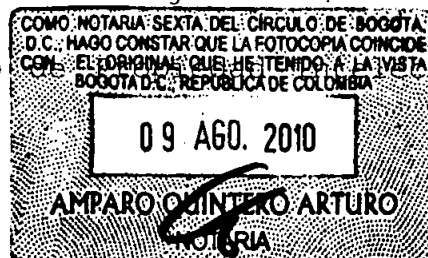
Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

Firma Ilegible

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

REGISTRO NÚMERO 334 / 2004

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



Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

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

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

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

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

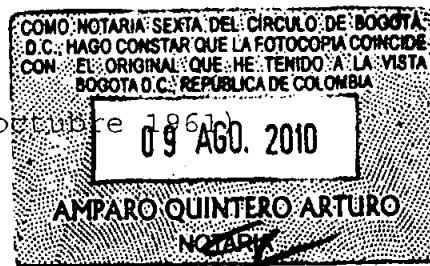
1. País: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA

3. actuando en calidad de Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de Kiyoomi FUJITA, Notario Público



13

La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

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

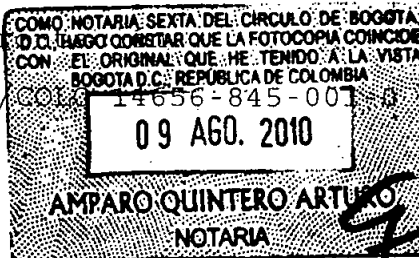
Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario

Pagados los derechos consulares.

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

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su conf.

DVZ/ID-6472/WPCL002G



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



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB - 8 P 2:40

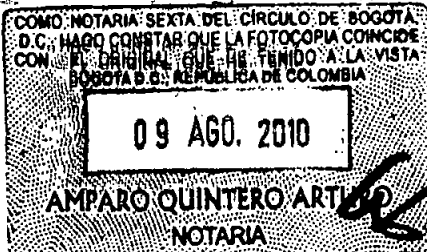
uoc
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395

Diego Quintero
QUE FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



F

Certificado

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

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

9. Sello/estampilla

10. Firma:



Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN

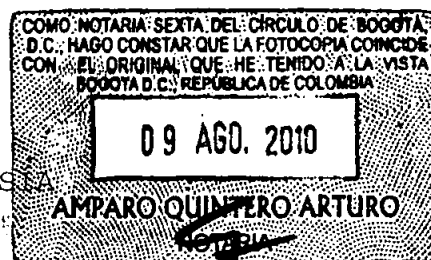
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-6412 6411

URL: <http://www.osaka.cci.or.jp/>

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA



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

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

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

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

Número de Membresía: KT-01-00080

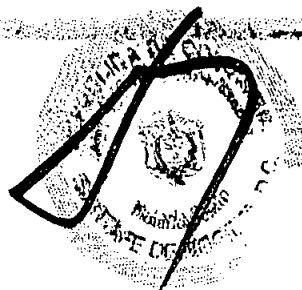
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Diego Leonardo Osorio

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

SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB 2005

CODEX JURIS CIVILIS



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

3133911

08 FEB 2005 12:39

ucb

DEPARTAMENTO DE LEGALIZACIONES

BOGOTA D.C.

Diego Osorio

NOTARIO

LAS FUENTES

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

09 AGO. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA

CAVELIER

ABOGADOS

SITE: www.cavelier.com
MAIL: cavelier@cavelier.com

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

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

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

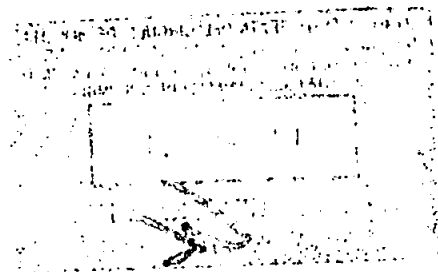
Poderdante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

Poder conferido el : 14/12/2004

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

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

Señora Jefe,



Emilio Ferrero

EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

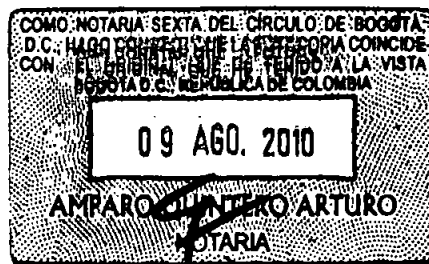
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

Luz Clemencia de Paez
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

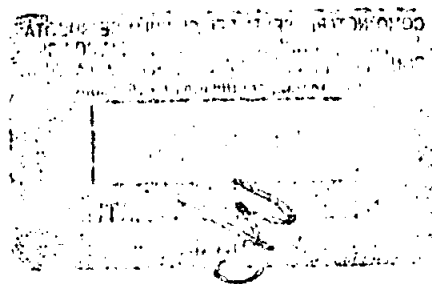
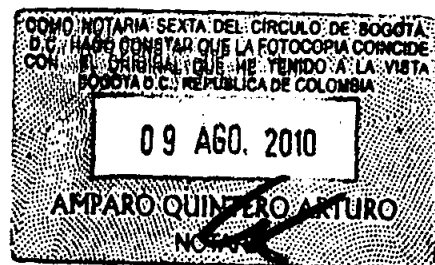
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **05 NOV 2009**
 Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,
 NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
 BOGOTA, D.C.
 Comparecieron(aron) *Emilio Quintero*
Williamson Luz Clemencia
Sanchez de Pariz
 Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
438019 TP 31029
35456344 TP 23655
 y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Quintero
Luz Clemencia Sanchez de Pariz



ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4a N° 22-35
BOGOTÁ, B - COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1.

domiciliado(s) en

de la invención

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

constituida y existente de conformidad con las leyes de

domiciliada en

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this

day of 2010

en/in

Firma/Signature

1.

内山 善博

Yoshihiro UCHIYAMA

2.

Tomohiro

Tomohiro YOSHINARI

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Yoshihiro UCHIYAMA
2. Tomohiro YOSHINARI

of

1. c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku,
Osaka-shi, Osaka 532-8686 Japan2. c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka 540-8645 Japan

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

CAPSULE FORMULATION

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

Takeda Pharmaceutical Company Limited

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
Japandomiciled in 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku,
Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

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



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

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

Certified

5. at **Osaka**
6. **JUN. 11. 2010**
7. by the **Ministry of Foreign Affairs**
8. No. **3290**
9. Seal/stamp:



10. Signature:

Naomi ASANO

For the Minister for Foreign Affairs

大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成22年第 290 号



囑託人 内山 善博 および 吉成 友宏 は、本職の面前でこの
証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 22 年 6 月 10 日

大阪市西区江戸堀1丁目10番8号

公証人 見 満 正 治 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

見満正治



REGISTER NUMBER 290 / 2010

I hereby certify that this document was signed before me and that the signatures appearing on the same are the true signatures of Messrs. Yoshihiro UCHIYAMA and Tomohiro YOSHINARI.

Dated this 10th day of June, 2010

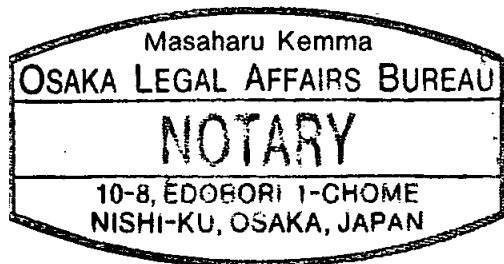
10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

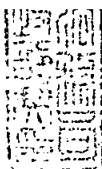
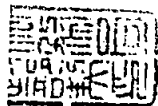


Masaharu KEMMA

Notary attached

to The Osaka Legal Affairs Bureau





19

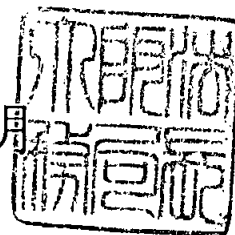
第 2549 号

証 明

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

平成 22 年 6 月 1 日
平成 年 月 日

大阪法務局長 石 井 寛 明



Registration No.

CERTIFICATE

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

Date JUN. 11. 2010

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

20

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 07.22/10a realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual 1. Yoshihiro UCHIYAMA y 2. Tomohiro YOSHINARI, domiciliados en 1. c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8686, Japón y 2. c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 540-8645, Japón, declaran bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de "FORMULACIÓN EN CÁPSULA" y declaran así mismo que ceden y transfieren, sin limitación, a favor de la sociedad **Takeda Pharmaceutical Company Limited** constituida y existente de conformidad con las leyes del Japón, domiciliada en 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japón, todos los derechos inherentes a dicha invención y que dicha Compañía queda facultada para solicitar a su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

1. Firma Ilegible Yoshihiro UCHIYAMA

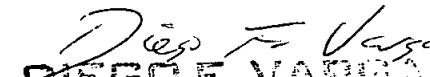
2. Firma Ilegible Tomohiro YOSHINARI

REGISTRO NÚMERO 290 / 2010

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que las firmas que aparecen en el mismo son las firmas auténticas de los señores Yoshihiro UCHIYAMA y Tomohiro YOSHINARI.

Fechado hoy 10 de junio de 2010

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japón


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

Firma ilegible

Masaharu KEMMA

Sello Notarial

NOTARIO adjunto a la

Oficina de Asuntos Legales de Osaka

Texto en Japonés

CERTIFICADO

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

Fecha: JUN.11.2010

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

APOSTILLA

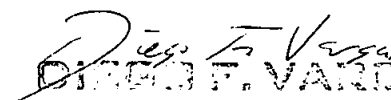
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: **JAPÓN**

Este documento público

2. ha sido firmado por Masaharu KEMMA
3. actuando en calidad de Notario Público de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka
4. lleva el sello/estampilla de Masaharu KEMMA, Notario Público

Certificado


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

22

5. en Osaka 6. JUN. 11 2010
7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. No. 3290 M
9. Sello/estampilla 10. Firma:



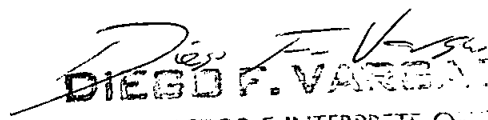
Firma Ilegible

Naomi ASANO
Por el Ministro de Relaciones Exteriores

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ\DVZ\ID-174709\WPCL002H\COLO 14656-841-059-23-5

CP:389


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

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUL 20 P 5:50

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

RESPUESTA
DEL TEXTO

026051

Diego Varo.

COYA FIRMADA EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

23

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2009年7月16日 (16.07.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/087938 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 9/48 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/232 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
A61K 31/366 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/073875
- (22) 国際出願日: 2008年12月29日 (29.12.2008)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2008-003634 2008年1月10日 (10.01.2008) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 内山 善博 (UCHIYAMA, Yoshihiro) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 吉成 友宏 (YOSHINARI, Tomohiro) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十

- 三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) Title: CAPSULE FORMULATION

(54) 発明の名称: カプセル製剤

(57) Abstract: Disclosed is a capsule formulation containing liquid and solid pharmaceutically active ingredients, which has excellent release properties of the pharmaceutically active ingredients. Specifically disclosed is a seamless capsule containing liquid and solid pharmaceutically active ingredients, wherein the liquid pharmaceutically active ingredient is sealed within the capsule in the form of a liquid pharmaceutical composition, and the solid pharmaceutically active ingredient is dispersed in a capsule shell layer.

(57) 要約: 本発明は、医薬活性成分の溶出性に優れた、液状および固形状の医薬活性成分を含む、以下のカプセル製剤を提供する: 液状および固形状の医薬活性成分を含む、シームレスカプセルであって、ここで、液状の医薬活性成分は、液状医薬組成物の形態でカプセル内に封入されており、そして、固形状の医薬活性成分は、カプセルシェル層に分散されている、シームレスカプセル。

WO 2009/087938 A1

DESCRIPTION
CAPSULE FORMULATION

Technical Field

[0001]

5 The present invention relates to a seamless capsule comprising one or more kinds of liquid pharmaceutically active ingredients and one or more kinds of solid pharmaceutically active ingredients.

[0002]

10 (Background of the Invention)

 In recent years, single pharmaceutical preparations containing plural pharmaceutically active ingredients (combination agent) have been actively developed in the field of pharmaceutical products in an attempt to achieve
15 synergistic action of efficacy, reduction of side effects, improved convenience for patients and the like.

 Regarding a preparation with a liquid pharmaceutically active ingredient, patent document 1 describes a preparation containing only one pharmaceutically active ingredient (single
20 agent), wherein a ω 3-alkyl ester is filled in a soft gelatin capsule.

 Regarding seamless capsules, patent documents 2 and 3 describe production methods thereof.

patent document 1: JP-B-2810916

25 patent document 2: JP-A-10-506841

patent document 3: JP-B-3159724

Disclosure of the Invention

Problems to be Solved by the Invention

[0003]

30 In a combination agent, each of the plural pharmaceutically active ingredients contained therein needs to show bioabsorbability equivalent to that of a single agent containing the corresponding pharmaceutically active ingredient alone. In a combination agent, moreover, since the
35 dissolution rates of plural pharmaceutically active

ingredients from the combination agent can influence the time-course efficacy profile after administration of the combination agent, the composition and constitution need to be adjusted when designing the combination agent, such that the dissolution rate of each of the plural pharmaceutically active ingredients contained therein is optimized. In a combination agent, furthermore, each pharmaceutically active ingredient also needs to be present stably. However, adjustment of dissolution property and stability of each pharmaceutically active ingredient in a combination agent is not easy because plural pharmaceutically active ingredients contained therein show different properties. Not limited to combination agents, solid preparations are required to also permit easy portability and easy administration. However, combination agents generally have larger size as compared to single agents. Particularly, a combination agent containing a liquid pharmaceutically active ingredient and a solid pharmaceutically active ingredient, which is satisfactory in portability and easy administration, has not been developed. Furthermore, since combination agents generally require complicated production steps, production costs tend to become high.

Means of Solving the Problems

[0004]

The present inventors have conducted intensive studies in an attempt to solve the aforementioned problems and found that the above-mentioned problems can be solved by a seamless capsule comprising one or more kinds of liquid pharmaceutically active ingredients and one or more kinds of solid pharmaceutically active ingredients, particularly, a seamless capsule having the following characteristics:
(A) a liquid pharmaceutically active ingredient is encapsulated in the form of a liquid pharmaceutical composition, and a solid pharmaceutically active ingredient is dispersed in a capsule shell layer (to be referred to as

26

"seamless capsule (A)" in the present specification);
(B) a liquid pharmaceutically active ingredient is encapsulated in the form of a liquid pharmaceutical composition, and a solid pharmaceutically active ingredient is
5 dispersed in the liquid pharmaceutical composition (to be referred to as "seamless capsule (B)" in the present specification); or
(C) a liquid pharmaceutically active ingredient is encapsulated in the form of a liquid pharmaceutical
10 composition, and a solid pharmaceutically active ingredient is applied onto a capsule shell layer free of the pharmaceutically active ingredient (to be referred to as "seamless capsule (C)" in the present specification);
and conducted further studies, which resulted in the
15 completion of the present invention.

[0005]

Accordingly, the present invention relates to the following:

- [1] a seamless capsule comprising one or more kinds of liquid
20 pharmaceutically active ingredients and one or more kinds of solid pharmaceutically active ingredients;
- [2] the seamless capsule of the above-mentioned [1], which is seamless capsule (A);
- [3] the seamless capsule of the above-mentioned [2], further
25 comprising a shell layer free of a pharmaceutically active ingredient on the outside of the capsule shell layer comprising a solid pharmaceutically active ingredient dispersed therein;
- [4] the seamless capsule of the above-mentioned [1], which is
30 seamless capsule (B);
- [5] the seamless capsule of the above-mentioned [1], which is seamless capsule (C);
- [6] the seamless capsule of any of the above-mentioned [1] to [5], wherein the liquid pharmaceutically active ingredient is
35 a ω 3-fatty acid ethyl ester;

[7] the seamless capsule of any of the above-mentioned [1] to [5], wherein the liquid pharmaceutical composition comprises not less than 90% w/w of a ω 3-fatty acid ethyl ester;

[8] the seamless capsule of the above-mentioned [7], wherein
5 the ω 3-fatty acid ethyl ester comprises EPA ethyl ester and DHA ethyl ester and the liquid pharmaceutical composition comprises not less than 80% w/w in total of these two components;

[8a] the seamless capsule of the above-mentioned [7], wherein
10 the ω 3-fatty acid ethyl ester comprises EPA ethyl ester and DHA ethyl ester and the liquid pharmaceutical composition comprises not less than 70% w/w in total of these two components;

[9] the seamless capsule of the above-mentioned [8], wherein
15 the liquid pharmaceutical composition comprises not less than 40% w/w of EPA ethyl ester and not less than 34% w/w of DHA ethyl ester;

[10] the seamless capsule of the above-mentioned [9], wherein the liquid pharmaceutical composition is OMEGA-3-ACID ETHYL
20 ESTERS 90 in the European Pharmacopoeia;

[11] the seamless capsule of any of the above-mentioned [1] to [5], wherein the solid pharmaceutically active ingredient is lapaquistat acetate;

[12] the seamless capsule of any of the above-mentioned [1] to
25 [5], wherein the solid pharmaceutically active ingredient is statin;

[13] the seamless capsule of the above-mentioned [12], wherein the solid pharmaceutically active ingredient is atorvastatin;

[14] the seamless capsule of the above-mentioned [12], wherein
30 the solid pharmaceutically active ingredient is simvastatin.

Effect of the Invention

[0006]

The seamless capsule of the present invention has advantages in that (1) each of the liquid and solid
35 pharmaceutically active ingredients can achieve

bioabsorbability equivalent to that of a corresponding single agent; (2) the dissolution property of each of the liquid and solid pharmaceutically active ingredients can be controlled; (3) each active ingredient can be present stably; (4) the preparation is superior in portability and easy administration since it can be down-sized; (5) production costs can be suppressed than conventional combination agents since production steps can be simplified; and the like.

Brief Description of the Drawings

10 [0007]

Fig. 1 is a graph showing the blood concentration profile of lapaquistat acetate. Since the plasma concentration at the time point of 48 hr was 0 for any preparation, it is not described in the graph.

15 Fig. 2 is a graph showing the blood concentration profile of simvastatin. Since the plasma concentration at the time point of 48 hr was 0 for any preparation, it is not described in the graph.

[0008]

20 (Detailed Description Of The Invention)

The present invention is explained in detail in the following.

In the present specification, the above-mentioned "seamless capsule comprising one or more kinds of liquid pharmaceutically active ingredients and one or more kinds of solid pharmaceutically active ingredients", as well as "seamless capsule (A)", "seamless capsule (B)" and "seamless capsule (C)" are sometimes collectively referred to as the seamless capsule of the present invention.

30 [0009]

The seamless capsule of the present invention consists of a capsule content and a capsule shell layer.

[0010]

(capsule content)

35 The content to be sealed in the seamless capsule of the

present invention is a liquid pharmaceutical composition. Here, the liquid pharmaceutical composition may comprise a liquid pharmaceutically active ingredient and an additive, or a liquid pharmaceutically active ingredient per se (without additive). In addition, the liquid pharmaceutically active ingredient contained in the liquid pharmaceutical composition may be a combination of two or more kinds of pharmaceutically active ingredients.

[0011]

10 As the additive, those generally used in the field of pharmaceutical products are used. Examples of such additive include inactive diluents (e.g., medium-chain triglyceride (MCT) oil, olive oil, soybean oil, corn oil, water, ethanol, a mixture thereof); pH adjusters (e.g., citrate, phosphate, 15 carbonate, tartrate, fumarate, acetate, amino acid salt); surfactants (e.g., sodium lauryl sulfate, polysorbate 80, polyoxyethylene(160)polyoxypropylene(30)glycol); stabilizers (e.g., tocopherol, sodium tetraedate, amide nicotinic acid, cyclodextrins); acidulants (e.g., ascorbic acid, citric acid, 20 tartaric acid, malic acid); flavors (e.g., menthol, peppermint oil, lemon oil, vanillin); fluidizers (e.g., light anhydrous silicic acid, hydrated silicon dioxide, talc); and the like.

The seamless capsule of the present invention is preferably free of both the "interfacial tension modifier" and 25 the "gelling agent". Even when the above-mentioned additives include one having an action to change interfacial tension and/or an action to shorten the gelling time, it may be used for the seamless capsule of the present invention as long as the amount thereof is insufficient to significantly change the 30 interfacial tension and insufficient to significantly shorten the gelling time.

[0012]

While the liquid pharmaceutically active ingredient is not particularly limited as long as it is liquid at 5 - 60°C, 35 the seamless capsule of the present invention is advantageous

for the formulation of a compound having easily oxidizable properties and oily compound.

A preferable example of such liquid pharmaceutically active ingredient is ω 3-fatty acid alkyl ester (e.g.,
5 preferably ω 3-fatty acid C₁₋₆ alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl) ester; more preferably ω 3-fatty acid ethyl ester) and the like useful for the treatment of hyperlipidemia (e.g., hypercholesterolemia, high-LDL cholesterolemia, low-HDL
10 cholesterolemia, hypertriglyceride(TG)mia) and the like, prevention of cardiovascular event and the like. Here, examples of the " ω 3-fatty acid" of ω 3-fatty acid alkyl ester include C₁₈₋₂₂ ω 3-fatty acid (e.g., octadecatrienoic acid, octadecatetraenoic acid, eicosatetraenoic acid,
15 eicosapentaenoic acid, heneicosapentaenoic acid, docosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid).

More specific examples of the ω 3-fatty acid ethyl ester include octadecatrienoic acid ethyl ester, octadecatetraenoic acid ethyl ester, eicosatetraenoic acid ethyl ester,
20 eicosapentaenoic acid (EPA) ethyl ester, heneicosapentaenoic acid ethyl ester, docosapentaenoic acid ethyl ester, docosahexaenoic acid (DHA) ethyl ester, and a mixture of two or more kinds thereof (e.g., OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 in the European Pharmacopoeia).

25 When the liquid pharmaceutically active ingredient is a ω 3-fatty acid alkyl ester, the liquid pharmaceutical composition preferably contains not less than 90% w/w (90 - 100% w/w) of the ω 3-fatty acid ethyl ester.

The composition of the ω 3-fatty acid ethyl ester
30 preferably consists of EPA ethyl ester and DHA ethyl ester in total of not less than 70% w/w (70 - 100% w/w), preferably not less than 80% w/w (80 - 100% w/w), more preferably not less than 40% w/w (40 - 66% w/w) of EPA ethyl ester and not less than 34% w/w (34 - 60% w/w) of DHA ethyl ester, and not less
35 than 80% w/w (80 - 100% w/w) in total.

[0013]

Preferable specific examples of the liquid pharmaceutical composition to be used in the present invention are as follows:

- 5 1) a composition comprising ω 3-fatty acid alkyl ester at not less than 90%w/w (e.g., 90 - 100%w/w), wherein EPA ethyl ester and/or DHA ethyl ester are/is the main component(s);
- 2) the composition of the above-mentioned 1) comprising both components of EPA ethyl ester and DHA ethyl ester, wherein the
10 total content ratio of the both components is not less than 80%w/w (e.g., 80 - 100%w/w; preferably 80 - 90%w/w) (here, the composition may contain ω 3-fatty acid alkyl ester other than the EPA ethyl ester and DHA ethyl ester);
- 3) the composition of the above-mentioned 2) comprising EPA
15 ethyl ester in not less than 40%w/w (e.g., 40 - 66%w/w; preferably 40 - 50%w/w) and DHA ethyl ester in not less than 34%w/w (e.g., 34 - 60%w/w; preferably 34 - 45%w/w) wherein the total content ratio of the EPA ethyl ester and the DHA ethyl ester is not less than 80%w/w, and the composition may contain
20 ω 3-fatty acid alkyl ester other than the EPA ethyl ester and DHA ethyl ester;
- 4) the composition of the above-mentioned 3) which is OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 defined by the European Pharmacopoeia.

The above-mentioned liquid pharmaceutical compositions 1)
25 - 4) may be constituted by ω 3-fatty acid alkyl ester alone, or may further contain additive(s).

As such additive, those exemplified above can be mentioned. Of those, a stabilizer (preferably, α -tocopherol) is preferable. When a stabilizer is to be used, its content in
30 the liquid pharmaceutical composition is 0.3 - 0.5%w/w.

In the above, %w/w is the content ratio to the total weight of the liquid pharmaceutical composition.

[0014]

In the seamless capsule (B) of the present invention, the
35 above-mentioned liquid pharmaceutical composition further

comprises one or more kinds of the below-mentioned solid pharmaceutically active ingredients. Such liquid pharmaceutical composition can be prepared, for example, by dispersing a solid pharmaceutically active ingredient in a liquid pharmaceutical composition. In this case, the solid pharmaceutically active ingredient may be finally dissolved in the liquid pharmaceutical composition.

[0015]

(shell composition)

10 The capsule shell layer (film) covering the capsule content of the seamless capsule of the present invention is formed by a shell composition comprising gelatin and a plasticizer, which does not substantially comprise an interfacial tension modifier and a gelling agent.

15 [0016]

As the "gelatin", one generally used for the production of a seamless capsule, such as the pharmaceutical gelatin defined in the Japanese Pharmacopoeia Fifteenth Edition can be mentioned. The gelatin here includes modified gelatin such as succinylated gelatin and the like.

Gelatin preferable for practicing the present invention includes those having the following properties.

- 1) The jelly strength of gelatin (measured based on the method described in JIS) is 200 - 300 g, more preferably 240 - 280 g.
- 25 2) The viscosity of gelatin (measured based on the method described in JIS) is 2 - 6 mPa·s, more preferably 3 - 5 mPa·s.
- 3) The gelatin is derived from pigskin.

Particularly, gelatin satisfying one or more of the above-mentioned properties is more preferable. Gelatin to be used may be a combination of two or more kinds.

30 [0017]

As the "plasticizer", those generally used for the production of seamless capsules can be mentioned and, for example, polyvalent alcohols such as glycerin (e.g., concentrated glycerin), ethylene glycol, polyethylene glycol,

propylene glycol, polypropylene glycol and the like, and sugar alcohols such as sorbitol and the like are preferable. These plasticizers may be used in a combination of two or more kinds thereof.

5 Among those, preferred are glycerin and sorbitol.

It is also preferable to use them in a mixture. In this case, the weight ratio of glycerin and sorbitol is preferably within the range of 1:5 - 5:1, more preferably 1:3 - 3:1.

[0018]

10 In the seamless capsule of the present invention, the shell composition preferably comprises gelatin and a plasticizer at a weight ratio within the range of 10:1 - 1:10, more preferably 10:1 - 1:1.

[0019]

15 The weight ratio of the capsule content (i.e., liquid pharmaceutical composition) to "gelatin and plasticizer in total" in the shell composition is generally 10:1 - 1:10, preferably 10:1 - 1:3.

[0020]

20 The weight ratio of the shell composition and the capsule content (i.e., liquid pharmaceutical composition) is generally 10:1 - 1:10, preferably 3:1 - 1:10.

[0021]

(Interfacial tension modifier and gelling agent)

25 In the seamless capsule of the present invention, a shell composition is characteristically substantially free of both an "interfacial tension modifier" and a "gelling agent" conventionally widely used for the production of seamless capsules.

30 The capsule content does not comprise both an "interfacial tension modifier" and a "gelling agent" in the same manner.

Here, the "interfacial tension modifier" refers to a substance that changes the tension produced in the oil-water
35 interface between the capsule content and the aqueous shell

composition solution. Examples thereof include phospholipid, fats and oils, surfactant, polar organic solvents such as alcohol and the like, and the like.

The "gelling agent" refers to a substance that promotes gelling of an aqueous shell composition solution by cooling. Examples thereof include polar organic solvents such as alcohol and the like, polysaccharides and the like.

Being "substantially free of an interfacial tension modifier and a gelling agent" means

- 1) being completely free of both components in a seamless capsule, or
- 2) even when both components or either component are/is contained in a seamless capsule, the content thereof being "insufficient to significantly change the interfacial tension" or "insufficient to significantly shorten the gelling time".

As used herein, the "amount to significantly change the interfacial tension" is, for example, an amount causing a change of not less than 5 mN/m, or an amount causing a change of not less than 10%, as compared to no addition of an "interfacial tension modifier", when a tension produced in the oil-water interface between an aqueous gelatin solution (21.25% w/w, 50°C) and a content liquid (24°C) is measured. The interfacial tension is measured by, for example, a pendant drop method using FTA200 of First Ten Angstroms, Inc.

The "amount to significantly shorten the gelling time" means, for example, an amount that shortens the time necessary for gelling upon dropwise addition of an aqueous gelatin solution (21.25%w/w) heated to 55°C to MCT oil at 4°C, namely, the time necessary for reaching 50% level of elasticity of an aqueous gelatin solution at 4°C, by not less than 10%, as compared to no addition of a "gelling agent".

[0022]

The seamless capsule of the present invention may contain components other than the "interfacial tension modifier" and "gelling agent" when desired and, for example, may contain a

colorant. A colorant to be contained in the composition is not particularly limited and a desired colorant is used as necessary. For example, food colors such as yellow dye No. 5, red dye No. 2, blue dye No. 2 and the like; β carotene; food
5 lake colors; red ferric oxide, yellow ferric oxide; and the like can be mentioned.

[0023]

When desired, moreover, the capsule may contain components such as monosaccharides (e.g., pentose such as
10 arabinose, xylose, ribose, 2-deoxyribose and the like; hexose such as glucose, fructose, galactose, mannose, sorbose, rhamnose, fucose and the like), disaccharides (e.g., malt sugar, cellobiose, α,α -trehalose, lactose, sucrose),
celluloses (e.g., crystalline cellulose (including
15 microcrystalline cellulose)), inorganic products (e.g., anhydrous calcium phosphate, precipitated calcium carbonate, calcium silicate) and the like.

When any of the above-mentioned components has an effect of changing the interfacial tension and/or an effect of
20 shortening the gelling time, the seamless capsule of the present invention may even contain a component having such effect in an amount insufficient to significantly change the interfacial tension and insufficient to significantly shorten the gelling time.

25 [0024]

In the seamless capsule (A) of the present invention, the above-mentioned shell composition further comprises one or more kinds of solid pharmaceutically active ingredients. Such shell composition can be prepared, for example, by dispersing
30 a solid pharmaceutically active ingredient in an inert solvent (e.g., water, ethanol or a mixture thereof) to give a dispersion of the solid pharmaceutically active ingredient, and then mixing the dispersion of the solid pharmaceutically active ingredient and the below-mentioned aqueous shell
35 composition solution.

[0025]

Moreover, the seamless capsule (B) of the present invention may further comprise one or more kinds of solid pharmaceutically active ingredients in the above-mentioned
5 shell composition.

[0026]

In the present invention, the solid pharmaceutically active ingredient to be combined with the liquid pharmaceutically active ingredient is not particularly limited,
10 and it is appropriately selected in consideration of the effect of combined use with the liquid pharmaceutically active ingredient (e.g., synergistic action of efficacy, reduction of side effects, improved convenience for patients etc.).

For example, when the liquid pharmaceutically active
15 ingredient is the above-mentioned ω 3-fatty acid alkyl ester, HMG-CoA reductase inhibitors (e.g., statins such as cerivastatin, pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, itavastatin, rosuvastatin, pitavastatin and the like, or a salt thereof (e.g., sodium
20 salt, calcium salt)); squalene synthase inhibitors (e.g., compounds described in WO97/10224, preferably, lapaquistat acetate); and the like are used in consideration of the effect of combined use as a therapeutic agent for hyperlipidemia. Among these, atorvastatin, simvastatin and lapaquistat acetate
25 are preferable.

[0027]

Alternatively, as a solid pharmaceutically active ingredient to be combined with a ω 3-fatty acid alkyl ester, therapeutic agents for diabetes, therapeutic agents for
30 diabetic complications, antihypertensive agents, antiobesity agents, diuretics, chemotherapeutic agents, immunotherapeutic agents, antithrombotic agents, therapeutic agents for osteoporosis, antidementia agents, agents for ameliorating erectile dysfunction, therapeutic agents for urinary
35 incontinence or pollakiuria, therapeutic agents for dysuria

37

and the like can be used.

[0028]

As therapeutic agents for diabetes, insulin preparations (e.g., animal insulin preparations extracted from pancreas of bovine and swine; human insulin preparations genetically synthesized using *Escherichia coli*, yeast; zinc insulin; protamine zinc insulin; fragment or derivative of insulin (e.g., INS-1 etc.), oral insulin preparation and the like), insulin sensitizers (e.g., pioglitazone or a salt thereof (preferably hydrochloride), rosiglitazone or a salt thereof (preferably maleate), Tesaglitazar, Ragaglitazar, Muraglitazar, Edaglitazone, Metaglidasen, Naveglitazar, AMG-131, THR-0921), α -glucosidase inhibitors (e.g., voglibose, acarbose, miglitol, emiglitate), biguanides (e.g., metformin, buformin or a salt thereof (e.g., hydrochloride, fumarate, succinate)), insulin secretagogues [e.g., sulfonylurea (e.g., tolbutamide, glibenclamide, gliclazide, chlorpropamide, tolazamide, acetohexamide, glyclopyramide, glimepiride, glipizide, glybuzole), repaglinide, nateglinide, mitiglinide or calcium salt hydrate thereof], dipeptidyl peptidase IV inhibitors (e.g., Alogliptin, Vildagliptin, Sitagliptin, Saxagliptin, T-6666, TS-021), β 3 agonists (e.g., AJ-9677), GPR40 agonists, GLP-1 receptor agonists [e.g., GLP-1, GLP-1MR agent, NN-2211, AC-2993 (exendin-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131], amylin agonists (e.g., pramlintide), phosphotyrosine phosphatase inhibitors (e.g., sodium vanadate), gluconeogenesis inhibitors (e.g., glycogen phosphorylase inhibitors, glucose-6-phosphatase inhibitors, glucagon antagonists), SGLUT (sodium-glucose cotransporter) inhibitors (e.g., T-1095), 11β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitors (e.g., BVT-3498), adiponectin or agonist thereof, IKK inhibitors (e.g., AS-2868), leptin resistance improving drugs, somatostatin receptor agonists, glucokinase activators (e.g., Ro-28-1675), GIP (Glucose-dependent insulinitropic peptide) and the like can be mentioned.

[0029]

As therapeutic agents for diabetic complications, aldose reductase inhibitors (e.g., tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112, ranirestat (AS-
5 3201)), neurotrophic factor and increasing drugs thereof (e.g., NGF, NT-3, BDNF, neurotrophin production-secretion promoters described in WO01/14372 (e.g., 4-(4-chlorophenyl)-2-(2-methyl-1-imidazolyl)-5-[3-(2-methylphenoxy)propyl]oxazole)), PKC inhibitors (e.g., ruboxistaurin mesylate), AGE inhibitors
10 (e.g., ALT946, pimagedine, N-phenacylthiazolium bromide (ALT766), EXO-226, Pyridorin, pyridoxamine), active oxygen scavengers (e.g., thiocctic acid), cerebral vasodilators (e.g., tiapuride, mexiletine), somatostatin receptor agonists (e.g., BIM23190), and apoptosis signal regulating kinase-1 (ASK-1)
15 inhibitors can be mentioned.

[0030]

As antihypertensive agents, angiotensin converting enzyme inhibitors (e.g., captopril, enalapril, delapril), angiotensin II antagonists (e.g., candesartan cilexetil, losartan,
20 eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, olmesartan medoxomil, tasosartan, 1-[[2'-(2,5-dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-2-ethoxy-1H-benzoimidazole-7-carboxylic acid), calcium channel blockers (e.g., manidipine, nifedipine, nicardipine, amlodipine,
25 efonidipine), potassium channel openers (e.g., levcromakalim, L-27152, AL0671, NIP-121), clonidine and the like can be mentioned.

[0031]

As antiobesity agents, for example, antiobesity agents
30 acting on the central nervous system (e.g., dexfenfluramine, fenfluramine, phentermine, sibutramine, amfepramone, dexamphetamine, mazindol, phenylpropanolamine, clobenzorex; MCH receptor antagonists (e.g., SB-568849; SNAP-7941; compounds described in WO01/82925 and WO01/87834);
35 neuropeptide Y antagonists (e.g., CP-422935); cannabinoid

receptor antagonists (e.g., SR-141716, SR-147778); ghrelin antagonists; 11β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitors (e.g., BVT-3498)), pancreatic lipase inhibitors (e.g., orlistat, cetilistat (ATL-962)), $\beta 3$ agonists (e.g., AJ-9677), peptide anorexiant (e.g., leptin, CNTF (Ciliary Neurotropic Factor)), cholecystokinin agonists (e.g., linitript, FPL-15849), feeding deterrents (e.g., P-57) and the like can be mentioned.

[0032]

As diuretics, for example, xanthine derivatives (e.g., sodium salicylate and theobromine, calcium salicylate and theobromine), thiazide preparations (e.g., ethiazide, cyclopenthiazide, trichloromethiazide, hydrochlorothiazide, hydroflumethiazide, benzylhydrochlorothiazide, penflutizide, polythiazide, methyclothiazide), antialdosterone preparations (e.g., spironolactone, triamterene), carbonate dehydratase inhibitors (e.g., acetazolamide), chlorobenzenesulfonamide preparations (e.g., chlortalidone, mefruside, indapamide), azosemide, isosorbide, etacrynic acid, piretanide, bumetanide, furosemide and the like can be mentioned.

[0033]

As chemotherapeutic agents, for example, alkylating agents (e.g., cyclophosphamide, ifosfamide), metabolic antagonists (e.g., methotrexate, 5-fluorouracil and a derivative thereof (e.g., furtulon, Neo-Furtulon)), antitumor antibiotics (e.g., mitomycin, adriamycin), plant-derived antitumor agents (e.g., vincristine, vindesine, taxol), cisplatin, carboplatin, etoposide and the like can be mentioned.

[0034]

As immunotherapeutic agents, for example, microorganism or bacterial components (e.g., muramyl dipeptide derivatives, Picibanil), polysaccharides with immunity enhancing activity (e.g., lentinan, schizophyllan, krestin), cytokines obtained by genetic engineering techniques (e.g., interferon, interleukin (IL) (e.g., IL-1, IL-2, IL-12)), colony

stimulating factors (e.g., granulocyte colony stimulating factor, erythropoietin) and the like can be mentioned.

[0035]

As antithrombotic agents, for example, heparins (e.g.,
5 heparin sodium, heparin calcium, dalteparin sodium), warfarins
(e.g., warfarin potassium), anti-thrombin drugs (e.g.,
aragatroban), thrombolytic agents (e.g., urokinase, tisokinase,
alteplase, nateplase, monteplase, pamiteplase), platelet
aggregation inhibitors (e.g., ticlopidine hydrochloride,
10 cilostazol, ethyl icosapentate, beraprost sodium, sarpogrelate
hydrochloride) and the like can be mentioned.

[0036]

As therapeutic agents for osteoporosis, for example,
alfacalcidol, calcitriol, elcatonin, calcitonin salmon,
15 estriol, ipriflavone, risedronate disodium, pamidronate
disodium, alendronate sodium hydrate, incadronate disodium and
the like can be mentioned.

[0037]

As antidementia agents, for example, tacrine, donepezil,
20 rivastigmine, galanthamine and the like can be mentioned.

[0038]

As agents for ameliorating erectile dysfunction, for
example, apomorphine, sildenafil citrate and the like can be
mentioned.

25 [0039]

As therapeutic agents for urinary incontinence or
pollakiuria, for example, flavoxate hydrochloride, oxybutynin
hydrochloride, propiverine hydrochloride and the like can be
mentioned.

30 [0040]

As therapeutic agents for dysuria, for example,
acetylcholine esterase inhibitors (e.g., distigmine) and the
like can be mentioned.

[0041]

35 The seamless capsule of the present invention may use one

or more kinds of solid pharmaceutically active ingredients.

[0042]

Each component of the shell composition is, for example, blended and dissolved in an aqueous medium (e.g., water, ethanol and mixture thereof) and used for the production of a seamless capsule (the obtained solution is referred to as an "aqueous shell composition solution").

The concentration of the components (component concentration) other than water in the "aqueous shell composition solution" is preferably 15 - 35% w/w. When a low viscosity gelatin is used, the component concentration can be increased, which in turn shortens the drying time after production of a seamless capsule. Here, the low viscosity means 2 - 4 mPa·s. The viscosity is measured, for example, according to the method described in JIS.

[0043]

(Carrier liquid)

For production of the seamless capsule of the present invention, a "carrier liquid" generally used in this field can be employed.

Examples of the "carrier liquid" generally used in this field include oily substrates such as medium-chain triglyceride (MCT) oil, olive oil, soybean oil, corn oil and the like.

[0044]

(Preparation of seamless capsule)

The seamless capsule of the present invention is prepared using the above-mentioned "aqueous shell composition solution" and "capsule content" as materials, and a capsule production apparatus generally used for the production of seamless capsules (e.g., "SPHEREX" manufactured by Freund Corporation) and by a dropping immersed in a carrier liquid using multiple nozzles for the both components.

To be more specific, a "capsule content" flows out from an inner nozzle of multiple nozzles into a carrier liquid and

an "aqueous shell composition solution" from an outer nozzle thereof into the carrier liquid at constant rates, a fluid of these two layers is cut at given intervals to form droplets with an interfacial tension, and the outer shell layer is gelled by cooling to give seamless capsules. The obtained seamless capsules are cooled for a given time and dried to yield products.

However, production of the seamless capsule of the present invention is not limited to such production method and can also be produced by other method known in this field.

[0045]

The shape of the seamless capsule of the present invention is round, teardrop and the like, by which the present invention is not limited.

The size of the seamless capsule of the present invention can be appropriately adjusted by a known method. A capsule having a diameter within the range of 1 - 10 mm is preferable, and a capsule having a diameter within the range of 2 - 6 mm is more preferable.

[0046]

For the production of the seamless capsule of the present invention, it is preferable that the temperature conditions at the capsule formation point (near multiple nozzles) be appropriately controlled during production.

When the main component of a capsule content shows an excessively low or excessively high interfacial tension at a temperature near 25°C, as compared to appropriate interfacial tension, (especially when the content of the main component showing an excessively low or excessively high interfacial tension in the capsule content is high), it is particularly preferable for the production of a high quality seamless capsule to appropriately control the temperature.

In the present invention, the appropriate interfacial tension is, for example, 15 - 50 mN/m in the interface with an aqueous gelatin solution (21.25% w/w, 50°C). An interfacial

tension below this level can be classified as being
"excessively low", and an interfacial tension above this level
can be classified as being "excessively high". The interfacial
tension can be measured, for example, by the aforementioned
5 method. This numerical value is one index that varies within a
reasonable range depending on the kind of the capsule content
to which the present invention is applied. Those of ordinary
skill in the art can consider the necessity of temperature
control as appropriate at specific situations where the
10 present invention is applied.

[0047]

The seamless capsule of the present invention may further
have a shell layer free of a pharmaceutically active
ingredient on the outside of a capsule shell layer comprising
15 a solid pharmaceutically active ingredient dispersed therein.
As such shell layer, the below-mentioned coating is used.

[0048]

(coating)

In one embodiment, the seamless capsule of the present
20 invention may be further coated from the aspects of easy
administration, increased strength of the preparation, control
of dissolution property of the pharmaceutically active
ingredient from the preparation and the like. The coating
layer to be formed on the outside of a capsule shell layer
25 here may or may not contain a pharmaceutically active
ingredient.

[0049]

In the seamless capsule (C) of the present invention, the
solid pharmaceutically active ingredient is contained in a
30 coating layer rather than a shell layer. That is, seamless
capsule (C) has a coating layer comprising one or more kinds
of solid pharmaceutically active ingredients on the outside of
a capsule shell layer free of the solid pharmaceutically
active ingredient.

35 Seamless capsule (C) can be produced by the following

steps:

- 1) in the same manner as in the above-mentioned steps, a seamless capsule (capsule containing liquid pharmaceutically active ingredient) having a shell layer free of a solid pharmaceutically active ingredient is prepared;
- 2) a solid pharmaceutically active ingredient and a coating base and, where necessary, a coating additive are dispersed in or mixed with an inert solvent (e.g., water, ethanol or a mixture thereof) to give a solid pharmaceutically active ingredient dispersion coating solution (wherein the solid pharmaceutically active ingredient may be dissolved in the coating solution);
- 3) the coating solution obtained in the above-mentioned 2) is sprayed on the capsule obtained in the above-mentioned 1) by a rotary fluidized-bed granulator (e.g., MP-10; POWREX CORPORATION) and dried.

[0050]

In the seamless capsules (A) and (B) of the present invention, the coating layer preferably does not contain a pharmaceutically active ingredient.

When a coating layer free of a pharmaceutically active ingredient is formed on seamless capsules (A) and (B), the above-mentioned production method of seamless capsule (C) excluding the solid pharmaceutically active ingredient can be employed.

[0051]

Preferable examples of the coating base include sugar coating base, water-soluble film coating base, enteric film coating base, sustained-release film coating base and the like.

As sugar coating base, saccharides and sugar alcohols such as sucrose (including white soft sugar, granulated sugar), mannitol, erythritol and the like are used, and one or more kinds selected from talc, crystalline cellulose (including microcrystalline cellulose), precipitated calcium carbonate, gelatin, gum arabic (including gum arabic powder),

hydroxypropylmethylcellulose, titanium oxide, pullulan, carnauba wax and the like may be used in combination.

[0052]

As water-soluble film coating base, for example,
5 cellulose polymers such as hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose (e.g., hypromellose 2910), hydroxyethylcellulose, methylhydroxyethylcellulose and the like; synthetic polymers such as polyvinylacetal diethylaminoacetate, aminoalkyl methacrylate copolymer E
10 [Eudragit E (trade name)], polyvinylpyrrolidone and the like; polysaccharides such as pullulan, sodium alginate and the like; and the like can be mentioned.

[0053]

As enteric film coating base, for example, cellulose
15 polymers such as hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, carboxymethylethylcellulose, cellulose acetate phthalate and the like; acrylic acid polymers such as methacrylic acid copolymer L [Eudragit L (trade name)], methacrylic acid
20 copolymer LD [Eudragit L-30D55 (trade name)], methacrylic acid copolymer S [Eudragit S (trade name)] and the like; natural products such as shellac and the like; and the like can be mentioned.

[0054]

25 As sustained-release film coating base, for example, cellulose polymers such as ethylcellulose and the like; acrylic acid polymers such as aminoalkyl methacrylate copolymer RS [Eudragit RS (trade name)], ethyl acrylate-methyl methacrylate copolymer suspension [Eudragit NE (trade name)]
30 and the like; and the like can be mentioned.

[0055]

Preferable examples of coating additive include light shielding agents such as titanium oxide and the like, colorants such as red ferric oxide, yellow ferric oxide and
35 the like; plasticizers such as polyethylene glycol (e.g.,

48

macrogol 6000), triethyl citrate, castor oil, polysorbates and the like; organic acids such as citric acid, tartaric acid, malic acid, ascorbic acid and the like; and the like.

The above-mentioned additives may be used in a mixture of two or more kinds thereof at an appropriately ratio.

[0056]

For the production of the seamless capsule of the present invention, operations such as dispersion, stirring, coating and the like are performed according to methods conventionally used in the technical field of pharmaceutical preparations.

Dispersion can be performed, for example, by using a dispersion apparatus and the like.

Stirring can be performed, for example, by using a stirring device such as propeller stirrer, stir bar and the like.

Coating can be performed, for example, by using a fluidized granulator, a film coating apparatus and the like.

[0057]

When a shell composition contains a solid pharmaceutically active ingredient, an inactive intermediate layer may be formed between the capsule content and the capsule shell layer to avoid interaction caused by the contact of a liquid pharmaceutically active ingredient in the capsule and a solid pharmaceutically active ingredient in the capsule shell layer.

The intermediate layer can be formed by molding, simultaneously with a shell layer containing a pharmaceutically active ingredient, the aforementioned shell composition free of a pharmaceutically active ingredient, a coating base and/or a coating additive as materials by using multiple nozzles during capsule formation.

[0058]

The component ratio of the capsule shell layer to the whole preparation may be changed for the purpose of controlling the dissolution property of the pharmaceutically

active ingredient from the preparation.

[0059]

The component ratio of the coating layer (shell layer) free of a pharmaceutically active ingredient, which is formed on the outside of the capsule shell layer, to the whole preparation may be changed for the purpose of controlling the dissolution property of the pharmaceutically active ingredient from the preparation.

[0060]

The seamless capsule of the present invention may be filled in a different capsule (e.g., hard capsule).

The seamless capsule of the present invention and a capsule filled with the seamless capsule may have a mark or letters for identification.

[0061]

The capsule preparation of the present invention can be safely administered to mammals (e.g., mouse, rat, rabbit, cat, dog, bovine, horse, monkey, human).

[0062]

The dose of the seamless capsule of the present invention need only be an effective amount of each pharmaceutically active ingredient to be contained in the seamless capsule. While the administration frequency of the seamless capsule of the present invention to the aforementioned mammals in one day varies depending on the properties of the pharmaceutically active ingredient to be contained, it is typically 1 - 3 times a day.

[0063]

As a specific example, the effective amount of OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 is 100 - 6000 mg/day for an adult (body weight 60 kg).

An effective amount of lapaquistat acetate is, for example, 1 - 100 mg/day for an adult (body weight 60 kg).

An effective amount of statin is, for example, 1 - 100 mg/day for an adult (body weight 60 kg).

[0064]

The number of seamless capsules to be ingested per administration is appropriately set according to the content of the pharmaceutically active ingredient in one capsule.

5 When plural seamless capsules are to be ingested per administration, seamless capsules in the number necessary for one administration may be filled in one or several packages or capsules (e.g., hard capsules).

[0065]

10 Specific examples of a particularly preferable seamless capsule of the present invention include the following:

a seamless capsule (B) containing 25 mg of OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 and 1.25 mg of lapaquistat acetate per capsule;

15 a seamless capsule (B) containing 25 mg of OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 and 2 mg of simvastatin per capsule;

a seamless capsule (B) containing 25 mg of OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 and 2 mg of atorvastatin per capsule;

a seamless capsule (A) containing 25 mg of OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 and 1.25 mg of lapaquistat acetate per capsule;

20 a seamless capsule (A) containing 25 mg of OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 and 2 mg of simvastatin per capsule;

a seamless capsule (C) containing 25 mg of OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 and 1.25 mg of lapaquistat acetate per capsule; and

25 a seamless capsule (C) containing 25 mg of OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 and 2 mg of simvastatin per capsule.

[0066]

In view of the content uniformity and stability of each pharmaceutically active ingredient during long-term preservation, seamless capsules (A) and (C) are preferable.

30 In view of the simplification of production steps, seamless capsule (B) is preferable.

Examples

[0067]

35 The present invention is explained in more detail in the following Examples, Control Examples and Evaluation Examples,

which are not to be construed as limitative.

As preparation additives, those listed in the Japanese Pharmacopoeia Fifteenth Edition, the Japanese Pharmacopoeia Pharmaceutical Codex or Pharmaceutical Excipients 2003, were
5 used in the following Examples and Control Examples.

In the following Examples, the composition ratio shows weight ratio.

[0068]

Example 1

10 According to the composition ratio in the following Table 1, the seamless capsule (B) of the present invention was produced.

Gelatin (jelly strength 250 g) (2548.3 g), concentrated glycerin (300.7 g), sorbitol solution (214.8 g) (solid
15 content: 150.36 g), and yellow dye No. 5 (0.63 g) were dissolved in purified water (6935.56 g) heated to 52°C, and the mixture was degassed under reduced pressure to give an aqueous shell composition solution.

To OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 (6000 g) was added
20 powdery lapaquistat acetate (300 g), and the solid pharmaceutically active ingredient was dispersed by using a dispersion apparatus (manufactured by POLYTRON, KINEMATICA AG) to give a capsule content.

Using an apparatus for seamless capsule production
25 (SPHEREX, manufactured by Freund Corporation), a seamless capsule was prepared from the aqueous shell composition solution and the capsule content. Using MCT oil as a carrier liquid, capsulation was performed at 25 capsules per second.

The obtained capsules were cooled in a refrigerator, and
30 dried in a drier until the water activity reached not more than 0.2. Then the carrier liquid on the capsule surface was wiped off to give the seamless capsules (B) of the present invention containing 25 mg of OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 and 1.25 mg of lapaquistat acetate per capsule.

35 [0069]

Table 1

composition ratio	(-)
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90	1000.00
lapaquistat acetate	50.00
gelatin (jelly strength 250 g)	363.56
concentrated glycerin	42.90
sorbitol	21.45
yellow dye No. 5	0.090
purified water	998.67

[0070]

Example 2

5 According to the composition ratio in the following Table 2, the seamless capsule (B) of the present invention was produced.

 Gelatin (jelly strength 261 g) (6372.0 g), concentrated glycerin (750.0 g), sorbitol solution (540.0 g) (solid
10 content: 378.0 g), and yellow dye No. 5 (1.56 g) were dissolved in purified water (22338 g) heated to 52°C, and the mixture was degassed under reduced pressure to give an aqueous shell composition solution.

 To OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 (3000 g) was added
15 powdery simvastatin (240 g), and the solid pharmaceutically active ingredient was dispersed by using a dispersion apparatus (manufactured by POLYTRON, KINEMATICA AG) to give a capsule content.

 Using an apparatus for seamless capsule production
20 (SPHEREX, manufactured by Freund Corporation), a seamless capsule was prepared from the aqueous shell composition solution and the capsule content. Using MCT oil as a carrier liquid, capsulation was performed at 25 capsules per second.

 The obtained capsules were cooled in a refrigerator, and
25 dried in a drier until the water activity reached not more than 0.2. Then the carrier liquid on the capsule surface was wiped off to give the seamless capsules (B) of the present

invention containing 25 mg of OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 and 2 mg of simvastatin per capsule.

[0071]

Table 2

composition ratio	(-)
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90	1000.00
simvastatin	80.00
gelatin (jelly strength 261 g)	360.16
concentrated glycerin	42.39
sorbitol	21.37
yellow dye No. 5	0.088
purified water	1271.74

5

[0072]

Example 3

According to the composition ratio in the following Table 3, the seamless capsule (B) of the present invention was
10 produced.

Gelatin (jelly strength 261 g) (3186.0 g), concentrated glycerin (375.0 g), sorbitol solution (270.0 g) (solid content: 189.0 g), and yellow dye No. 5 (0.78 g) were dissolved in purified water (11169 g) heated to 52°C, and the
15 mixture was degassed under reduced pressure to give an aqueous shell composition solution.

To OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 (3000 g) was added powdery atorvastatin (240 g), and the solid pharmaceutically active ingredient was dispersed by using a dispersion
20 apparatus (manufactured by POLYTRON, KINEMATICA AG) to give a capsule content.

Using an apparatus for seamless capsule production (SPHEREX, manufactured by Freund Corporation), a seamless capsule was prepared from the aqueous shell composition
25 solution and the capsule content. Using MCT oil as a carrier liquid, capsulation was performed at 25 capsules per second.

The obtained capsules were cooled in a refrigerator, and

dried in a drier until the water activity reached not more than 0.2. Then the carrier liquid on the capsule surface was wiped off to give the seamless capsules (B) of the present invention containing 25 mg of OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 and 5 2 mg of atorvastatin per capsule.

[0073]

Table 3

composition ratio	(-)
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90	1000.00
atorvastatin	80.00
gelatin (jelly strength 261 g)	360.16
concentrated glycerin	42.39
sorbitol	21.37
yellow dye No. 5	0.088
purified water	1271.74

[0074]

10 Example 4

According to the composition ratio in the following Table 4, the seamless capsule (A) of the present invention was produced.

15 Gelatin (jelly strength 250 g) (7517.5 g), concentrated glycerin (902.1 g), sorbitol solution (644.4 g) (solid content: 451.1 g), and yellow dye No. 5 (1.859 g) were dissolved in purified water (20807.8 g) heated to 52°C, and the mixture was degassed under reduced pressure to give a high concentration aqueous shell composition solution.

20 Powdery lapaquistat acetate (525 g) was added to heated purified water (2000 g), and the mixture was applied to a dispersion apparatus (POLYTRON, manufactured by KINEMATICA AG) to give a dispersion of solid pharmaceutically active ingredient. The solution was added to high concentration 25 aqueous shell composition solution (10000 g), and the mixture was stirred, and degassed under reduced pressure to give an aqueous shell composition solution containing a solid

pharmaceutically active ingredient dispersed therein.

To the high concentration aqueous shell composition solution was added heated purified water. The mixture was diluted to a solid content concentration of 25% (2 kg of purified water was added per 10 kg), stirred and degassed under reduced pressure to give an aqueous shell composition solution.

As a capsule content, OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 (5616 g) was used.

Using an apparatus for seamless capsule production (SPHEREX, manufactured by Freund Corporation), a seamless capsule having a double film structure comprising an inner shell layer formed from the aqueous shell composition solution wherein a solid pharmaceutically active ingredient was dispersed (first layer), and an outer shell layer formed from the aqueous shell composition solution (second layer) was prepared. Using MCT oil as a carrier liquid, capsulation was performed at 20 capsules per second.

The obtained capsules were cooled in a refrigerator, and dried in a drier until the water activity reached not more than 0.2. Then the carrier liquid on the capsule surface was wiped off to give the seamless capsule (A) of the present invention containing 20 mg of OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 and 1.25 mg of lapaquistat acetate per capsule.

[0075]

[Table 4]

composition ratio	(-)
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90	1000.00
lapaquistat acetate	50.17
gelatin (jelly strength 250 g)	725.12
concentrated glycerin	87.02
sorbitol	43.51
yellow dye No. 5	0.179
purified water	2216.86

54

[0076]

Example 5

According to the composition ratio in the following Table 5, the seamless capsule (A) of the present invention was produced.

Gelatin (jelly strength 261 g) (3186.0 g), concentrated glycerin (375.0 g), sorbitol solution (270.0 g) (solid content: 189 g), and yellow dye No. 5 (0.780 g) were dissolved in purified water (8669.0 g) heated to 52°C, and the mixture was degassed under reduced pressure to give 30% concentration aqueous shell composition solution.

Powdery simvastatin (140 g) was added to heated purified water (333 g), and the mixture was applied to a dispersion apparatus (POLYTRON, manufactured by KINEMATICA AG) to give a dispersion of solid pharmaceutically active ingredient. The solution was added to 30% concentration aqueous shell composition solution (1667 g), and the mixture was stirred, and degassed under reduced pressure to give an aqueous shell composition solution containing a pharmaceutically active ingredient dispersed therein.

To the 30% concentration aqueous shell composition solution was added heated purified water. The mixture was diluted to a solid content concentration of 25% (2 kg of purified water was added per 10 kg), stirred and degassed under reduced pressure to give an aqueous shell composition solution.

As a capsule content, OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 (5000 g) was used.

Using an apparatus for seamless capsule production (SPHEREX, manufactured by Freund Corporation), a seamless capsule having a double film structure comprising an inner shell layer formed from the aqueous shell composition solution wherein a solid pharmaceutically active ingredient was dispersed (first layer), and an outer shell layer formed from the aqueous shell composition solution (second layer) was

SS

prepared. Using MCT oil as a carrier liquid, capsulation was performed at 20 capsules per second.

The obtained capsules were cooled in a refrigerator, and dried in a drier until the water activity reached not more than 0.2. Then the carrier liquid on the capsule surface was wiped off to give the seamless capsule (A) of the present invention containing 25 mg of OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 and 2 mg of simvastatin per capsule.

[0077]

10 [Table 5]

composition ratio	(-)
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90	1000.00
simvastatin	80.00
gelatin (jelly strength 261 g)	728.64
concentrated glycerin	85.76
sorbitol	43.23
yellow dye No. 5	0.178
purified water	2572.67

[0078]

Example 6

According to the composition ratio in the following Table 6, the seamless capsule (C) of the present invention was produced.

Gelatin (1) (jelly strength 245 g) (3158 g), gelatin (2) (jelly strength 297 g) (1579 g), concentrated glycerin (559.0 g), sorbitol solution (399.2 g) (solid content: 299.4 g), and yellow dye No. (51.17 g) were dissolved in purified water (16610 g) heated to 52°C, and the mixture was degassed under reduced pressure to give an aqueous shell composition solution.

As a capsule content, OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 (11000 g) was used.

25 Using an apparatus for seamless capsule production (SPHEREX, manufactured by Freund Corporation), a seamless capsule was prepared from the capsule content and the aqueous

56

shell composition solution. Using MCT oil as a carrier liquid, capsulation was performed at 25 capsules per second

The obtained capsules were cooled in a refrigerator, and dried in a drier until the water activity reached not more than 0.2. Then the carrier liquid on the capsule surface was wiped off to give a capsule containing a liquid pharmaceutically active ingredient.

Erythritol (210 g) and gum arabic (80 g) were dissolved in purified water (800 g), and powdery lapaquistat acetate (50 g), crystalline cellulose (20 g) and talc (40 g) were added. The mixture was dispersed and mixed in a dispersion apparatus (manufactured by IKA) to give a coating solution containing a solid pharmaceutically active ingredient dispersed therein.

Using a rotary fluidized-bed granulator (MP-10, manufactured by POWREX CORPORATION), the coating solution containing the solid pharmaceutically active ingredient dispersed therein was sprayed on the capsule containing the liquid pharmaceutically active ingredient, and dried to form a coating, whereby the seamless capsule (C) of the present invention containing 25 mg of OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 and 1.25 mg of lapaquistat acetate per capsule was obtained.

[0079]

[Table 6]

composition ratio	(-)
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90	1000.00
gelatin (1) (jelly strength 245 g)	242.94
gelatin (2) (jelly strength 297 g)	121.47
concentrated glycerin	43.00
sorbitol	21.50
yellow dye No. 5	0.090
purified water	1287.00
lapaquistat acetate	50.0
erythritol	210.0
gum arabic powder	80.0
talc	40.0

57

crystalline cellulose	20.0
purified water	800.0

[0080]

Example 7

According to the composition ratio in the following Table
5 7, the seamless capsule (C) of the present invention was
produced.

Gelatin (1) (jelly strength 245 g) (3158 g), gelatin (2)
(jelly strength 297 g) (1579 g), concentrated glycerin (559.0
g), sorbitol solution (399.2 g) (solid content: 299.4 g), and
10 yellow dye No. 5 (1.17 g) were dissolved in purified water
(16610 g) heated to 52°C, and the mixture was degassed under
reduced pressure to give an aqueous shell composition solution.

As a capsule content, OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 (11000
g) was used.

15 Using an apparatus for seamless capsule production
(SPHEREX, manufactured by Freund Corporation), a seamless
capsule was prepared from the capsule content and the aqueous
shell composition solution. Using MCT oil as a carrier liquid,
capsulation was performed at 25 capsules per second.

20 The obtained capsules were cooled in a refrigerator, and
dried in a drier until the water activity reached not more
than 0.2. Then the carrier liquid on the capsule surface was
wiped off to give a capsule containing a liquid
pharmaceutically active ingredient.

25 Erythritol (180 g) and gum arabic (80 g) were dissolved
in purified water (800 g), and powdery simvastatin (80 g),
crystalline cellulose (20 g) and talc (40 g) were added. The
mixture was dispersed and mixed in a dispersion apparatus
(manufactured by IKA) to give a coating solution containing a
30 solid pharmaceutically active ingredient dispersed therein.

Using a rotary fluidized-bed granulator (MP-10,
manufactured by POWREX CORPORATION), the coating solution
containing the solid pharmaceutically active ingredient

dispersed therein was sprayed on the capsule containing the liquid pharmaceutically active ingredient, and dried to form a coating, whereby the seamless capsule (C) of the present invention containing 25 mg of OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 and 2 mg of simvastatin per capsule was obtained.

[0081]

[Table 7]

composition ratio	(-)
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90	1000.00
gelatin (1) (jelly strength 245 g)	242.94
gelatin (2) (jelly strength 297 g)	121.47
concentrated glycerin	43.00
sorbitol	21.50
yellow dye No. 5	0.090
purified water	1287.00
simvastatin	80.0
erythritol	180.0
gum arabic powder	80.0
talc	40.0
crystalline cellulose	20.0
purified water	800.0

[0082]

10 Example 8

According to the composition ratio in the following Table 8, the seamless capsule (C) of the present invention was produced.

15 Gelatin (1) (jelly strength 245 g) (3158 g), gelatin (2) (jelly strength 297 g) (1579 g), concentrated glycerin (559.0 g), sorbitol solution (399.2 g) (solid content: 299.4 g), and yellow dye No. 5 (1.17 g) were dissolved in purified water (16610 g) heated to 52°C, and the mixture was degassed under reduced pressure to give an aqueous shell composition solution.

20 As a capsule content, OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 (11000 g) was used.

Using an apparatus for seamless capsule production (SPHEREX, manufactured by Freund Corporation), a seamless capsule was prepared from the capsule content and the aqueous shell composition solution. MCT oil used as a carrier liquid was encapsulated at 25 capsules per second.

The obtained capsules were cooled in a refrigerator, and dried in a drier until the water activity reached not more than 0.2. Then the carrier liquid on the capsule surface was wiped off to give a capsule containing a liquid pharmaceutically active ingredient.

Granulated sugar (210 g) and gum arabic (80 g) were dissolved in purified water (800 g), and powdery lapaquistat acetate (50 g), crystalline cellulose (20 g) and talc (40 g) were added. The mixture was dispersed and mixed in a dispersion apparatus (manufactured by IKA) to give a coating solution containing a solid pharmaceutically active ingredient dispersed therein.

Using a rotary fluidized-bed granulator (MP-10, manufactured by POWREX CORPORATION), the coating solution containing the solid pharmaceutically active ingredient dispersed therein was sprayed on the capsule containing the liquid pharmaceutically active ingredient, and dried to form a coating, whereby the seamless capsule (C) of the present invention containing 25 mg of OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 and 1.25 mg of lapaquistat acetate per capsule was obtained.

[0083]

[Table 8]

composition ratio	(-)
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90	1000.00
gelatin (1) (jelly strength 245 g)	242.94
gelatin (2) (jelly strength 297 g)	121.47
concentrated glycerin	43.00
sorbitol	21.50
yellow dye No. 5	0.090
purified water	1287.00

lapaquistat acetate	50.0
granulated sugar	210.0
gum arabic	80.0
talc	40.0
crystalline cellulose	20.0
purified water	800.0

[0084]

Example 9

According to the composition ratio in the following Table 9, the seamless capsule (C) of the present invention was produced.

Gelatin (1) (jelly strength 245 g) (3158 g), gelatin (2) (jelly strength 297 g) (1579 g), concentrated glycerin (559.0 g), sorbitol solution (399.2 g) (solid content: 299.4 g), and yellow dye No. 5 (1.17 g) were dissolved in purified water (16610 g) heated to 52°C, and the mixture was degassed under reduced pressure to give an aqueous shell composition solution.

As a capsule content, OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 (11000 g) was used.

Using an apparatus for seamless capsule production (SPHEREX, manufactured by Freund Corporation), a seamless capsule was prepared from the capsule content and the aqueous shell composition solution. Using MCT oil as a carrier liquid, capsulation was performed at 25 capsules per second.

The obtained capsules were cooled in a refrigerator, and dried in a drier until the water activity reached not more than 0.2. Then the carrier liquid on the capsule surface was wiped off to give a capsule containing a liquid pharmaceutically active ingredient.

Granulated sugar (160 g) and gum arabic (80 g) were dissolved in purified water (800 g), and powdery simvastatin (80 g), crystalline cellulose (20 g), titanium oxide (20 g) and talc (40 g) were added. The mixture was dispersed and mixed in a dispersion apparatus (manufactured by IKA) to give

61
a coating solution containing a solid pharmaceutically active ingredient dispersed therein.

Using a rotary fluidized-bed granulator (MP-10, manufactured by POWREX CORPORATION), a coating solution
5 containing the solid pharmaceutically active ingredient dispersed therein was sprayed on a capsule containing the liquid pharmaceutically active ingredient, and dried to form a coating, whereby the seamless capsule (C) of the present invention containing 25 mg of OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 and
10 2 mg of simvastatin per capsule was obtained.

[0085]

[Table 9]

composition ratio	(-)
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90	1000.00
gelatin (1) (jelly strength 245 g)	242.94
gelatin (2) (jelly strength 297 g)	121.47
concentrated glycerin	43.00
sorbitol	21.50
yellow dye No. 5	0.090
purified water	1287.00
simvastatin	80.0
granulated sugar	160.0
gum arabic powder	80.0
talc	40.0
crystalline cellulose	20.0
titanium oxide	20.0
purified water	800.0

[0086]

15 Control Example 1

According to the formulation shown in Table 1, a preparation (film-coated tablet) was produced.

Lapaquistat acetate (3776 g), lactose hydrate (12270 g) and cornstarch (4500 g) were placed in a fluid bed granulator
20 (FD-S2, manufactured by POWREX CORPORATION), mixed with

residual heat, and 5% aqueous hydroxypropylcellulose solution (13510 g) was sprayed to give a granulated powder of lapaquistat acetate. The obtained granulated powder (19810 g) of lapaquistat acetate was applied to a powermill (manufactured by SHOWA KAGAKUKIKAI CO., LTD.) to give a sieved powder. The granulation and sieve were performed twice, and to the obtained sieved powder (38210 g) of lapaquistat acetate were added carmellose calcium (2025 g) and magnesium stearate (270 g) to give a mixed granule. The mixed granule was tableted by a tableting machine (AQUARIUS 36K, manufactured by KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) using a round type (9.5 mm) punch into tablets weighing 300 mg per tablet. Onto the obtained tablets (34500 g) was sprayed a film coating solution [comprising hydroxypropylmethylcellulose (2244 g), polyethylene glycol 6000 (450 g), titanium oxide (300 g) and red ferric oxide (6 g)] by a pan-type coater (Hi-Coater HCF-100N, manufactured by Freund Corporation) to apply a coating (10 mg per tablet), whereby control film-coated tablets containing 50 mg of lapaquistat acetate per tablet was obtained.

[Table 10]

component	content (mg) per tablet
lapaquistat acetate	50.0
lactose hydrate	164.0
cornstarch	60.0
Hydroxypropylcellulose aqueous solution	9.0
carmellose calcium	15.0
magnesium stearate	2.0
hydroxypropylmethylcellulose	7.48
polyethylene glycol 6000	1.5
titanium oxide	1.0
red ferric oxide	0.02

[0087]

Control Example 2

Gelatin (1) (jelly strength 245 g) (3158 g), gelatin (2) (jelly strength 297 g) (1579 g), concentrated glycerin (559.0 g), sorbitol solution (399.2 g) (solid content: 299.4 g), and
5 yellow dye No. 5 (1.17 g) were dissolved in purified water (16610 g) heated to 52°C, and the mixture was degassed under reduced pressure to give an aqueous shell composition solution.

As a capsule content, OMEGA-3-ACID ETYYL ESTERS 90 (11000 g) was used.

10 Using an apparatus for seamless capsule production (SPHEREX, manufactured by Freund Corporation), a seamless capsule was prepared from the capsule content and the aqueous shell composition solution. Using MCT oil as a carrier liquid, capsulation was performed at 25 capsules per second.

15 The obtained capsules were cooled in a refrigerator, and dried in a drier until the water activity reached not more than 0.2. Then the carrier liquid on the capsule surface was wiped off to give a control seamless capsule containing 25 mg of OMEGA-3-ACID ETYYL ESTERS 90 per capsule.

20 [0088]

[Table 11]

composition ratio	(-)
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90	1000.00
gelatin (1) (jelly strength 245 g)	242.94
gelatin (2) (jelly strength 297 g)	121.47
concentrated glycerin	43.00
sorbitol	21.50
yellow dye No. 5	0.090
purified water	1287.00

[0089]

Control Example 3

25 As a preparation containing simvastatin, ZOCOR 80 mg tablet (manufactured by Merck & Co., Inc.) was used.

[0090]

Evaluation Example 1

Using the concentration of lapaquistat acetate in plasma as an index, bioabsorbability was evaluated.

The preparations produced in Example 1, Example 4 and
5 Example 8, and the preparation of Control Example 1 were administered by gavage to a dog, blood samples were collected over time and the concentration of lapaquistat acetate in plasma was evaluated.

The preparations of Example 1, Example 4 and Example 8,
10 and the preparation of Control Example 1 were administered to the same dog after a 1 week administration pause period. The dog was fasted from the evening of the previous day of each administration day and, on the administration day, fed after the completion of blood sample collection 6 hr after
15 administration.

A pentagastrin intramuscular administration solution (about 6 µg/kg) was intramuscularly administered 10 min before administration of each preparation and 5 min after administration thereof.

20 The administration method of the preparations was as follows. Purified water (about 10 mL) was given with a disposable syringe immediately before administration of the preparations, the preparations of Example 1, Example 4 and Example 8 were given by one administration unit (40 seamless
25 capsules), one tablet of the preparation of Control Example 1 was administered by gavage, and further, purified water (about 40 mL) was additionally given.

The blood samples were collected before administration and 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 and 48 hr (total 12 time
30 points) after administration. The blood samples before administration were collected before administering pentagastrin. The method of collecting blood samples and separating plasma included collecting not less than about 2.5 mL of blood from cephalic vein of forearm with a disposable
35 syringe added with heparin sodium (Novo-Heparin 10,000 units:

65

manufactured by MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.). The collected blood was centrifuged (4°C, 3,000 rpm, 15 min) to give not less than 0.5 mL of plasma. The obtained plasma was dispensed to a sample tube and cryopreserved in a freezer at -
5 30°C (MDF-U537D, manufactured by SANYO Electric Biomedical Co., Ltd., temperature set to -30°C, tolerable range -20°C to -40°C). The concentration (ng/mL) of lapaquistat acetate in this cryopreserved plasma was measured by LC/MS/MS test.

The results are shown in Fig. 1. The preparations of
10 Example 1, Example 4 and Example 8 showed lapaquistat acetate absorption profile equivalent to that of the preparation of Comparative Example 1. Therefrom it was shown that, even when the seamless capsule of the present invention was used, bioabsorbability of the pharmaceutically active ingredient
15 contained therein was equivalent to that of a single agent.

[0091]

Evaluation Example 2

Using the concentration of simvastatin in plasma as an index, bioabsorbability was evaluated.

20 The preparations produced in Example 2, Example 5 and Example 9, and the preparation of Control Example 3 were administered by gavage to a dog, blood samples were collected over time and the concentration in plasma was evaluated.

The preparations of Example 2, Example 5 and Example 9,
25 and the preparation of Control Example 3 were administered to the same dog after a 1 week administration pause period. The dog was fasted from the evening of the previous day of each administration day and, on the administration day, fed after the completion of blood sample collection 12 hr after
30 administration.

A pentagastrin intramuscular administration solution (about 6 µg/kg) was intramuscularly administered 10 min before administration of each preparation and 5 min after administration thereof.

35 The administration method of the preparations was as

follows. Purified water (about 10 mL) was given with a disposable syringe immediately before administration of the preparations, the preparations of Example 2, Example 5 and Example 9 were given by one administration unit (40 seamless capsules), one tablet of the preparation of Control Example 3 was administered by gavage, and further, purified water (about 40 mL) was additionally given.

The blood samples were collected before administration and 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 and 48 hr (total 9 time points) after administration. The blood samples before administration were collected before administering pentagastrin. The method of collecting blood samples and separating plasma included collecting about 2.0 mL of blood from cephalic vein of forearm with a disposable syringe added with heparin sodium (Novo-Heparin 10,000 units: manufactured by MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.). The collected blood was centrifuged (4°C, 3,000 rpm, 15 min) to give not less than 0.5 mL of plasma. The obtained plasma was dispensed to a sample tube and cryopreserved in a freezer at -30°C (MDF-U537D, manufactured by SANYO Electric Biomedical Co., Ltd., temperature set to -30°C, tolerable range -20°C to -40°C). The concentration (ng/mL) of simvastatin in this cryopreserved plasma was measured by LC/MS/MS test.

The results are shown in Fig. 2. The preparations of Example 2, Example 5 and Example 9 showed simvastatin absorption profile equivalent to that of the preparation of control Example 3. Therefrom it was shown that, even when the seamless capsule of the present invention was used, bioabsorbability of the pharmaceutically active ingredient contained therein was equivalent to that of a single agent.

[0092]

Evaluation Example 3

The stability of the preparation produced in Example 2 was evaluated. The preparation of Example 2 was divided into small portions, placed in glass bottles and plugged. They were

67

preserved for 2 months in a system humidity-conditioned at 40°C, 75%RH (relative humidity 75%), and the residual ratio and analogue (decomposed product derived from simvastatin) were measured. The preparation of Control Example 2 was also
5 preserved in the same manner for analogue evaluation.

The amount of simvastatin in the preparation of Example 2 was quantified as follows. The seamless capsules (20 capsules) of Example 2 were collected, placed in a 100 mL measuring flask, and completely disintegrated with purified water (50
10 mL) added thereto. Thereafter, acetonitrile was added to 100 mL, the mixture was subjected to a filtration treatment using a filter (Acrodisc GF, 25 mm 0.45 µm PVDF, manufactured by Japan Pall Corporation) and the obtained solution (20 µL) was measured.

15 The content of simvastatin was measured according to HPLC method under the following conditions.

[0093]

[Residual rate measurement]

measurement wavelength: 249 nm

20 column: CAPCELL PAK C18 AQ, 5 µm, 4.6 mm i.d.×15 cm
(manufactured by Shiseido Co., Ltd.)

mobile phase: acetonitrile/0.01 mol/L phosphate buffer (pH 3.5) mixed solution (3:2)

oven temperature: around 25°C

25 [0094]

[Analogue measurement]

measurement wavelength: 249 nm

column: CAPCELL PAK C18 AQ, 5 µm, 4.6 mm i.d.×15 cm
(manufactured by Shiseido Co., Ltd.)

30 mobile phase A: 0.01 mol/L phosphate buffer (pH 3.5)/acetonitrile mixed solution (14:11)

mobile phase B: 0.01 mol/L phosphate buffer (pH 3.5)/acetonitrile mixed solution (1:4)

oven temperature: around 25°C

35 gradient program (linear gradient)

[0095]

[Table 12]

time (min)	mobile phase A (%)	mobile phase B (%)
0	100	0
0-30	100	0
30-80	100→0	0→100
80-125	0	100
125-126	0→100	100→0
126-140	100	0

[0096]

5 The analogue was evaluated as follows. The amounts of increase in the analogues after preservation for 2 months of the preparation of Example 2 and the preparation of control Example 2 were calculated, and the amount of increase in the analogue of the preparation of Control Example 2 was
 10 subtracted from that of the preparation of Example 2. An analogue with a negative increase was removed from the calculation.

 The results are shown in Table 13. The preparation of Example 2 did not show a decrease in the simvastatin content,
 15 and the amount of increase in the analogue was below the threshold value of toxicity confirmation as defined in ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) guidelines. Therefrom it was shown that the seamless
 20 capsule of the present invention is superior in stability.

[0097]

[Table 13]

	after preservation at 40°C, 75%RH for 2 months
residual ratio	99.6%
amount of increase in analogue derived from simvastatin	relative retention time (1.7): 0.04% relative retention time (2.0): 0.13%

Industrial Applicability

[0098]

The seamless capsule of the present invention has advantages in that (1) each of the liquid and solid
5 pharmaceutically active ingredients can achieve bioabsorbability equivalent to that of the corresponding single agent; (2) the dissolution property of each of the liquid and solid pharmaceutically active ingredients can be controlled; (3) each active ingredient can be present stably;
10 (4) the preparation is superior in portability and easy administration since it can be downsized; (5) the production costs can be suppressed as compared to conventional combination agents since the production steps can be simplified; and the like.

15 [0099]

This application is based on patent application No. 2008-003634 filed in Japan, the contents of which are incorporated in full herein.

70

[1] A seamless capsule comprising one or more kinds of liquid
pharmaceutically active ingredients and one or more kinds of
5 solid pharmaceutically active ingredients.

[2] The seamless capsule according to claim 1, wherein a
liquid pharmaceutically active ingredient is encapsulated in
the form of a liquid pharmaceutical composition, and a solid
10 pharmaceutically active ingredient is dispersed in a capsule
shell layer.

[3] The seamless capsule according to claim 2, further
comprising a shell layer free of a pharmaceutically active
15 ingredient on the outside of the capsule shell layer
comprising a solid pharmaceutically active ingredient
dispersed therein.

[4] The seamless capsule according to claim 1, wherein a
20 liquid pharmaceutically active ingredient is encapsulated in
the form of a liquid pharmaceutical composition, and a solid
pharmaceutically active ingredient is dispersed in the liquid
pharmaceutical composition.

25 [5] The seamless capsule according to claim 1, wherein a
liquid pharmaceutically active ingredient is encapsulated in
the form of a liquid pharmaceutical composition, and a solid
pharmaceutically active ingredient is applied onto a capsule
shell layer free of the pharmaceutically active ingredient.

30 [6] The seamless capsule according to any one of claims 1 to 5,
wherein the liquid pharmaceutically active ingredient is a ω 3-
fatty acid ethyl ester.

35 [7] The seamless capsule according to any one of claims 1 to 5,

71
wherein the liquid pharmaceutical composition comprises not less than 90% w/w of a ω 3-fatty acid ethyl ester.

[8] The seamless capsule according to claim 7, wherein the ω 3-fatty acid ethyl ester comprises EPA ethyl ester and DHA ethyl ester and the liquid pharmaceutical composition comprises not less than 80% w/w in total of these two components.

[9] The seamless capsule according to claim 8, wherein the liquid pharmaceutical composition comprises not less than 40% w/w of EPA ethyl ester and not less than 34% w/w of DHA ethyl ester.

[10] The seamless capsule according to claim 9, wherein the liquid pharmaceutical composition is OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS 90 in the European Pharmacopoeia.

[11] The seamless capsule according to any one of claims 1 to 5, wherein the solid pharmaceutically active ingredient is lapaquistat acetate.

[12] The seamless capsule according to any one of claims 1 to 5, wherein the solid pharmaceutically active ingredient is statin.

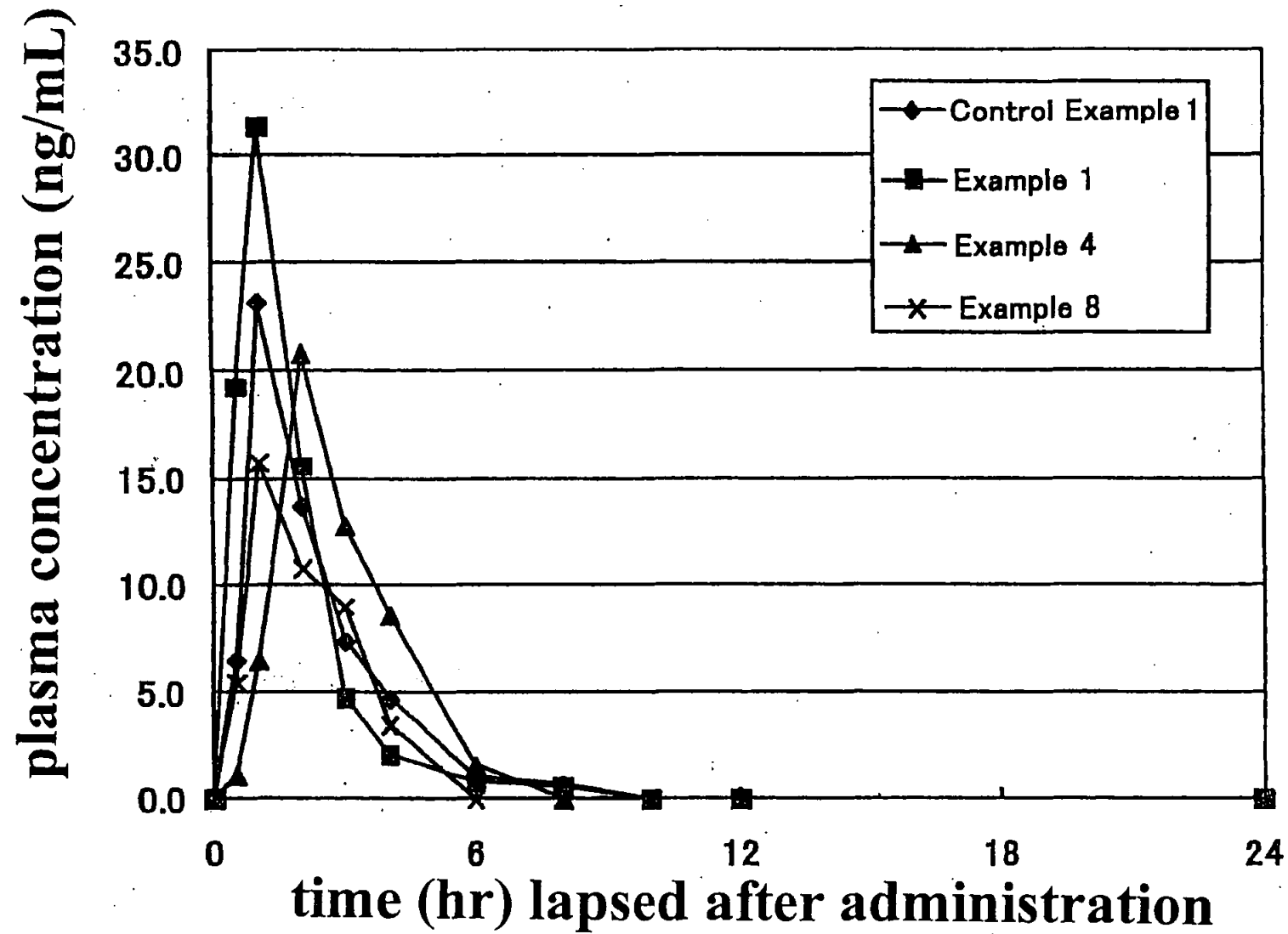
[13] The seamless capsule according to claim 12, wherein the solid pharmaceutically active ingredient is atorvastatin.

[14] The seamless capsule according to claim 12, wherein the solid pharmaceutically active ingredient is simvastatin.

Abstract

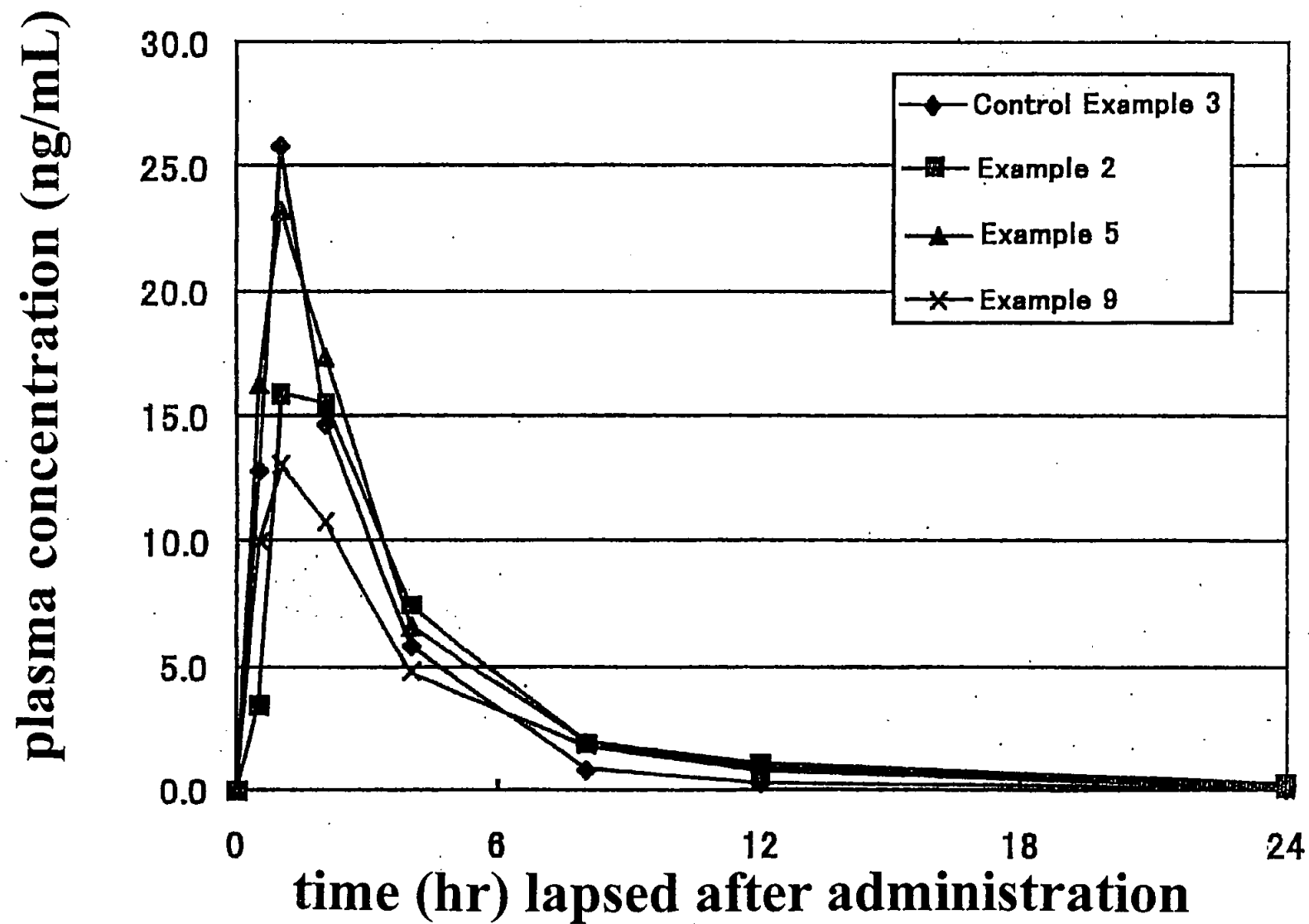
The present invention provides the following capsule preparation, which is superior in dissolution property and the like of a pharmaceutically active ingredient and contains
 5 liquid and solid pharmaceutically active ingredients: a seamless capsule containing liquid and solid pharmaceutically active ingredients, wherein the liquid pharmaceutically active ingredient is encapsulated in the form of a liquid pharmaceutical composition, and the solid pharmaceutically
 10 active ingredient is dispersed in a capsule shell layer.

FIG. 1



26

FIG. 2



HE

75

FORMULACION DE CAPSULA

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a una cápsula transparente
5 que comprende una o más clases de ingredientes líquidos
farmacéuticamente activos y una o más clases de ingredientes
sólidos farmacéuticamente activos.

Antecedentes de la Invención

En años recientes, las preparaciones farmacéuticas simples
10 que contienen los ingredientes plurales farmacéuticamente
activos (agente de combinación) se han desarrollado activamente
en el campo de productos farmacéuticos en un intento por
alcanzar la acción sinérgica de eficacia, reducción de efectos
secundarios, conveniencia mejorada para los pacientes y
15 similares.

Con respecto a una preparación con un ingrediente líquido
farmacéuticamente activo, el documento de patente 1 describe
una preparación que contiene solamente un ingrediente
farmacéuticamente activo (agente simple), en donde un éster de
20 ω 3-alquilo se llena en una cápsula de gelatina blanda.

Con respecto a las cápsulas transparentes, los documentos
de patente 2 y 3 describen métodos de producción de las mismas.

Documento de patente 1: JP-B-2810916

Documento de patente 2: JP-A-10-506841

25 Documento de patente 3: JP-B-3159724

Breve Descripción de la Invención

Problemas que se solucionarán por la invención

En un agente de combinación, cada uno de los ingredientes farmacéuticamente activos plurales contenidos en el mismo necesitan mostrar la absorción biológica equivalente a la de un agente simple que contiene solo el ingrediente farmacéuticamente activo correspondiente. En un agente de combinación, por otra parte, puesto que los índices de disolución de los ingredientes plurales farmacéuticamente activos del agente de combinación pueden afectar el perfil de eficacia en el transcurso del tiempo después de la administración del agente de combinación, la composición y constitución necesitan ajustarse al diseñar el agente de combinación, tal que es optimizado el índice de disolución de cada uno de los ingredientes plurales farmacéuticamente activos contenidos en el mismo. En un agente de combinación, además, cada ingrediente farmacéuticamente activo también necesita estar presente establemente. Sin embargo, el ajuste de la característica de disolución y estabilidad de cada ingrediente farmacéuticamente activo en un agente de combinación no es fácil debido a que los ingredientes plurales farmacéuticamente activos contenidos en el mismo muestran diversas características. Sin limitarse a los agentes de combinación, las preparaciones sólidas se requieren también para permitir una portabilidad fácil y administración fácil. Sin embargo, los agentes de combinación tienen generalmente un tamaño más

grande con respecto a los agentes simples. Particularmente, no se ha desarrollado un agente de combinación que contiene un ingrediente líquido farmacéuticamente activo y ingrediente sólido farmacéuticamente activo, que sea satisfactorio en la portabilidad y administración fácil. Además, puesto que los agentes de combinación requieren generalmente etapas de producción complicadas, los costos de producción tienden a llegar a ser altos.

Medios para solucionar los problemas

Los presentes inventores han conducido estudios intensivos en un intento por solucionar los problemas ya mencionados y encontrar que los problemas anteriores se pueden solucionar por una cápsula transparente que comprende una o más clases de ingredientes líquidos farmacéuticamente activos y una o más clases de ingredientes sólidos farmacéuticamente activos, particularmente, una cápsula transparente que tiene las siguientes características:

(A) un ingrediente líquido farmacéuticamente activo es encapsulado en forma de composición farmacéutica líquida, y un ingrediente sólido farmacéuticamente activo se dispersa en una capa de cubierta de cápsula (que será referida como "cápsula transparente (A)" en la presente especificación);

(B) un ingrediente líquido farmacéuticamente activo es encapsulado en forma de composición farmacéutica líquida, y un ingrediente sólido farmacéuticamente activo se dispersa en la

composición farmacéutica líquida (que será referida como "cápsula transparente (B)" en la presente especificación); o

(C) un ingrediente líquido farmacéuticamente activo se encapsula en forma de composición farmacéutica líquida, y un
5 ingrediente sólido farmacéuticamente activo se aplica sobre una capa de cubierta de cápsula libre del ingrediente farmacéuticamente activo (que será referida como "cápsula transparente (C)" en la presente especificación); y estudios adicionales conducidos, que dieron lugar a la conclusión de la
10 presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a lo siguiente:

[1] una cápsula transparente que comprende una o más clases de ingredientes líquidos farmacéuticamente activos y una o
15 más clases de ingredientes sólidos farmacéuticamente activos;

[2] la cápsula transparente de [1] anterior, que es la cápsula transparente (A);

[3] la cápsula transparente de [2] anterior, adicionalmente comprende una capa de cubierta libre de un ingrediente
20 farmacéuticamente activo en el exterior de la capa de cubierta de cápsula que comprende un ingrediente sólido farmacéuticamente activo dispersado libremente en la misma;

[4] la cápsula transparente de [1] anterior, que es la cápsula transparente (B);

25 [5] la cápsula transparente de [1] anterior, que es la

cápsula transparente (C);

[6] la cápsula transparente de cualquiera de [1] a [5] anteriores, en donde el ingrediente líquido farmacéuticamente activo es un etiléster de ácido ω 3-graso;

5 [7] la cápsula transparente de cualquiera de [1] a [5] anteriores, en donde la composición farmacéutica líquida comprende no menos de 90% p/p de un etiléster de ácido ω 3-graso;

[8] la cápsula transparente de [7] anterior, en donde el
10 etiléster de ácido de ω 3-graso comprende el etiléster de EPA y etiléster de DHA y la composición farmacéutica líquida comprende no menos de 80% p/p en el total de estos dos componentes;

[8a] la cápsula transparente de [7] anterior, en donde el
etiléster de ácido ω 3-graso comprende el etiléster de EPA y
15 etiléster de DHA y la composición farmacéutica líquida comprende no menos de 70% p/p en total de estos dos componentes;

[9] la cápsula transparente de [8] anterior, en donde la
composición farmacéutica líquida comprende no menos de 40%
p/p de etiléster de EPA y no menos de 34% p/p de etiléster de
20 DHA;

[10] la cápsula transparente de [9] anterior, en donde la
composición farmacéutica líquida es etilésteres 90 de ácido
omega-3 en la farmacopea Europea;

[11] la cápsula transparente de cualquiera de [1] a [5]
25 anteriores, en donde el ingrediente sólido farmacéuticamente

activo es acetato de lapaquistat farmacéutico;

[12] la cápsula transparente de cualquiera de [1] a [5] anteriores, en donde el ingrediente sólido farmacéuticamente activo es estatina farmacéutica;

5 [13] la cápsula transparente de [12] anterior, en donde el ingrediente sólido farmacéuticamente activo es atorvastatina farmacéutica;

[14] la cápsula transparente de [12] anterior, en donde el ingrediente sólido farmacéuticamente activo es simvastatina
10 farmacéutica.

Efecto de la invención

La cápsula transparente de la presente invención tiene las siguientes ventajas: (1) cada uno de los ingredientes sólidos y líquidos farmacéuticamente activos pueden alcanzar la absorción
15 biológica equivalente a la de un agente simple correspondiente; (2) la característica de disolución de cada uno de los ingredientes sólidos y líquidos farmacéuticamente activos se puede controlar; (3) cada ingrediente activo puede estar presente establemente; (4) la preparación es superior en portabilidad y administración
20 fácil puesto que puede ser de dimensiones reducidas; (5) los costos de producción se pueden suprimir con respecto a los agentes de combinación convencionales, puesto que las etapas de producción se pueden simplificar; y similares.

Breve Descripción de los Dibujos

25 La figura 1 es una gráfica que muestra el perfil de

concentración en sangre del acetato de lapaquistat. Puesto que la concentración en plasma en el punto de tiempo de 48 horas fue de 0 para cualquier preparación, no se describe en la gráfica.

La figura 2 es una gráfica que muestra el perfil de concentración en sangre de simvastatina. Puesto que la concentración en plasma en el punto de tiempo de 48 horas fue de 0 para cualquier preparación, no se describe en la gráfica.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se explica detalladamente a continuación.

En la presente especificación, la "cápsula transparente que comprende una o más clases de ingredientes líquidos farmacéuticamente activos y una o más clases de ingredientes sólidos farmacéuticamente activos" que se mencionó anteriormente, así como la "cápsula transparente (A)", "cápsula transparente (B)" y "cápsula transparente (C)" se refieren ocasionalmente son referidas colectivamente como la cápsula transparente de la presente invención.

La cápsula transparente de la presente invención consiste de un contenido de cápsula y una capa de cubierta de cápsula.

Contenido de cápsula

El contenido que se sellará en la cápsula transparente de la presente invención es una composición farmacéutica líquida. Aquí, la composición farmacéutica líquida puede comprender un ingrediente líquido farmacéuticamente activo y un aditivo, o como

tal un ingrediente líquido farmacéuticamente activo (sin aditivo). Además, el ingrediente líquido farmacéuticamente activo contenido en la composición farmacéutica líquida puede ser una combinación de dos o más clases de ingredientes farmacéutico
5 activos.

Como aditivo, se usan aquellos utilizados generalmente en el campo de productos farmacéuticos. Los ejemplos de tal aditivo incluyen diluyentes inactivos (por ejemplo, aceite de triglicérido de cadena mediana (MCT, en inglés), aceite de oliva, aceite de
10 soya, aceite de maíz, agua, etanol, una mezcla de los mismos); ajustadores de pH (por ejemplo, citrato, fosfato, carbonato, tartrato, fumarato, acetato, sal de aminoácido); tensioactivos (por ejemplo, lauril-sulfato de sodio, polisorbato 80, polioxietilen(160)polioxipropilen(30)glicol); estabilizadores (por
15 ejemplo, tocoferol, tetraedetato de sodio, ácido nicotínico de amida, ciclodextrinas); acidulantes (por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico); sabores (por ejemplo, mentol, aceite de hierbabuena, aceite de limón, vainillina); fluidificantes (por ejemplo, ácido silícico anhídrido ligero, dióxido
20 de silicio hidratado, talco); y similares.

La cápsula transparente de la presente invención está preferiblemente libre de un "modificador de tensión de interfase" y "agente gelificante". Incluso cuando los aditivos anteriores incluyen uno que tiene una acción para cambiar la tensión de
25 interfase y/o una acción para acortar el tiempo de gelificación, se

puede utilizar para la cápsula transparente de la presente invención mientras la cantidad del mismo sea insuficiente para cambiar significativamente la tensión de interfase e insuficiente para acortar significativamente el tiempo de gelificación.

5 Aunque el ingrediente líquido farmacéuticamente activo no está particularmente limitado mientras sea líquido a 5-60°C, la cápsula transparente de la presente invención es ventajosa para la formulación de un compuesto que tiene fácilmente características oxidables y un compuesto aceitoso.

10 Un ejemplo preferible de tal ingrediente líquido farmacéuticamente activo es alquiléster de ácido ω 3-graso (por ejemplo, preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-éster de ácido ω 3-graso (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo);
15 más preferiblemente etiléster de ácido ω 3-graso) y similares útiles para el tratamiento de la hiperlipidemia (por ejemplo, hipercolesterolemia, colesterolemia con LDL alto, colesterolemia con HDL bajo, hipertrigliceridemia (TG)) y similares, prevención de un acontecimiento cardiovascular y similares. Aquí, los
20 ejemplos de "ácido ω 3-graso" del alquiléster de ácido ω 3-graso incluyen ácido ω 3-graso de 18 a 22 átomos de carbono (por ejemplo, ácido octadecatrienoico, ácido octadecatetraenoico, ácido eicosatetraenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido heneicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico, ácido
25 docosaheptaenoico).

Los ejemplos más específicos de etiléster de ácido ω 3-graso incluyen etiléster de ácido octadecatrienoico, etiléster de ácido octadecatetraenoico, etiléster de ácido eicosatetraenoico, etiléster de ácido eicosapentaenoico (EPA, en inglés), etiléster de ácido heneicosapentaenoico, etiléster de ácido docosapentaenoico, etiléster de ácido docosahexaenoico (DHA, en inglés), y una mezcla de dos o más clases de los mismos (por ejemplo, etilésteres 90 de ácido omega-3 en la farmacopea Europea).

Cuando el ingrediente líquido farmacéuticamente activo es un alquiléster de ácido ω 3-graso, la composición farmacéutica líquida contiene preferiblemente no menos de 90% p/p (90-100% p/p) del etiléster de ácido ω 3-graso.

La composición del etiléster de ácido ω 3-graso consiste de preferiblemente etiléster de EPA y etiléster de DHA en total no menos de 70% p/p (70-100% p/p), preferiblemente no menos de 80% p/p (80-100% p/p), más preferiblemente no menos de 40% p/p (40-66% p/p) de etiléster de EPA y no menos de 34% p/p (34-60% p/p) de etiléster de DHA, y no menos de 80% p/p (80-100% p/p) en total.

Los ejemplos específicos preferibles de la composición farmacéutica líquida que se utilizarán en la presente invención son como sigue:

1) una composición que comprende el alquiléster de ácido ω 3-graso en no menos de 90% p/p (por ejemplo, 90-100%

p/p), en donde el etiléster de EPA y/o etiléster de DHA son los componentes principales;

2) la composición de 1) anterior que comprende ambos componentes de etiléster de EPA y etiléster de DHA, en donde la relación de contenido total de ambos componentes no es de menos de 80% p/p (por ejemplo, 80-100% p/p; preferiblemente 80-90% p/p) (aquí, la composición puede contener un alquiléster de ácido ω 3-graso distinto del etiléster de EPA y etiléster de DHA);

3) la composición de 2) anterior que comprende el etiléster de EPA en no menos de 40% p/p (por ejemplo, 40-66% p/p; preferiblemente 40-50% p/p) y etiléster de DHA en no menos de 34% p/p (por ejemplo, 34-60% p/p; preferiblemente 34-45% p/p) en donde la relación de contenido total del etiléster de EPA y etiléster de DHA es de no menos de 80% p/p, y la composición puede contener el alquiléster de ácido ω 3-graso distinto del etiléster de EPA y etiléster de DHA;

4) la composición de 3) anterior que es etilésteres 90 de ácido omega-3 definido por la farmacopea Europea.

Las composiciones farmacéuticas líquidas anteriores 1)-4) se puede constituir por el alquiléster de ácido ω 3-graso solo, o puede contener aditivos adicionales.

Como tal aditivo, se pueden mencionar los ejemplificados anteriormente. De los cuales, un estabilizador (preferiblemente, α -tocoferol) es preferible. Cuando un estabilizador se utilizará, su contenido en la composición farmacéutica líquida es de 0.3-0.5%

p/p.

En lo anterior, % p/p es la relación de contenido para el peso total de la composición farmacéutica líquida.

En la cápsula transparente (B) de la presente invención, la
5 composición farmacéutica líquida anterior adicionalmente
comprende una o más clases de los ingredientes sólidos
farmacéuticamente activos mencionados más adelante. Tal
composición farmacéutica líquida se puede preparar, por ejemplo,
dispersando un ingrediente sólido farmacéuticamente activo en
10 una composición farmacéutica líquida. En este caso, el
ingrediente sólido farmacéuticamente activo se puede finalmente
disolver en la composición farmacéutica líquida.

Composición de cubierta

La capa de cubierta de cápsula (película) que cubre el
15 contenido de cápsula de la cápsula transparente de la presente
invención es formada por una composición de cubierta que
comprende gelatina y un plastificante, que no comprende
sustancialmente un modificador de tensión de interfase y un
gelificante.

20 Como "gelatina", se puede mencionar una usada
generalmente para la producción de una cápsula transparente, tal
como gelatina farmacéutica definida en la Japanese
Pharmacopoeia Fifteenth Edition. La gelatina aquí incluye la
gelatina modificada tal como gelatina succinilada y similares.

25 La gelatina preferible para practicar la presente invención

87

incluye las que tienen las siguientes características.

1) La fuerza de jalea de la gelatina (medida basada en el método descrito en JIS) es de 200-300 g, preferiblemente 240-280 g.

2) La viscosidad de la gelatina (medida basada en el método descrito en JIS) es de 2-6 mPa·s, preferiblemente 3-5 mPa·s.

3) La gelatina se deriva de la piel de cerdo.

Particularmente, la gelatina que cumple una o más de las características anteriores es más preferible. La gelatina que se utilizará puede ser una combinación de dos o más clases.

Como el "plastificante", se pueden mencionar los usados generalmente para la producción de cápsulas transparentes y, por ejemplo, son preferibles los alcoholes polivalentes tal como glicerina (por ejemplo, glicerina concentrada), etilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol, polipropilenglicol y similares, y alcoholes de azúcar tal como sorbitol y similares. Estos plastificantes se pueden utilizar en una combinación de dos o más clases de los mismos.

Entre los, preferidos son glicerina y sorbitol.

Es también preferible utilizarlos en una mezcla. En este caso, la relación de peso de la glicerina y sorbitol está preferiblemente dentro del intervalo de 1:5-5:1, preferiblemente 1:3-3:1.

En la cápsula transparente de la presente invención, la

composición de cubierta comprende preferiblemente gelatina y un plastificante en un relación de peso dentro del intervalo de 10:1-1:10, preferiblemente 10:1-1:1.

La relación de peso del contenido de cápsula (es decir, composición farmacéutica líquida) con la "gelatina y plastificante en total" en la composición de cubierta es generalmente de 10:1-1:10, preferiblemente 10:1-1:3.

La relación de peso de la composición de cubierta y contenido de cápsula (es decir, composición farmacéutica líquida) es generalmente de 1:10-10:1 2, preferiblemente 3:1-1:10.

Modificador de tensión de interfase y agente gelificante

En la cápsula transparente de la presente invención, una composición de cubierta que es caracterizada por estar sustancialmente libre de un "modificador de tensión de interfase" y "un agente gelificante" convencionalmente es ampliamente utilizada para la producción de cápsulas transparentes.

El contenido de cápsula no comprende un "modificador de tensión de interfase" y "un agente gelificante" de la misma manera.

Aquí, el "modificador de tensión de interfase" se refiere a una sustancia que cambia la tensión producida en la interfase de aceite-agua entre el contenido de cápsula y la solución de composición de cubierta acuosa. Los ejemplos de la misma incluyen fosfolípido, grasas y aceites, tensioactivo, solventes orgánicos polares tal como alcohol y similares.

El "agente gelificante" se refiere a una sustancia que promueve la gelificación de una solución de composición de cubierta acuosa por enfriamiento. Los ejemplos del mismo incluyen solventes orgánicos polares tal como alcohol y similares, polisacáridos y similares.

"Sustancialmente libre de un modificador de tensión de interfase y un agente gelificante" significa

1) estar completamente libre de ambos componentes en una cápsula transparente, o

2) incluso cuando ambos componentes o cualquier componente está contenido en una cápsula transparente, el contenido del mismo es "insuficiente para cambiar significativamente la tensión de interfase" o "insuficiente para acortar significativamente el tiempo de gelificación".

Según lo utilizado en la presente, la "cantidad para cambiar significativamente la tensión de interfase" es, por ejemplo, una cantidad que causa un cambio de no menos de 5 mN/m, o una cantidad que causa un cambio de no menos de 10%, con respecto a ninguna adición de un "modificador de tensión de interfase", cuando se mide una tensión producida en la interfase de aceite-agua entre una solución de gelatina acuosa (21.25% p/p, 50°C) y un líquido contenido (24°C). La tensión de interfase se mide mediante, por ejemplo, un método caída pendiente usando FTA200 de First Ten Angstroms, Inc.

La "cantidad para acortar significativamente el tiempo de

gelificación" significa, por ejemplo, una cantidad que acorta el tiempo necesario para gelificarse durante la adición gota a gota de una solución de gelatina acuosa (21.25% p/p) calentada a 55°C al aceite de MCT a 4°C, es decir, el tiempo necesario para alcanzar el nivel de 50% de elasticidad de una solución de gelatina acuosa a 4°C, a no menos de 10%, con respecto a ninguna adición de un "agente gelificante".

La cápsula transparente de la presente invención puede contener componentes distintos al "modificador de tensión de interfase" y "agente gelificante" cuando se desea y, por ejemplo, puede contener un colorante. Un colorante que se contendrá en la composición no está particularmente limitado y un colorante deseado se utiliza cuanto sea necesario. Por ejemplo, se pueden mencionar colores alimenticios tal como tinte amarillo No. 5, tinte rojo No. 2, tinte azul No. 2 y similares; caroteno β ; colores de tipo alimenticio; óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo; y similares.

Cuando se desea, por otra parte, la cápsula puede contener componentes tal como monosacáridos (por ejemplo, pentosa tal como arabinosa, xilosa, ribosa, 2-deoxiribosa y similares; hexosa tal como glucosa, fructosa, galactosa, manosa, sorbosa, ramnosa, fucosa y similares), disacáridos (por ejemplo, azúcar de malta, celobiosa, α, α -trehalosa, lactosa, sucrosa), celulosas (por ejemplo, celulosa cristalina (incluyendo celulosa microcristalina)), productos inorgánicos (por ejemplo, fosfato de calcio anhidro, carbonato de calcio precipitado, silicato de calcio) y similares.

Cuando cualquiera de los componentes anteriores tienen un efecto de cambiar la tensión de interfase y/o un efecto de acortar el tiempo de gelificación, la cápsula transparente de la presente invención puede incluso contener un componente que tiene tal efecto en una cantidad insuficiente para cambiar significativamente la tensión de interfase e insuficiente para acortar significativamente el tiempo de gelificación.

En la cápsula transparente (A) de la presente invención, la composición de cubierta anterior adicionalmente comprende una o más clases de ingredientes sólidos farmacéuticamente activos. Tal composición de cubierta se puede preparar, por ejemplo, dispersando un ingrediente sólido farmacéuticamente activo farmacéutico en un solvente inerte (por ejemplo, agua, etanol o una mezcla de los mismos) para proporcionar una dispersión del ingrediente sólido farmacéuticamente activo farmacéutico, y después mezclar la dispersión del ingrediente sólido farmacéuticamente activo farmacéutico y la solución de composición de cubierta acuosa mencionada más adelante.

Por otra parte, la cápsula transparente (B) de la presente invención puede comprender adicionalmente una o más clases de los ingredientes sólidos farmacéuticamente activos en la composición de cubierta anterior.

En la presente invención, el ingrediente sólido farmacéuticamente activo que se combinará con el ingrediente líquido farmacéuticamente activo no está particularmente

limitado, y se selecciona apropiadamente considerando el efecto del uso combinado con el ingrediente líquido farmacéuticamente activo (por ejemplo, acción sinérgica de la eficacia, reducción de efectos secundarios, conveniencia mejorada para los pacientes, etc.).

Por ejemplo, cuando el ingrediente líquido farmacéuticamente activo es el alquiléster de ácido ω 3-graso anterior, los inhibidores de reductasa de HMG-CoA (por ejemplo, estatinas tal como cerivastatina, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, itavastatina, rosuvastatina, pitavastatina y similares, o una sal de los mismos (por ejemplo, sal de sodio, sal de calcio)); inhibidores de sintasa de escualeno (por ejemplo, los compuestos descritos en el documento WO97/10224, preferiblemente, acetato de lapaquistat); y similares, se utilizan considerando del efecto del uso combinado como agente terapéutico para la hiperlipidemia. Entre éstos, son preferidos atorvastatina, simvastatina y acetato de lapaquistat.

Alternativamente, como ingrediente sólido farmacéuticamente activo que se combinará con un alquiléster de ácido ω 3-graso, se pueden utilizar los agentes terapéuticos para la diabetes, agentes terapéuticos para las complicaciones diabéticas, agentes anti-hipertensión, agentes anti-obesidad, diuréticos, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, agentes anti-trombóticos, agentes terapéuticos para la osteoporosis, agentes anti-demencia,

agentes para mejorar la disfunción eréctil, agentes terapéuticos para la incontinencia urinaria o polaquiuria, agentes terapéuticos para la disuria y similares.

Como agentes terapéuticos para la diabetes, se pueden
5 mencionar las preparaciones de insulina (por ejemplo, preparaciones de insulina animal extraídas del páncreas de bovinos y cerdos; preparaciones de insulina humana sintetizadas de manera genética usando *Escherichia Coli*, levadura; insulina de zinc; insulina de zinc de protamina; fragmento o derivado de
10 insulina (por ejemplo, INS-1 etc.), preparación de insulina oral y similares), sintetizadores de insulina (por ejemplo, pioglitazona o una sal del mismo (preferiblemente clorhidrato), rosiglitazona o una sal del mismo (preferiblemente maleato), Tesaglitazar, Ragaglitazar, Muraglitazar, Edaglitazona, Metaglidasen,
15 Naveglitazar, AMG-131, THR-0921), inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato), biguanidas (por ejemplo, metformina, buformina o una sal de los mismos (por ejemplo, clorhidrato, fumarato, succinato)), secretagogos de insulina [por ejemplo, sulfonilurea (por ejemplo,
20 tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o hidrato de sal de calcio de los mismos], inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (por ejemplo, Alogliptina, Vildagliptina, Sitagliptina, Saxagliptina, T-6666, TS-
25 021), agonistas β_3 (por ejemplo, AJ-9677), agonistas de GPR40,

agonistas del receptor GLP-1 [por ejemplo, GLP-1, GLP-1MR, NN-2211, AC-2993 (exendina-4), BIM-51077, Aib(8,35) hGLP-1(7,37)NH₂, CJC1131], agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida), inhibidores de fosfatasa de fosfotirosina (por ejemplo, vanadato de sodio), los inhibidores de gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidores de fosforilasa de glicógeno, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón), inhibidores de SGLUT (co-transportador de sodio-glucosa) (por ejemplo, T-1095), inhibidores de deshidrogenasa de 11 β -hidroxisteroide (por ejemplo, BVT-3498), adiponectina o agonistas de los mismos, inhibidores de IKK (por ejemplo, AS-2868), fármacos de aumento de resistencia a leptina, agonistas del receptor de somatostatina, activadores de glucocinasa (por ejemplo, Ro-28-1675), GIP (péptido insulínico dependiente de glucosa) y similares.

Como agentes terapéuticos para las complicaciones diabéticas, se pueden mencionar los inhibidores de reductasa de aldosa (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112, ranirestat (AS-3201)), factor neurotrófico y fármacos de aumento de los mismos (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF, promotores de producción-secreción de neurotrofina descritos en el documento WO01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol)), inhibidores de PKC (por ejemplo, mesilato de ruboxistaurina), inhibidores de AGE (por ejemplo, ALT946, pimagedina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766),

EXO-226, Piridorin, piridoxamina), eliminadores de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico), vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiapuride, mexiletina), agonistas del receptor de somatostatina (por ejemplo, BIM23190), y inhibidores de cinasa-1 de regulación de señal de apoptosis (ASK-1).

Como agentes anti-hipertensión, se pueden mencionar los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (por ejemplo, captoprilo, enalaprilo, delapirilo), antagonistas de la angiotensina II (por ejemplo, cilexetilo de candesartan, medoxomilo de losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, olmesartan, tasosartan, ácido 1-[[2'-(2,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-etoxi-1H-benzoimidazol-7-carboxílico), bloqueadores del canal de calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, nicardipina, amlodipina, efonidipina), abridores del canal de potasio (por ejemplo, levcromakalim, L-27152, AL0671, NIP-121), clonidina y similares.

Como agentes anti-obesidad, por ejemplo, se pueden mencionar los agentes anti-obesidad que actúan en el sistema nervioso central (por ejemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, amfepramona, dexamfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas del receptor de MCH (por ejemplo, SB-568849; SNAP-7941; los compuestos descritos en los documentos WO01/82925 y WO01/87834); antagonistas del neuropéptido Y (por ejemplo, CP-422935); antagonistas del receptor cannabinoide (por ejemplo, SR-141716,

SR-147778); antagonistas de grelina; inhibidores de la deshidrogenasa 11 β -hidroxiesteroide (por ejemplo, BVT-3498)), inhibidores de lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat, cetilistat (ATL-962)), agonistas β 3 (por ejemplo, AJ-9677), anoréxicos de péptido (por ejemplo, leptina, CNTF (factor neurotrópico ciliar)),
5 agonistas de colecistocinina (por ejemplo, lintitript, FPL-15849), disuasivo de alimentación (por ejemplo, P-57) y similares.

Como la diurética, por ejemplo, se pueden mencionar los derivados de xantina (por ejemplo, salicilato de sodio y
10 tebromina, salicilato de calcio y tebromina), preparaciones de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida), preparaciones de aldosterona (por ejemplo, espironolactona, triamtereno),
15 inhibidores de dehidratasa de carbonato (por ejemplo, acetazolamida), preparaciones de clorobencensulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida y similares.

20 Como agentes quimioterapéuticos, por ejemplo, se pueden mencionar agente de alquilización (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida), antagonistas metabólicos (por ejemplo, metotrexato, 5-fluorouracilo y un derivado de los mismos (por ejemplo, furtulon, Neo-Furtulon)), antibióticos anti-tumorales (por ejemplo,
25 mitomicina, adriamicina), agentes anti-tumorales derivados de

plantas (por ejemplo, vincristina, vindesina, taxol), cisplatina, carboplatina, etoposida y similares.

Como los inmunoterapéuticos, por ejemplo, se pueden mencionar microorganismo o componentes bacterianos (por ejemplo, derivados de dipéptido de muramilo, Picibanilo), polisacáridos con actividad de aumento de inmunidad (por ejemplo, lentinan, schizophyllan, crestina), citosinas obtenidas por técnicas de diseño genético (por ejemplo, interferón, interleucina (por ejemplo, IL-1, IL-2, IL-12)), factores estimulantes de colonia (por ejemplo, factor estimulante de colonia de granulocito, eritropoyetina) y similares.

Como agentes anti-trombóticos, por ejemplo, se pueden mencionar las heparinas (por ejemplo, sodio de heparina, calcio de heparina, sodio dalteparina), warfarinas (por ejemplo, potasio de warfarina), fármacos anti-trombina (por ejemplo, aragatroban), agentes trombolíticos (por ejemplo, urocinasa, tisocinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa), inhibidores de agregación de plaqueta (por ejemplo, clorhidrato de ticlopidina, cilostazol, icosapentato de etilo, sodio beraprost, clorhidrato de sarpogrelato) y similares.

Como agentes terapéuticos para la osteoporosis, por ejemplo, se pueden mencionar alfacalcidol, calcitriol, elcatonina, calcitonina de salmón, estriol, ipriflavona, risedronato de disodio, pamidronato de disodio, hidrato de sodio de alendronato, incadronato de disodio y similares.

Como agentes anti-demencia, por ejemplo, se pueden mencionar, donepezilo, rivastigmina, galantamina y similares.

Como agentes para aliviar la disfunción eréctil, por ejemplo, apomorfina, citrato de sildenafil y similares.

5 Como agentes terapéuticos para la incontinencia urinaria o pollakiuria, por ejemplo, clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de propiverina y similares.

 Como agentes terapéuticos para la disuria, por ejemplo, se pueden mencionar los inhibidores de esterasa de acetilcolina (por
10 ejemplo, distigmina) y similares.

 La cápsula transparente de la presente invención puede utilizar una o más clases de ingredientes sólidos farmacéuticamente activos.

 Cada componente de la composición de cubierta, por
15 ejemplo, se mezcla y disuelve en un medio acuoso (por ejemplo, agua, etanol y mezcla de los mismos) y se utiliza para la producción de una cápsula transparente (la solución obtenida es referida como "solución de composición de cubierta acuosa").

 La concentración de los componentes (concentración de
20 componente) distintos al agua en la "solución de composición de cubierta acuosa" es preferiblemente de 15-35% p/p. Cuando se utiliza una gelatina de viscosidad baja, la concentración de componente se puede aumentar, que a su vez acorta el tiempo de secado después de la producción de una cápsula transparente.
25 Aquí, la viscosidad baja significa 2-4 mPa·s. La viscosidad se

mide, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en JIS.

Líquido portador

Para la producción de cápsula transparente de la presente invención, se puede utilizar un "líquido portador" usado
5 generalmente en este campo.

Los ejemplos de "líquido portador" usado generalmente en este campo incluyen sustratos aceitosos tal como aceite de triglicérido de cadena mediana (MCT), aceite de oliva, aceite de soya, aceite de maíz y similares.

10 Preparación de la cápsula transparente

La cápsula transparente de la presente invención se prepara usando la "solución de composición de cubierta acuosa" anterior y el "contenido de cápsula" como materiales, y un aparato de producción de cápsula usado generalmente para la producción de
15 las cápsulas transparentes (por ejemplo, "SPHEREX" manufacturado por Freund Corporation) y por un goteo sumergido en un líquido portador usando inyectores múltiples para ambos componentes.

Para ser más específico, un "contenido de cápsula" fluye
20 hacia fuera de un inyector interno de inyectores múltiples a un líquido portador y una "solución de composición de cubierta acuosa" de un inyector externo de los mismos al líquido portador a velocidades constantes, un fluido de estas dos capas se corta a intervalos específicos para formar gotas con una tensión de
25 interfase, y la capa de cubierta externa es gelificada por

enfriamiento para proporcionar cápsulas transparentes. Las cápsulas transparentes obtenidas se enfrían durante un periodo de tiempo definido y se secan para suministrar los productos.

5 Sin embargo, la producción de la cápsula transparente de la presente invención no se limita a tal método de producción y también se puede producir por el otro método conocido en este campo.

La forma de la cápsula transparente de la presente invención es redonda, ovalada y similares, por la cual la presente
10 invención no está limitada.

El tamaño de la cápsula transparente de la presente invención se puede ajustar apropiadamente por un método conocido. Una cápsula que tiene un diámetro dentro del intervalo de 1-10 mm es preferible, y una cápsula que tiene un diámetro
15 dentro del intervalo de 2-6 mm es más preferible.

Para la producción de la cápsula transparente de la presente invención, es preferible que las condiciones de temperatura en el punto de formación de cápsula (cerca de los inyectores múltiples) sean controladas apropiadamente durante la
20 producción.

Cuando el componente principal de un contenido de cápsula muestra una tensión de interfase excesivamente baja o excesivamente alta a una temperatura de aproximadamente 25°C, con respecto a la tensión de interfase apropiada, (especialmente
25 cuando el contenido del componente principal que muestra una

tensión de interfase excesivamente baja o excesivamente alta en el contenido de cápsula es alto), es particularmente preferible que la producción de una cápsula transparente de la calidad controle apropiadamente la temperatura.

5 En la presente invención, la tensión de interfase apropiada es, por ejemplo, 15-50 mN/m en la interfase con una solución de gelatina acuosa (21.25% p/p, 50°C). Una tensión de interfase debajo de este nivel se puede clasificar como "excesivamente baja", y una tensión de interfase sobre este nivel se puede
10 clasificar como "excesivamente alta". La tensión de interfase se puede medir, por ejemplo, por el método ya mencionado. Este valor numérico es un índice que varía dentro de un intervalo razonable dependiendo de la clase de contenido de cápsula al cual la presente invención se aplica. Los expertos en la técnica
15 pueden considerar la necesidad del control de temperatura como apropiada en situaciones específicas donde es aplicada la presente invención.

 La cápsula transparente de la presente invención puede
20 adicionalmente tener una capa de cubierta libre de un ingrediente farmacéuticamente activo en el exterior de una capa de cubierta de cápsula que comprende un ingrediente sólido farmacéuticamente activo dispersó farmacéuticamente en la misma. Como la capa de cubierta, se utiliza el recubrimiento
25 mencionado más adelante.

Recubrimiento

En una modalidad, la cápsula transparente de la presente invención se puede recubrir adicionalmente a partir de los aspectos de administración fácil, fuerza creciente de la preparación, control de la característica de disolución del ingrediente farmacéuticamente activo de la preparación y similares. La capa de recubrimiento que se formará en el exterior de una capa de cubierta de cápsula aquí puede o no contener un ingrediente farmacéuticamente activo.

En la cápsula transparente (C) de la presente invención, el ingrediente sólido farmacéuticamente activo se contiene en una capa de recubrimiento en lugar de en una capa de cubierta. Es decir, la cápsula transparente (C) tiene una capa de recubrimiento que comprende de una o más clases de los ingredientes sólidos farmacéuticamente activos en el exterior de una capa de cubierta de cápsula libre del ingrediente sólido farmacéuticamente activo.

La cápsula transparente (C) se puede producir por las siguientes etapas:

1) de la misma manera como en las etapas anteriores, se prepara una cápsula transparente (cápsula que contiene el ingrediente líquido farmacéuticamente activo) que tiene una capa de cubierta libre de un ingrediente sólido farmacéuticamente activo;

2) un un ingrediente sólido farmacéuticamente activo y

una base de recubrimiento y, en caso necesario, un aditivo de recubrimiento se dispersa en o se mezclan con un solvente inerte (por ejemplo, agua, etanol o una mezcla de los mismos) para dar una solución de recubrimiento de dispersión de ingrediente sólido farmacéuticamente activo (en donde el ingrediente sólido farmacéuticamente activo se puede disolver en la solución de recubrimiento);

3) la solución de recubrimiento obtenida en 2) anterior se rocía en la cápsula obtenida en 1) anterior mediante un granulador de lecho fluidificado giratorio (por ejemplo, MP-10; POWREX CORPORATION) y se seca.

En las cápsulas transparentes (A) y (B) de la presente invención, la capa de recubrimiento preferiblemente no contiene un ingrediente farmacéuticamente activo.

15 Cuando una capa de recubrimiento libre de un ingrediente farmacéuticamente activo se forma en las cápsulas transparentes (A) y (B), se puede utilizar el método de producción anterior de la cápsula transparente (C) excluyendo el ingrediente sólido farmacéuticamente activo.

20 Los ejemplos preferibles de la base de recubrimiento incluyen la base de recubrimiento de azúcar, base de recubrimiento de película soluble en agua, base de recubrimiento de película entérica, base de recubrimiento de película de liberación prolongada y similares.

25 Como base de recubrimiento de azúcar, se utilizan en los

sacáridos y alcoholes de azúcar tal como sucrosa (incluyendo azúcar suave blanco, azúcar granulado), manitol, eritritol y similares, y se pueden utilizar en combinación una o más clases se seleccionan de talco, celulosa cristalina (incluyendo celulosa microcristalina), carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábica (incluyendo polvo de goma arábica), hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de titanio, pullulan, cera de carnauba y similares.

Como base de recubrimiento de película soluble en agua, por ejemplo, se pueden mencionar polímeros de celulosa tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, hipromelosa 2910), hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa y similares; polímeros sintéticos tal como dietilaminoacetato de polivinilacetal, copolímero E de metacrilato de aminoalquilo [Eudragit E (nombre comercial)], polividona y similares; polisacáridos tal como pullulan, alginato de sodio y similares.

Como base de recubrimiento de película entérica, por ejemplo, se pueden mencionar los polímeros de celulosa tal como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa y similares; polímeros de ácido acrílico tal como copolímero L de ácido metacrílico [Eudragit L (nombre comercial)], copolímero LD de ácido metacrílico [Eudragit L-30D55 (nombre comercial)], copolímero S de ácido metacrílico [Eudragit S (nombre comercial)] y similares; productos naturales

tal como laca y similares.

Como base de recubrimiento de película de liberación prolongada, por ejemplo, se pueden mencionar los polímeros de celulosa tal como etilcelulosa y similares; polímeros de ácido
5 acrílico tal como copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo [Eudragit RS (nombre comercial)], suspensión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo [Eudragit NE (nombre comercial)] y similares.

Los ejemplos preferidos de aditivo de recubrimiento incluyen
10 agentes de protección de luz tal como óxido titanio y similares, colorantes tal como óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo y similares; plastificantes tal como polietilenglicol (por ejemplo, macrogol 6000), citrato de trietilo, aceite de ricino, polisorbatos y
similares; ácidos orgánicos tal como ácido cítrico, ácido tartárico,
15 ácido málico, ácido ascórbico y similares.

Los aditivos anteriores se pueden utilizar en una mezcla de dos o más clases de los mismos en una relación apropiada.

Para la producción de la cápsula transparente de la presente invención, operaciones tal como dispersión, agitación,
20 recubrimiento y similares se realizan de acuerdo con los métodos usados convencionalmente en el campo técnico de la preparaciones farmacéuticas.

La dispersión se puede realizar, por ejemplo, usando un aparato de dispersión y similares.

25 La agitación se puede realizar, por ejemplo, usando un

108

dispositivo de agitación tal como un agitador de propulsor, barra de agitación y similares.

El recubrimiento se puede realizar, por ejemplo, usando un granulador fluidificado, un aparato de recubrimiento de película y similares.

Cuando una composición de cubierta contiene un ingrediente sólido farmacéuticamente activo, una capa intermedia inactiva se puede formar entre el contenido de cápsula y la capa de cubierta de cápsula para evitar la interacción causada por el contacto de un ingrediente líquido farmacéuticamente activo en la cápsula y un ingrediente sólido farmacéuticamente activo en la capa de cubierta de cápsula.

La capa intermedia se puede formar por moldeo, simultáneamente con una capa de cubierta que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo, la composición de cubierta ya mencionada libre de un ingrediente farmacéuticamente activo, una base de recubrimiento y/o un aditivo de recubrimiento como materiales usando inyectores múltiples durante la formación de la cápsula.

La relación de componente de la capa de cubierta de cápsula con toda la preparación se puede cambiar con el propósito de controlar la característica de disolución del ingrediente farmacéuticamente activo de la preparación.

La relación de componente de la capa de recubrimiento (capa de cubierta) libre de un ingrediente farmacéuticamente

activo, que se forma en el exterior de la capa de cubierta de cápsula, con toda la preparación se puede cambiar con el fin de controlar la característica de disolución del ingrediente farmacéuticamente activo de la preparación.

5 La cápsula transparente de la presente invención se puede llenar en una cápsula diferente (por ejemplo, cápsula dura).

La cápsula transparente de la presente invención y una cápsula llenada de la cápsula transparente pueden tener una marca o letras para la identificación.

10 La preparación de la cápsula de la presente invención se puede administrar con seguridad a los mamíferos (por ejemplo, ratón, rata, conejo, gato, perro, bovinos, caballo, mono, humanos).

La dosis de la cápsula transparente de la presente invención
15 necesita solamente ser una cantidad eficaz de cada ingrediente farmacéuticamente activo que se contendrá en la cápsula transparente. Aunque la frecuencia de administración de la cápsula transparente de la presente invención a los mamíferos ya mencionados en un día variará dependiendo de las características
20 del ingrediente farmacéuticamente activo que se contendrá, es comúnmente de 1-3 veces al día.

Como un ejemplo específico, la cantidad eficaz de etilésteres 90 de ácido omega-3 es de 100-6000 mg/día para un adulto (peso corporal de 60 kg).

25 Una cantidad eficaz de acetato de lapaquistat es, por

ejemplo, 1-100 mg/día para un adulto (peso corporal de 60 kg).

Una cantidad eficaz de estatina es, por ejemplo, 1-100 mg/día para un adulto (peso corporal de 60 kg).

El número de cápsulas transparentes que se injerirán por administración se fija apropiadamente de acuerdo con el contenido del ingrediente farmacéuticamente activo en una cápsula.

Cuando las cápsulas transparentes plurales se deben injerir por administración, las cápsulas transparentes en el número necesario para una administración se pueden llenar en uno o varios paquetes o cápsulas (por ejemplo, cápsulas duras).

Los ejemplos específicos de una cápsula transparente particularmente preferibles de la presente invención incluyen los siguientes:

una cápsula transparente (B) que contiene 25 mg de etilésteres 90 de ácido omega-3 y 1.25 mg de acetato de lapaquistat por cápsula;

una cápsula transparente (B) que contiene 25 mg de etilésteres 90 de ácido omega-3 y 2 mg de simvastatina por cápsula;

una cápsula transparente (B) que contiene 25 mg de etilésteres 90 de ácido omega-3 y 2 mg de atorvastatina por cápsula;

una cápsula transparente (A) que contiene 25 de etilésteres 90 de ácido omega-3 y 1.25 mg de acetato de lapaquistat por

cápsula;

una cápsula transparente (A) que contiene 25 mg de etilésteres 90 de ácido omega-3 y 2 mg de simvastatina por cápsula;

5 una cápsula transparente (C) que contiene 25 mg de etilésteres 90 de ácido omega-3 y 1.25 mg de acetato de lapaquistat por cápsula; y

una cápsula transparente (C) que contiene 25 mg de etilésteres 90 de ácido omega-3 y 2 mg de simvastatina por
10 cápsula.

Debido a la uniformidad y estabilidad del contenido de cada ingrediente farmacéuticamente activo durante la conservación a largo plazo, las cápsulas transparentes (A) y (C) son preferibles.

Debido a la simplificación de las etapas de producción, la
15 cápsula transparente (B) es preferible.

Ejemplos

La presente invención se explica más detalladamente en los siguientes ejemplos, ejemplos de control y ejemplos de evaluación, que no se deben interpretar como limitantes.

20 Como aditivos de preparación, los enumerados en la Japanese Pharmacopoeia. Fifteenth Edition, the Japanese Pharmacopoeia Pharmaceutical Codex o Pharmaceutical Excipients 2003, fueron utilizados en los siguientes ejemplos y ejemplos de control.

25 En los siguientes ejemplos, la relación de composición

muestra la relación de peso.

Ejemplo 1

De acuerdo con la relación de composición en la siguiente tabla 1, fue producida la cápsula transparente (B) de la presente invención.

La gelatina (fuerza de jalea de 250 g) (2548.3 g), glicerina concentrada (300.7 g), solución de sorbitol (214.8 g) (contenido sólido: 150.36 g), y tinte amarillo No. 5 (0.63 g) fueron disueltos en agua purificada (6935.56 g) calentados a 52°C, y la mezcla fue desgasificada bajo presión reducida para dar una solución de composición de cubierta acuosa.

A los etilésteres 90 de ácido omega-3 (6000 g) fue agregado acetato de lapaquistat pulverizado (300 g), y el ingrediente sólido farmacéuticamente activo fue dispersado usando un aparato de dispersión (manufacturado por POLYTRON, KINEMATICA AG) para dar un contenido de cápsula.

Usando un aparato para la producción de la cápsula transparente (SPHEREX, manufacturado por Freund Corporation), una cápsula transparente fue preparada a partir de la solución de composición de cubierta acuosa y del contenido de cápsula. Usando aceite de MCT como líquido portador, la encapsulación fue realizada en 25 cápsulas por segundo.

Las cápsulas obtenidas fueron enfriadas en un refrigerador, y secadas en un secador hasta que la actividad de agua alcanzó no más de 0.2. Entonces el líquido portador en la superficie de la

{ 11

cápsula fue limpiado para dar las cápsulas transparentes (B) de la presente invención que contienen 25 mg de etilésteres 90 de ácido omega-3 y 1.25 mg de acetato de lapaquistat por cápsula.

Tabla 1

5	Relación de composición	(-)
	etilésteres 90 de ácido omega-3	1000.00
10	Acetato de lapaquistat	50.00
	Gelatina (fuerza de jalea de 250 g)	363.56
	Glicerina concentrada	42.90
15	Sorbitol	21.45
	Tinte amarillo No. 5	0.090
	Agua purificada	998.67

20

Ejemplo 2

De acuerdo con la relación de composición en la siguiente tabla 2, fue producida la cápsula transparente (B) de la presente invención.

25 La gelatina (fuerza de jalea 261 g) (6372.0 g), glicerina

concentrada (750.0 g), solución de sorbitol (540.0 g) (contenido sólido: 378.0 g), y tinte amarillo No. 5 (1.56 g) fueron disueltos en agua purificada (22338 g) calentados a 52°C, y la mezcla fue desgasificada bajo presión reducida para dar una solución de
5 composición de cubierta acuosa.

A los etilésteres 90 de ácido omega-3 (3000 g) fue agregada simvastatina pulverizada (240 g), y el ingrediente sólido farmacéuticamente activo fue dispersado usando un aparato de
10 dispersión (manufacturado por POLYTRON, KINEMATICA AG) para dar un contenido de cápsula.

Usar un aparato para la producción de la cápsula transparente (SPHEREX, manufacturado por Freund Corporation),
15 una cápsula transparente fue preparada a partir de la solución de composición de cubierta acuosa y del contenido de cápsula. Usando aceite de MCT como líquido portador, la encapsulación fue realizada en 25 cápsulas por segundo.

20 Las cápsulas obtenidas fueron enfriadas en un refrigerador, y secadas en un secador hasta que la actividad de agua alcanzó no más de 0.2. Entonces el líquido portador en la superficie de la cápsula fue limpiado para dar las cápsulas transparentes (B) de la presente invención que contienen 25 de etilésteres 90 de ácido
25 omega-3 y 2 mg de simvastatina por cápsula.

Tabla 2

	Relación de composición	(-)
5	etilésteres 90 de ácido omega-3	1000.00
	Simvastatina	80.00
10	Gelatina (fuerza de jalea de 261 g)	360.16
	Glicerina concentrada	42.39
	Sorbitol	21.37
15	Tinte amarillo No. 5	0.088
	Agua purificada	1271.74

Ejemplo 3

De acuerdo con la relación de composición en la siguiente
20 tabla 3, fue producida la cápsula transparente (B) de la presente
invención.

La gelatina (fuerza de jalea 261 g) (3186.0 g), glicerina
concentrada (375.0 g), solución de sorbitol (270.0 g) (contenido
sólido: 189.0 g), y tinte amarillo No. 5 (0.78 g) fueron disueltos en
25 agua purificada (11169 g) calentados a 52°C, y la mezcla fue

desgasificada bajo presión reducida para dar una solución de composición de cubierta acuosa.

A los etilésteres 90 de ácido omega-3 (3000 g) fue agregada atorvastatina pulverizada (240 g), y el ingrediente sólido farmacéuticamente activo fue dispersado farmacéutico usando un aparato de dispersión (manufacturado por POLYTRON, KINEMATICA AG) para dar un contenido de cápsula.

Usando un aparato para la producción de la cápsula transparente (SPHEREX, manufacturado por Freund Corporation), una cápsula transparente fue preparada a partir de la solución de composición de cubierta acuosa y del contenido de cápsula. Usando el aceite de MCT como líquido portador, la encapsulación fue realizada en 25 cápsulas por segundo.

Las cápsulas obtenidas fueron enfriadas en un refrigerador, y secadas en un secador hasta que la actividad de agua alcanzó no más de 0.2. Entonces el líquido portador en la superficie de la cápsula fue limpiado para dar las cápsulas transparentes (B) de la presente invención que contiene 25 mg de etilésteres 90 de ácido omega-3 y 2 mg de atorvastatina por cápsula.

Tabla 3

Relación de composición	(-)
etilésteres 90 de ácido omega-3	1000.00

115

5

10

Relación de composición	(-)
Atorvastatina	80.00
Gelatina (fuerza de jalea de 261 g)	360.16
Glicerina concentrada	42.39
Sorbitol	21.37
Tinte amarillo No. 5	0.088
Agua purificada	1271.74

15

Ejemplo 4

De acuerdo con la relación de composición en la siguiente tabla 4, fue producida la cápsula transparente (A) de la presente invención.

20

La gelatina (fuerza de jalea de 250 g) (7517.5 g), glicerina concentrada (902.1 g), solución de sorbitol (644.4 g) (contenido sólido: 451.1 g), y tinte amarillo No. 5 (1.859 g) fueron disueltos en agua purificada (20807.8 g) calentados a 52°C, y la mezcla fue desgasificada bajo presión reducida para dar una solución de composición de cubierta acuosa de concentración alta.

25

Acetato de lapaquistat pulverizado (525 g) fue agregado al

agua purificada calentada (2000 g), y la mezcla fue aplicada a un aparato de dispersión (POLYTRON, manufacturado por KINEMATICA AG) para dar una dispersión del ingrediente sólido farmacéuticamente activo. La solución fue agregada a la solución de composición de cubierta acuosa de concentración alta (10000 g), y la mezcla fue agitada, y desgasificada bajo presión reducida para dar una solución de composición de cubierta acuosa que contiene un ingrediente sólido farmacéuticamente activo disperso en la misma.

10 A la solución de composición de cubierta acuosa de concentración alta fue agregada agua purificada calentada. La mezcla fue diluida a una concentración de contenido sólido de 25% (2 kg de agua purificada fueron agregados por 10 kg), fue agitada y desgasificada bajo presión reducida para dar una solución de composición de cubierta acuosa.

Como un contenido de cápsula, fueron utilizados los etilésteres 90 de ácido omega-3 (5616 g).

Usando un aparato para la producción de la cápsula transparente (SPHEREX, manufacturado por Freund Corporation), una cápsula transparente que tiene una estructura de película doble que comprende una capa de cubierta interna formada a partir de la solución de composición de cubierta acuosa en donde un ingrediente sólido farmacéuticamente activo fue dispersado (primera capa), y fue preparada una capa de cubierta externa formada a partir de la solución de composición de cubierta acuosa

117

(segunda capa). Usando el aceite de MCT como líquido portador, la encapsulación fue realizada en 20 cápsulas por segundo.

Las cápsulas obtenidas fueron enfriadas en un refrigerador, y secadas en un secador hasta que la actividad de agua alcanzó no más de 0.2. Entonces el líquido portador en la superficie de la cápsula fue limpiado para dar la cápsula transparente (A) de la presente invención que contiene 20 mg de los etilésteres 90 de ácido omega-3 y 1.25 mg de acetato de lapaquistat por cápsula.

Tabla 4

10

Relación de composición	(-)
etilésteres 90 de ácido omega-3	1000.00
Acetato de lapaquistat	50.17
Gelatina (fuerza de jalea de 261 g)	725.12
Glicerina concentrada	87.02
Sorbitol	43.51
Tinte amarillo No. 5	0.179

15

20

25

Relación de composición	(-)
Agua purificada	2216.86

5

Ejemplo 5

De acuerdo con la relación de composición en la siguiente tabla 5, fue producida la cápsula transparente (A) de la presente invención.

10 La gelatina (fuerza de jalea de 261 g) (3186.0 g), glicerina concentrada (375.0 g), solución de sorbitol (270.0 g) (contenido sólido: 189 g), y tinte amarillo No. 5 (0.780 g) fueron disueltos en agua purificada (8669.0 g) calentados a 52°C, y la mezcla fue desgasificada bajo presión reducida para dar una solución de
15 composición de cubierta acuosa de 30 de concentración.

Simvastatina pulverizada (140 g) fue agregada a agua purificada calentada (333 g), y la mezcla fue aplicada a un aparato de dispersión (POLYTRON, manufacturado por KINEMATICA AG) para dar una dispersión del ingrediente sólido
20 farmacéuticamente activo. La solución fue agregada hasta que la solución de composición de cubierta acuosa de 30% de concentración (1667 g), y la mezcla fueron agitadas, y desgasificadas bajo presión reducida para dar una solución de composición de cubierta acuosa que contiene un ingrediente
25 farmacéuticamente activo disperso en la misma.

A la solución de composición de cubierta acuosa de 30% de concentración fue agregada agua purificada calentada. La mezcla fue diluida a una concentración de contenido sólido de 25% (2 kg de agua purificada fueron agregados por 10 kg), fue agitada y desgasificada bajo presión reducida para dar una solución de composición de cubierta acuosa.

Como un contenido de cápsula, fueron utilizados los etilésteres 90 de ácido omega-3 (5000 g).

Usando un aparato para la producción de cápsula transparente (SPHEREX, manufacturado por Freund Corporation), una cápsula transparente que tiene una estructura de película doble que comprende una capa de cubierta interna formada a partir de la solución de composición de cubierta acuosa en donde un ingrediente sólido farmacéuticamente activo fue dispersado (primera capa), y fue preparada una capa de cubierta externa formada a partir de la solución de composición de cubierta acuosa (segunda capa). Usando el aceite de MCT como líquido portador, la encapsulación fue realizado en 20 cápsulas por segundo.

Las cápsulas obtenidas fueron enfriadas en un refrigerador, y secadas en un secador hasta que la actividad de agua alcanzó no más de 0.2. Entonces el líquido portador en la superficie de la cápsula fue limpiado para dar la cápsula transparente (A) de la presente invención que contiene 25 de etilésteres 90 de ácido omega-3 y 2 mg de simvastatina por cápsula.

120

Tabla 5

5

10

15

Relación de composición	(-)
etilésteres 90 de ácido omega-3	1000.00
Simvastatina	80.00
Gelatina (fuerza de jalea de 261 g)	728.64
Glicerina concentrada	85.76
Sorbitol	43.23
Tinte amarillo No. 5	0.178
Agua purificada	2572.67

Ejemplo 6

20

De acuerdo con la relación de composición en la siguiente tabla 6, fue producida la cápsula transparente (C) de la presente invención.

25

La gelatina (1) (fuerza de jalea de 245 g) (3158 g), gelatina (2) (fuerza de jalea de 297 g) (1579 g), glicerina concentrada (559.0 g), solución de sorbitol (399.2 g) (contenido sólido: 299.4 g), y tinte amarillo No. 5 (51.17 g) fueron disueltos en agua

purificada (16610 g) calentados a 52°C, y la mezcla fue desgasificada bajo presión reducida para dar una solución de composición de cubierta acuosa.

5 Como un contenido de cápsula, fueron utilizados los etilésteres 90 de ácido omega-3 (11000 g).

Usando un aparato para la producción de la cápsula transparente (SPHEREX, manufacturado por Freund Corporation), una cápsula transparente fue preparada a partir del contenido de cápsula y de la solución de composición de cubierta acuosa. 10 Usando el aceite de MCT como líquido portador, la encapsulación fue realizada en 25 cápsulas por segundo

Las cápsulas obtenidas fueron enfriadas en un refrigerador, y secadas en un secador hasta que la actividad de agua alcanzó no más de 0.2. Entonces el líquido portador en la superficie de la 15 cápsula fue limpiado para dar una cápsula que contiene un ingrediente líquido farmacéuticamente activo.

Eritritol (210 g) y goma arábiga (80 g) fueron disueltos en agua purificada (800 g), y fueron agregados acetato de lapaquistat pulverizado (50 g), celulosa cristalina (20 g) y talco 20 (40 g). La mezcla fue dispersada y mezclada en un aparato de dispersión (manufacturado por IKA) para dar una solución de recubrimiento que contiene un ingrediente sólido farmacéuticamente activo disperso en la misma.

Usando un granulador de lecho fluidificado giratorio (MP-10, 25 manufacturado por POWREX CORPORATION), la solución de

recubrimiento que contiene el ingrediente sólido farmacéuticamente activo disperso en la misma fue rociada en la cápsula que contiene el ingrediente líquido farmacéuticamente activo, y secada para formar un recubrimiento, por lo que fue obtenida la cápsula transparente (C) de la presente invención que contiene 25 de etilésteres 90 de ácido omega-3 y 1.25 mg de acetato de lapaquistat por cápsula.

Tabla 6

10	Relación de composición	(-)
	etilésteres 90 de ácido omega-3	1000.00
15	Gelatina (1) (fuerza de jalea de 245 g)	242.94
	Gelatina (2) (fuerza de jales de 297 g)	121.47
20	Glicerina concentrada	43.00
	Sorbitol	21.50
	Tinte amarillo No. 5	0.090
25	Agua purificada	1287.00

5

10

Relación de composición	(-)
Acetato de lapaquistat	50.0
Eritritol	210.0
Polvo de goma arábica	80.0
Talco	40.0
Celulosa cristalina	20.0
Agua purificada	800.0

15

Ejemplo 7

De acuerdo con la relación de composición en la siguiente tabla 7, fue producida la cápsula transparente (C) de la presente invención.

20

Gelatina (1) (fuerza de jalea de 245 g) (3158 g), gelatina (2) (fuerza de jalea de 297 g) (1579 g), glicerina concentrada (559.0 g), solución de sorbitol (399.2 g) (contenido sólido: 299.4 g), y tinte amarillo No. 5 (1.17 g) fueron disueltos en agua purificada (16610 g) calentados a 52°C, y la mezcla fue desgasificada bajo presión reducida para dar una solución de composición de cubierta acuosa.

25

Como un contenido de cápsula, fueron utilizados los etilésteres 90 de ácido omega-3 (11000 g).

Usando un aparato para la producción de la cápsula transparente (SPHEREX, manufacturado por Freund Corporation), una cápsula transparente preparada a partir del contenido de cápsula y la solución de composición de cubierta acuosa. Usando el aceite de MCT como líquido portador, la encapsulación fue realizada en 25 cápsulas por segundo.

Las cápsulas obtenidas fueron enfriadas en un refrigerador, y secadas en un secador hasta que la actividad de agua alcanzó no más de 0.2. Entonces el líquido portador en la superficie de la cápsula fue limpiado para dar una cápsula que contiene un ingrediente líquido farmacéuticamente activo.

Eritritol (180 g) y goma arábica (80 g) fueron disueltos en agua purificada (800 g), y fueron agregados simvastatina pulverizada (80 g); celulosa cristalina (20 g) y talco (40 g). La mezcla fue dispersada y mezclada en un aparato de dispersión (manufacturado por IKA) para dar una solución de recubrimiento que contiene un ingrediente sólido farmacéuticamente activo disperso en la misma.

Usando un granulador de lecho fluidificado giratorio (MP-10, manufacturado por POWREX CORPORATION), la solución de recubrimiento que contiene el ingrediente sólido farmacéuticamente activo dispersado en la misma fue rociada en la cápsula que contiene el ingrediente líquido farmacéuticamente

activo, y secada para formar un recubrimiento, por lo cual fue obtenida la cápsula transparente (C) de la presente invención que contiene 25 mg de etilésteres 90 de ácido omega-3 y 2 mg del simvastatina por cápsula.

5 Tabla 7

10

15

20

25

Relación de composición	(-)
etilésteres 90 de ácido omega-3	1000.00
Gelatina (1) (fuerza de jalea de 245 g)	242.94
Gelatina (2) (fuerza de jales de 297 g)	121.47
Glicerina concentrada	43.00
Sorbitol	21.50
Tinte amarillo No. 5	0.090
Agua purificada	1287.00
Simvastatina	80.00
Eritritol	180.00

126

5

10

Relación de composición	(-)
Polvo de goma arábica	80.0
Talco	40.0
Celulosa cristalina	20.0
Agua purificada	800.0

Ejemplo 8

De acuerdo con la relación de composición en la siguiente tabla 8, la cápsula transparente (C) de la presente invención fue producida.

15

Gelatina (1) (fuerza de jalea de 245 g) (3158 g), gelatina (2) (fuerza de jalea de 297 g) (1579 g), glicerina concentrada (559.0 g), solución de sorbitol (399.2 g) (contenido sólido: 299.4 g), y tinte amarillo No. 5 (1.17 g) fueron disueltos en agua purificada (16610 g) calentados a 52°C, y la mezcla fue desgasificada bajo presión reducida para dar una solución de composición de cubierta acuosa.

20

Como un contenido de cápsula, fueron utilizados los etilésteres 90 de ácido omega-3 (11000 g).

25

Usando un aparato para la producción de la cápsula transparente (SPHEREX, manufacturado por Freund Corporation),

una cápsula transparente fue preparada a partir del contenido de cápsula y de la solución de composición de cubierta acuosas. El aceite de MCT usado como líquido portador fue encapsulado en 25 cápsulas por segundo.

5 Las cápsulas obtenidas fueron enfriadas en un refrigerador, y secadas en un secador hasta que la actividad de agua alcanzó no más de 0.2. Entonces el líquido portador en la superficie de la cápsula fue limpiado para dar una cápsula que contiene un ingrediente líquido farmacéuticamente activo.

10 Azúcar granulado (210 g) y goma arábica (80 g) fueron disueltos en agua purificada (800 g), y fueron agregados acetato de lapaquistat pulverizado (50 g), celulosa cristalina (20 g) y talco (40 g). La mezcla fue dispersada y mezclada en un aparato de dispersión (manufacturado por IKA) para dar una solución de
15 recubrimiento que contiene un ingrediente sólido farmacéuticamente activo farmacéutico disperso en la misma.

Usando un granulador de lecho fluidificado giratorio (MP-10, manufacturado por POWREX CORPORATION), la solución de recubrimiento que contiene el ingrediente sólido
20 farmacéuticamente activo disperso en la misma fue rociada en la cápsula que contiene el ingrediente líquido farmacéuticamente activo, y secada para formar un recubrimiento, por lo que fue obtenida la cápsula transparente (C) de la presente invención que contiene 25 mg etilésteres 90 de ácido omega-3 y 1.25 mg de
25 acetato de lapaquistat por cápsula.

Tabla 8

	Relación de composición	(-)
5	etilésteres 90 de ácido omega-3	1000.00
	Gelatina (1) (fuerza de jalea de 245 g)	242.94
10	Gelatina (2) (fuerza de jales de 297 g)	121.47
	Glicerina concentrada	43.00
	Sorbitol	21.50
15	Tinte amarillo No. 5	0.090
	Agua purificada	1287.00
	Acetato de lapaquistat	50.0
20	Azúcar granulado	210.0
	Goma arábica	80.0
25	Talco	40.0

Relación de composición	(-)
Celulosa cristalina	20.0
Agua purificada	800.0

Ejemplo 9

De acuerdo con la relación de composición en la siguiente tabla 9, fue producida la cápsula transparente (C) de la presente invención.

La gelatina (1) (fuerza de jalea de 245 g) (3158 g), gelatina (2) (fuerza de jalea de 297 g) (1579 g), glicerina concentrada (559.0 g), solución de sorbitol (399.2 g) (contenido sólido: 299.4 g), y tinte amarillo No. 5 (g) 1.17 fueron disueltos en agua purificada (16610 g) calentados a 52°C, y la mezcla fue desgasificada bajo presión reducida para dar una solución de composición de cubierta acuosa.

Como un contenido de cápsula, fueron utilizados los etilésteres 90 de ácido omega-3 (11000 g).

Usando un aparato para la producción de la cápsula transparente (SPHEREX, manufacturado por Freund Corporation), una cápsula transparente fue preparada a partir del contenido de cápsula y de la solución de composición de cubierta acuosa.

Usando el aceite de MCT como líquido portador, la encapsulación

fue realizada en 25 cápsulas por segundo.

Las cápsulas obtenidas fueron enfriadas en un refrigerador, y secadas en un secador hasta que la actividad de agua alcanzó no más de 0.2. Entonces el líquido portador en la superficie de la cápsula fue limpiado para dar una cápsula que contiene un
5 ingrediente líquido farmacéuticamente activo.

El azúcar granulado (160 g) y goma arábica (80 g) fueron disueltos en agua purificada (800 g), y fueron agregados
10 simvastatina pulverizada (80 g), celulosa cristalina (20 g), óxido de titanio (20 g) y talco (40 g). La mezcla fue dispersada y mezclada en un aparato de dispersión (manufacturado por IKA) para dar una solución de recubrimiento que contiene un ingrediente sólido farmacéuticamente activo dispersado en la
15 misma.

Usando un granulador de lecho fluidificado giratorio (MP-10, manufacturado por POWREX CORPORATION), una solución de recubrimiento que contiene el ingrediente sólido
20 farmacéuticamente activo disperso en la misma fue rociada en una cápsula que contiene el ingrediente líquido farmacéuticamente activo, y secada para formar un recubrimiento, por lo que fue obtenida la cápsula transparente (C) de la presente invención que contiene 25 mg de etilésteres 90 de ácido omega-3
25 y 2 mg de simvastatina por cápsula.

Tabla 9

	Relación de composición	(-)
5	etilésteres 90 de ácido omega-3	1000.00
	Gelatina (1) (fuerza de jalea de 245 g)	242.94
10	Gelatina (2) (fuerza de jales de 297 g)	121.47
	Glicerina concentrada	43.00
	Sorbitol	21.50
15	Tinte amarillo No. 5	0.090
	Agua purificada	1287.00
	Simvastatina	80.0
20	Azúcar granulado	160.0
	Polvo de goma arábica	80.0
25	Talco	40.0

132

5

Relación de composición	(-)
Celulosa cristalina	20.0
Oxido de titanio	20.0
Agua purificada	800.0

Ejemplo de control 1

10

De acuerdo con la formulación mostrada en la tabla 1, fue producida una preparación (tableta recubierta con película).

15

Acetato de lapaquistat (3776 g), hidrato de lactosa (12270 g) y almidón de maíz (4500 g) fueron colocados en un granulador de lecho fluidificado (FD-S2, manufacturado por POWREX CORPORATION), se mezclaron con calor residual, y 5% de solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (13510 g) fue rociado para dar un polvo granulado del acetato de lapaquistat. El polvo granulado obtenido (19810 g) de acetato de lapaquistat fue aplicado a un molino eléctrico (fabricado por SHOWA KAGAKUKIKAI CO., LTD.) para dar un polvo tamizado. La granulación y tamizado fueron realizados dos veces, y al polvo tamizado obtenido (38210 g) de acetato de lapaquistat fue agregado calcio de carmelosa (2025 g) y estearato de magnesio (270 g) para dar un gránulo mezclado. El gránulo mezclado fue comprimido en tableta por una máquina de formación de tableta

25

(ACUARIO 36K, manufacturada por SEISAKUSHO LTD. KIKUSUI) usando un punzón de tipo redondo (9.5 mm) en las tabletas con un peso de 300 mg por tableta. Sobre las tabletas obtenidas (34500 g) fue rociada una solución de recubrimiento de película [que comprende hidroxipropilmetilcelulosa (2244 g), polietilenglicol 6000 (450 g), óxido de titanio (300 g) y óxido férrico rojo (6 g)] por una máquina de recubrimiento de tipo cacerola (Hi-Coater HCF-100N, manufacturada por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (10 mg por tableta), por lo que fueron obtenidas las tabletas recubiertas con película de control que contienen 50 mg de acetato de lapaquistat por tableta.

Tabla 10

Componente	Contenido (mg) por tableta
Acetato de lapaquistat	50.0
Hidrato de lactosa	164.0
Almidón de maíz	60.0
Solución de hidroxipropilcelulos a acuosa	9.0

5

10

Componente	Contenido (mg) por tableta
Calcio de carmelosa	15.0
Estearato de magnesio	2.0
Hidroxipropilmetilcel ulosa	7.48
Polietilenglicol 6000	1.5
Óxido de titanio	1.0
Óxido férrico	0.02

15 Ejemplo de control 2

La gelatina (1) (fuerza de jalea de 245 g) (3158 g), gelatina (2) (fuerza de jalea de 297 g) (1579 g), glicerina concentrada (559.0 g), solución de sorbitol (399.2 g) (contenido sólido: 299.4 g), y tinte amarillo No. 5 (g) 1.17 fueron disueltos en agua purificada (16610 g) calentados a 52°C, y la mezcla fue desgasificada bajo presión reducida para dar una solución de composición de cubierta acuosa.

20

Como un contenido de cápsula, fueron utilizados los etilésteres 90 de ácido omega-3 (11000 g).

25

Usando un aparato para la producción de la cápsula

transparente (SPHEREX, manufacturado por Freund Corporation), una cápsula transparente fue preparada a partir del contenido de cápsula y de la solución de composición de cubierta acuosa. Usando el aceite de MCT como líquido portador, la encapsulación fue realizada en 25 cápsulas por segundo.

Las cápsulas obtenidas fueron enfriadas en un refrigerador, y secadas en un secador hasta que la actividad de agua alcanzó no más de 0.2. Entonces el líquido portador en la superficie de la cápsula fue limpiado para dar una cápsula transparente de control que contiene 25 mg de etilésteres 90 de ácido omega-3 por cápsula.

Tabla 11

Relación de composición	(-)
etilésteres 90 de ácido omega-3	1000.00
Gelatina (1) (fuerza de jalea de 245 g)	242.94
Gelatina (2) (fuerza de jales de 297 g)	121.47
Glicerina concentrada	43.00

5

Relación de composición	(-)
Sorbitol	21.50
Tinte amarillo No. 5	0.090
Agua purificada	1287.00

Ejemplo de control 3

10

Como una preparación que contiene simvastatina, fue utilizada la tableta de ZOCOR 80 mg (manufacturada por Merck & Co., Inc.).

Ejemplo de evaluación 1

15

Usando la concentración de acetato de lapaquistat en plasma como un índice, fue evaluada la absorción biológica.

20

Las preparaciones producidas en el ejemplo 1, 4 y 8, y la preparación del ejemplo de control 1 fueron administradas por sonda a un perro, las muestras de sangre fueron recolectadas en un cierto periodo de tiempo y fue evaluada la concentración de acetato de lapaquistat en plasma.

25

Las preparaciones del ejemplo 1, 4 y 8, y la preparación del ejemplo de control 1 fueron administradas al mismo perro después de que un período de pausa de administración de 1 semana. El perro fue sometido a ayunado a partir de la tarde del día anterior de cada día de administración y, el día de

administración, fue alimentado después de la conclusión de la recolección de la muestra de sangre 6 horas después de la administración.

Una solución de administración intramuscular de pentagastrina (aproximadamente 6 $\mu\text{g/kg}$) fue administrada de manera intramuscular 10 minutos antes de la administración de cada preparación y 5 minutos después de la administración de la misma.

El método de administración de las preparaciones fue como sigue. El agua purificada (aproximadamente 10 ml) fue dada con una jeringa desechable inmediatamente antes de la administración de las preparaciones, las preparaciones del ejemplo 1, 4 y 8 fueron dadas por una unidad de administración (40 cápsulas transparentes), una tableta de preparación del ejemplo de control 1 fue administrada por sonda, y agua adicional, purificada (aproximadamente 40 ml) fue dada adicionalmente.

Las muestras de sangre fueron recolectadas antes de la administración y 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 y 48 horas (en total 12 puntos de tiempo) después de la administración. Las muestras de sangre antes de la administración fueron recolectadas antes de administrar la pentagastrina. El método de recolección de muestras de sangre y de separar el plasma incluye la recolección de no menos de aproximadamente 2.5 ml de sangre de la vena cefálica del antebrazo con una jeringa desechable

adicionada con sodio de heparina (10,000 unidades de Novo-Heparina: fabricadas por MOCHIDA CO. FARMACEUTICAL, LTD.). La sangre recolectada fue centrifugada (4°C, 3,000 rpm, 15 minutos) para dar no menos de 0.5 ml de plasma. El plasma
5 obtenido fue suministrado a un tubo de muestra y fue criopreservado en un congelador a -30°C (MDF-U537D, manufacturado por SANYO Co. Electrical Biomedical, Ltd., temperatura establecida a -30°C, intervalo tolerable de -20°C a -40°C). La concentración (ng/ml) de acetato de lapaquistat en esta
10 plasma criopreservado fue medida por la prueba de CL/EM/EM.

Los resultados se muestran en la figura 1. Las preparaciones del ejemplo 1, 4 y 8 mostraron un perfil de absorción de acetato de lapaquistat equivalente al de la preparación del ejemplo comparativo 1. A partir de esto fueron
15 mostraron que, incluso cuando la cápsula transparente de la presente invención fue utilizada, la absorción biológica del ingrediente farmacéuticamente activo contenido en la misma fue equivalente a la de un agente simple.

Ejemplo de evaluación 2

20 Usando la concentración de simvastatina en plasma como índice, fue evaluada la absorción biológica.

Las preparaciones producidas en el ejemplo 2, 5 y 9, y la preparación del ejemplo de control 3 fueron administradas por sonda a un perro, las muestras de sangre fueron recolectadas en
25 un cierto periodo de tiempo y fue evaluada la concentración en

plasma.

Las preparaciones del ejemplo 2, 5 y 9, y la preparación del ejemplo de control 3 fueron administradas al mismo perro después de un período de pausa de administración de 1 semana.

5 El perro fue sometido a ayuno desde la tarde del día anterior de cada día de administración y, en día de la administración, fue alimentado después de la conclusión de la recolección de la muestra de sangre 12 horas después de la administración.

10 Una solución de administración intramuscular de pentagastrina (aproximadamente 6 µg/kg) fue administrada de manera intramuscular 10 minutos antes de la administración de cada preparación y 5 minutos después de la administración de la misma.

El método de administración de las preparaciones fue como
15 sigue. El agua purificada (aproximadamente 10 ml) fue dado con una jeringa desechable inmediatamente antes de la administración de las preparaciones, las preparaciones del ejemplo 2, 5 y 9 fueron dadas por una unidad de administración (40 cápsulas transparentes), una tableta de la preparación del
20 ejemplo de control 3 fue administrada por sonda, y agua adicional, purificada (cerca de 40 ml) fue adicionalmente dada.

Las muestras de sangre fueron recolectadas antes de la administración y 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 y 48 horas (en total 9 puntos de tiempo) después de la administración. Las muestras de
25 sangre antes de la administración fueron recolectadas antes de

administrar la pentagastrina. El método para recolectar las muestras de sangre y para separar el plasma incluye la recolección de aproximadamente 2.0 ml de sangre de vena cefálica del antebrazo con una jeringa desechable adicionada con sodio de heparina (10,000 unidades de Novo-Heparina: fabricadas por MOCHIDA CO. FARMACEUTICAL, LTD.). La sangre recolectada fue centrifugada (4°C, 3,000 rpm, 15 minutos) para dar no menos de 0.5 ml de plasma. El plasma obtenido fue suministrado a un tubo de muestra y criopreservado en un congelador a -30°C (MDF-U537D, manufacturado por SANYO Electrical Biomedical Co., Ltd., temperatura establecida a -30°C, intervalo tolerable de -20°C a -40°C). La concentración (ng/ml) de simvastatina en este plasma criopreservado fue medida por la prueba de CL/EM/EM.

Los resultados se muestran en la figura 2. Las preparaciones del ejemplo 2, 5 y 9 mostraron el perfil de absorción de la simvastatina equivalente a la de la preparación del ejemplo de control 3. A partir de lo anterior se muestra que, incluso cuando la cápsula transparente de la presente invención fue utilizada, la absorción biológica del ingrediente farmacéuticamente activo contenido en la misma fue equivalente a la de un agente simple.

Ejemplo de evaluación 3

Fue evaluada la estabilidad de la preparación producida en el ejemplo 2. La preparación del ejemplo 2 fue dividida en

pequeñas porciones, colocadas en las botellas de vidrio y tapadas. Fueron preservadas durante 2 meses en un sistema acondicionado con humedad a 40°C, 75% RH (humedad relativa de 75%), y fueron medidos la relación residual y el análogo (producto descompuesto derivado de simvastatina). La
5 preparación del ejemplo de control 2 también fue preservada de la misma manera para la evaluación análoga.

La cantidad de simvastatina en la preparación del ejemplo 2 fue medida como sigue. Las cápsulas transparentes (20 cápsulas)
10 del ejemplo 2 fueron recolectadas, colocadas en un frasco de medición de 100 ml, y se desintegraron totalmente con agua purificada (50 ml) agregada al frasco. Después de lo anterior, el acetonitrilo fue agregado a 100 ml, la mezcla fue sometida a un tratamiento de filtración usando un filtro (Acrodisc GF, 25 mm
15 0.45 µm de PVDF, manufacturado por Japan Pall Corporation) y fue medida la solución obtenida (20 µL).

El contenido de simvastatina fue medido de acuerdo con el método de HPLC bajo las siguientes condiciones.

Medición del índice residual

20 longitud de onda de medición: 249 nm

columna: CAPCELL PAK C18 AQ, 5 µm, 4.6 mm i.d. x 15 cm
(manufacturada por Shiseido Co., Ltd.)

fase móvil: solución (3:2) mezclada de acetonitrilo/0.01 mol/l de amortiguador de fosfato (pH 3.5)

25 temperatura de horno: aproximadamente 25°C

142

Medición análoga

longitud de onda de medición: 249 nm

columna: CAPCELL PAK C18 AQ, 5 µm, 4.6 mm i.d. x 15 cm
(manufacturada por Shiseido Co., Ltd.)

5 fase móvil A: solución (14:11) mezclada de 0.01 mol/l de
amortiguador de fosfato (pH 3.5)/acetonitrilo

 fase móvil B: solución mezclada de 0.01 mol/l de
amortiguador de fosfato (pH 3.5)/acetonitrilo (1:4)

 temperatura de horno: aproximadamente 25°C

10 programa de gradiente (gradiente lineal)

Tabla 12

	Tiempo (min)	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
	0	100	0
15	0-30	100	0
	30-80	100→0	0-3100
	80-125	0	100
	125-126	0→100	100-4.0
20	126-140	100	0

 El análogo fue evaluado como sigue. Fueron calculadas las
cantidades de aumento en los análogos después de la
25 preservación durante 2 meses de la preparación del ejemplo 2 y

de la preparación del ejemplo de control 2, y la cantidad de aumento en el análogo de la preparación del ejemplo de control 2 del control fue restada de la de la preparación del ejemplo 2. Un análogo con un aumento negativo fue eliminado del cálculo.

5 Los resultados se muestran en la tabla 13. La preparación del ejemplo 2 no mostró una disminución del contenido de simvastatina, y la cantidad de aumento en el análogo estuvo por debajo del valor umbral de la confirmación de toxicidad según lo
10 definido en las pautas de ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). A partir de lo anterior fue
 mostrado que la cápsula transparente de la presente invención es superior en estabilidad.

Tabla 13

15		después de la preservación a 40°C, 75% RH durante 2 meses
20	relación residual	99.6%
25	cantidad de aumento en el análogo derivado de simvastatina	tiempo de retención relativo (1.7): 0.04%, tiempo de retención relativo (2.0): 0.13%

Aplicabilidad industrial

La cápsula transparente de la presente invención tiene las siguientes ventajas: (1) cada uno los ingredientes farmacéuticamente activos líquidos y sólidos pueden alcanzar la absorción biológica equivalente a la del agente simple correspondiente; (2) la característica de disolución de cada uno de los ingredientes farmacéuticamente activos líquidos y sólidos se puede controlar; (3) cada ingrediente activo puede estar presente establemente; (4) la preparación es superior en portabilidad y administración fácil puesto que puede ser tamaño reducido; (5) los costos de producción se pueden suprimir con respecto a los agentes de combinación convencionales puesto que las etapas de producción pueden ser simplificadas; y similares.

Esta Solicitud se basa en la Solicitud de Patente No. 2008003634 presentada en Japón, cuyo contenido se incorpora completamente en la presente.

20

25

REIVINDICACIONES

1. Una cápsula transparente que comprende una o más clases de ingredientes líquidos farmacéuticamente activos y una o más clases de ingredientes sólidos farmacéuticamente activos.

2. La cápsula transparente de acuerdo con la reivindicación 1, en donde un ingrediente líquido farmacéuticamente activo se encapsula en forma de composición farmacéutica líquida, y un ingrediente sólido farmacéuticamente activo se dispersa en una capa de cubierta de cápsula.

3. La cápsula transparente de acuerdo con la reivindicación 2, que adicionalmente comprende una capa de cubierta libre de un ingrediente farmacéuticamente activo en el exterior de la capa de cubierta de cápsula que comprende un ingrediente sólido farmacéuticamente activo disperso en la misma.

4. La cápsula transparente de acuerdo con la reivindicación 1, en donde un ingrediente líquido farmacéuticamente activo se encapsula en forma de una composición farmacéutica líquida, y un ingrediente sólido farmacéuticamente activo se dispersa en la composición farmacéutica líquida.

5. La cápsula transparente de acuerdo con la reivindicación 1, en donde un ingrediente líquido farmacéuticamente activo se encapsula en forma de composición

farmacéutica líquida, y un ingrediente sólido farmacéuticamente activo es aplicado sobre una capa de cubierta de cápsula libre del ingrediente farmacéuticamente activo.

6. La cápsula transparente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el ingrediente líquido farmacéuticamente activo es un etiléster de ácido ω 3-graso.

7. La cápsula transparente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición farmacéutica líquida comprende no menos de 90% p/p de un etiléster de ácido ω 3-graso.

8. La cápsula transparente de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el etiléster de ácido ω 3-graso comprende el etiléster de EPA y el etiléster de DHA y la composición farmacéutica líquida comprende no menos de 80% p/p en total de estos dos componentes.

9. La cápsula transparente de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la composición farmacéutica líquida comprende no menos de 40% p/p del etiléster de EPA y no menos de 34% p/p del etiléster de DHA.

10. La cápsula transparente de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la composición farmacéutica líquida es etilésteres 90 de ácido omega-3 en la farmacopea Europea.

11. La cápsula transparente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el ingrediente sólido farmacéuticamente activo es acetato de lapaquistat.

12. La cápsula transparente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el ingrediente sólido farmacéuticamente activo es estatina.

5 13. La cápsula transparente de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el ingrediente sólido farmacéuticamente activo es atorvastatina.

14. La cápsula transparente de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el ingrediente sólido farmacéuticamente activo es simvastatina.

10

15

20

25

RESUMEN

La presente invención proporciona la siguiente preparación de cápsula, que es superior en la característica de disolución y similares de un ingrediente farmacéuticamente activo y contiene
5 los ingredientes farmacéuticamente activos líquidos y sólidos: una cápsula transparente que contiene los ingredientes farmacéuticamente activos líquidos y sólidos, en donde el ingrediente líquido farmacéuticamente activo se encapsula en
10 forma de composición farmacéutica líquida, y el ingrediente sólido farmacéuticamente activo se dispersa en una capa de cubierta de cápsula.

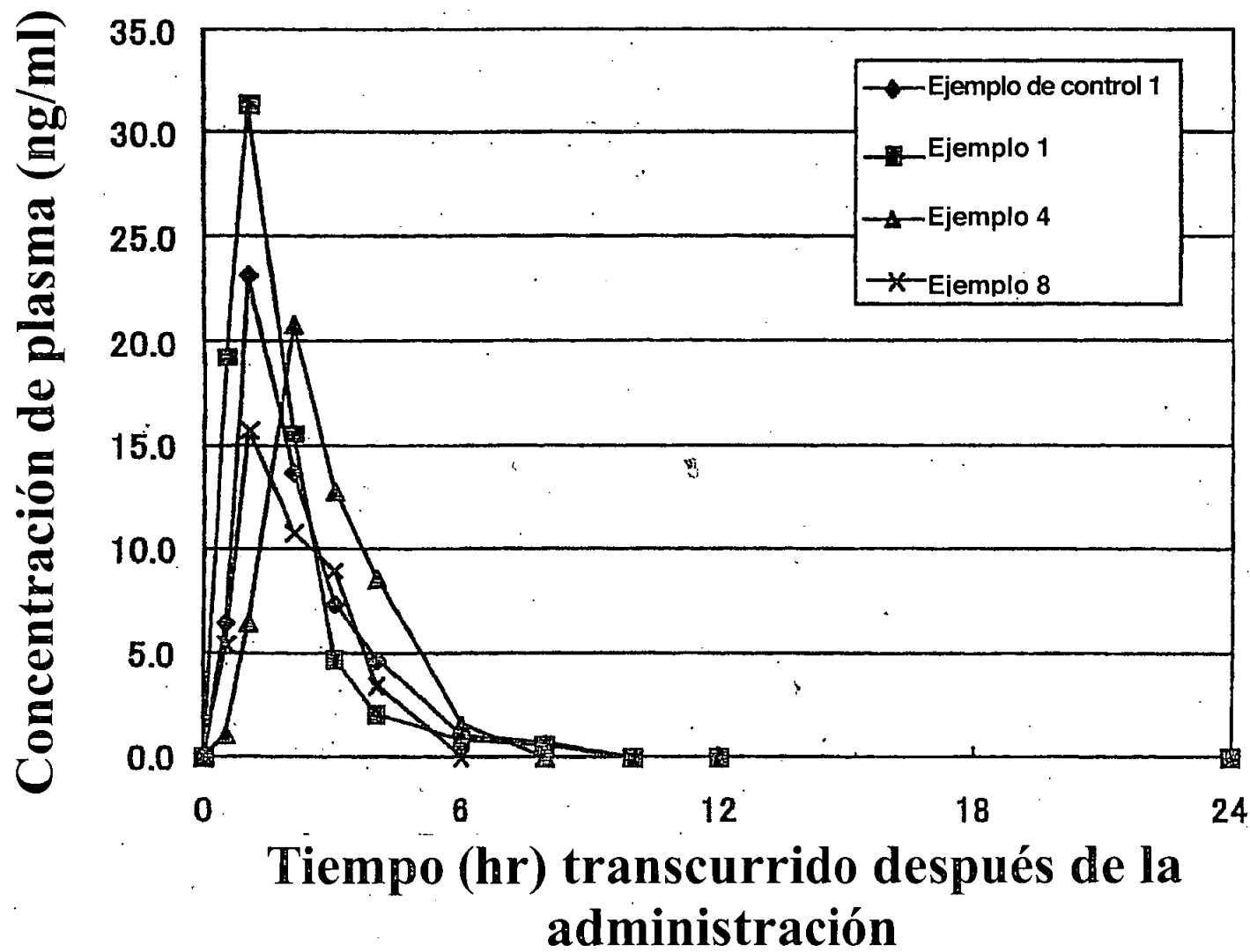
15

20

25

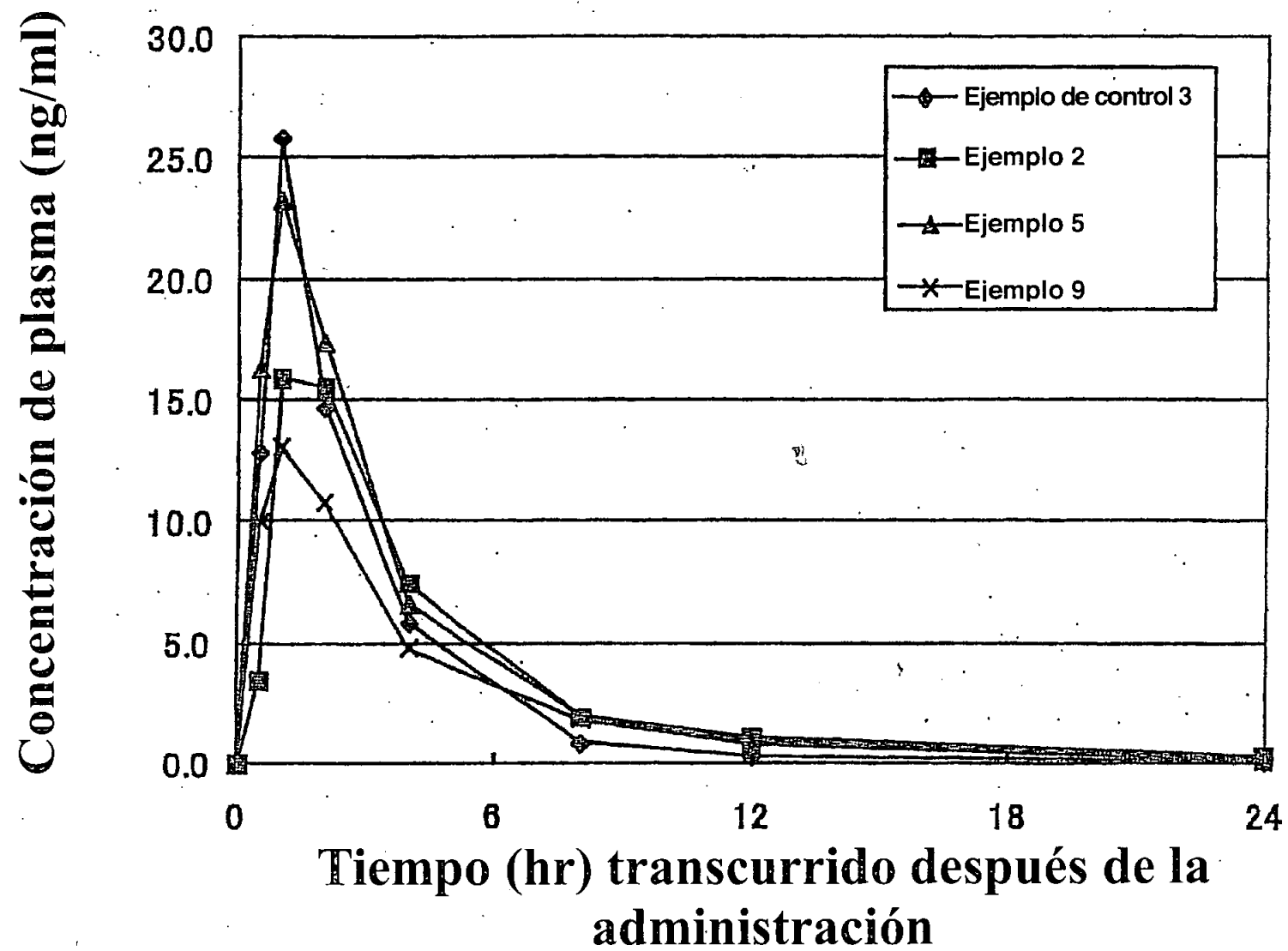
1/2

FIG. 1



657

FIG. 2



ISO

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/073875

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K9/48(2006.01)i, A61K31/232(2006.01)i, A61K31/366(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K9/48, A61K31/232, A61K31/366, A61K31/40, A61P3/06, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 59-053410 A (Morishita Jintan Co., Ltd.), 28 March, 1984 (28.03.84), Claims; examples & US 4690816 A & EP 106202 A2 & KR 10-1991-0000655 B	1, 2 3, 6-14
X Y	JP 63-238015 A (Morishita Jintan Co., Ltd.), 04 October, 1988 (04.10.88), Claims; examples (Family: none)	1, 2 3, 6-14
X Y	JP 01-193216 A (Fuji Capsule Kabushiki Kaisha), 03 August, 1989 (03.08.89), Claims; examples & EP 389700 A1	1, 2 3, 6-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 January, 2009 (21.01.09)Date of mailing of the international search report
24 February, 2009 (24.02.09)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

152

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/073875

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 54-088880 A (Yugen Kaisha Eru Emu Asoshieito), 14 July, 1979 (14.07.79), Claims; examples (Family: none)	1,2 3,6-14
X Y	JP 05-155761 A (Eisai Co., Ltd.), 22 June, 1993 (22.06.93), Claims; examples (Family: none)	1,2 3,6-14
X Y	JP 01-186815 A (Tokai Capsule Co., Ltd.), 26 July, 1989 (26.07.89), Claims; examples (Family: none)	1,2 3,6-14
Y	JP 07-053356 A (Morishita Jintan Co., Ltd.), 28 February, 1995 (28.02.95), Full text (Family: none)	3
X Y	WO 2005/102294 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 03 November, 2005 (03.11.05), Claims; examples & US 2007/0065365 A1 & EP 1740161 A	1,4 6-14
X Y	JP 2005-046054 A (Nippon Kayaku Co., Ltd.), 24 February, 2005 (24.02.05), Claims; examples (Family: none)	1,4 6-14
X Y	JP 08-023912 A (Yoshinobu UMEDA), 30 January, 1996 (30.01.96), Example 4 (Family: none)	1,4 6-14
X Y	Masanobu ASADA, "Seamless Capsule no Kiso to Oyo", Shokuhin Hydrocolloid Symposium, 2005, Vol.16th, pages 34 to 38	1,4 6-14
X Y	JP 2003-504333 A (Laxdale Ltd.), 04 February, 2003 (04.02.03), Examples & US 2005/0147665 A1 & WO 2001/003696 A1 & CN 1361690 A	1,4 6-14
X Y	JP 59-157018 A (Freund Industrial Co., Ltd.), 06 September, 1984 (06.09.84), Claims; examples (Family: none)	1,5 6-14

(53)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/073875

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 64-000015 A (Freund Industrial Co., Ltd.), 05 January, 1989 (05.01.89), Claims; example 2 (Family: none)	1, 5 6-14
Y	WO 2006/073147 A1 (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 July, 2006 (13.07.06), Examples 2, 3 & EP 1834639 A1 & CA 2593768 A	6-14
Y	WO 2004/112777 A1 (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 December, 2004 (29.12.04), Full text & US 2007/0098787 A1 & EP 1637134 A1 & CA 2529735 A	6-14
Y	JP 2007-238594 A (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 September, 2007 (20.09.07), Full text & US 2007/0185198 A1 & WO 2007/091338 A1	6-14
P, X	WO 2008/088030 A1 (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 July, 2008 (24.07.08), Full text (Family: none)	1-14

154

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
1) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 009/048	
2) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED	
0) Prioridad	(31) Prioridad 2008-003634	(32) Fecha 10/01/2008	(33) País JP
		(72) Inventor(es) YOSHIHIRO UCHIYAMA TOMOHIRO YOSHINARI	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
5)	Fecha límite inicio fase nacional: 10/08/2010		(87) Publicación internacional
6)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 16/07/2009
	Fecha de presentación de la solicitud: 29/12/2008		N° publicación: WO 2009/087938 A1
	No. de solicitud PCT/JP2008/073875		
4) Titulo: FORMULACION DE CAPSULA			

Reivindicación(es):

- Una cápsula transparente que comprende una o más clases de ingredientes líquidos farmacéuticamente activos y una o más clases de ingredientes sólidos farmacéuticamente activos.
- La cápsula transparente de acuerdo con la reivindicación 1, en donde un ingrediente líquido farmacéuticamente activo se encapsula en forma de composición farmacéutica líquida, y un ingrediente sólido farmacéuticamente activo se dispersa en una capa de cubierta de cápsula.
- La cápsula transparente de acuerdo con la reivindicación 2, que adicionalmente comprende una capa de cubierta libre de un ingrediente farmacéuticamente activo en el exterior de la capa de cubierta de cápsula que comprende un ingrediente sólido farmacéuticamente activo disperso en la misma.
- La cápsula transparente de acuerdo con la reivindicación 1, en donde un ingrediente líquido farmacéuticamente activo se encapsula en forma de una composición farmacéutica líquida, y un ingrediente sólido farmacéuticamente activo se dispersa en la composición farmacéutica líquida.
- La cápsula transparente de acuerdo con la reivindicación 1, en donde un ingrediente líquido farmacéuticamente activo se encapsula en forma de composición farmacéutica líquida, y un ingrediente sólido farmacéuticamente activo es aplicado sobre una capa de cubierta de cápsula libre del ingrediente farmacéuticamente activo.
- La cápsula transparente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el ingrediente líquido farmacéuticamente activo es un etiléster de ácido ω 3-graso.
- La cápsula transparente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición farmacéutica líquida comprende no menos de 90% p/p de un etiléster de ácido ω 3-graso.

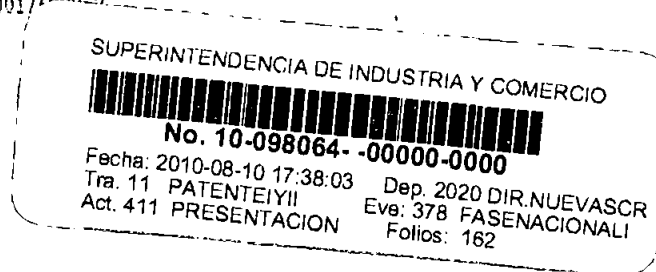
- La cápsula transparente de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el etiléster de ácido ω 3-graso comprende el etiléster de EPA y el etiléster de DHA y la composición farmacéutica líquida comprende no menos de 80% p/p en total de estos dos componentes.
- La cápsula transparente de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la composición farmacéutica líquida comprende no menos de 40% p/p del etiléster de EPA y no menos de 34% p/p del etiléster de DHA.
- La cápsula transparente de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la composición farmacéutica líquida es etilésteres 90 de ácido omega-3 en la farmacopea Europea.
- La cápsula transparente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el ingrediente sólido farmacéuticamente activo es acetato de lapaquistat.
- La cápsula transparente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el ingrediente sólido farmacéuticamente activo es estatina.
- La cápsula transparente de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el ingrediente sólido farmacéuticamente activo es atorvastatina.
- La cápsula transparente de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el ingrediente sólido farmacéuticamente activo es simvastatina.

155

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800171000-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 60,762
FECHA : JULIO 27 DE 2010



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175542474	26/07/2010	63,413,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 14656 - 841 - 059-2

156

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 62,489
FECHA : AGOSTO 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-098064- -00000-0000

Fecha: 2010-08-10 17:38:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 162

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175542452	02/08/2010	54,447,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
.1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			13,000.00
		TOTAL :	\$ 13,000.00

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: J4656-841-059-2.

157

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 62,490
FECHA : AGOSTO 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-098064-00000-0000

Fecha: 2010-08-10 17:38:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 162

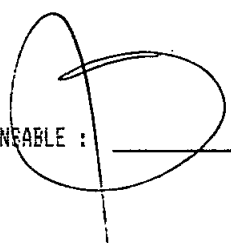
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175542452	02/08/2010	54,447,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			13,000.00
TOTAL :			\$ 13,000.00

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

CCO: 14656-841-059-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 62,504
FECHA : AGOSTO 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-098064- -00000-0000

Fecha: 2010-08-10 17:38:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 162

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175542452	02/08/2010	54,447,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			13,000.00
		TOTAL :	\$ 13,000.00

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo: 14656-845-059-2

159

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 62,653
FECHA : AGOSTO 2 DE 2010



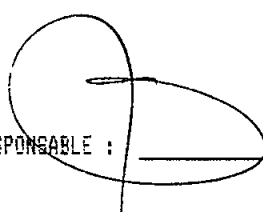
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175542452	02/08/2010	54,447,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

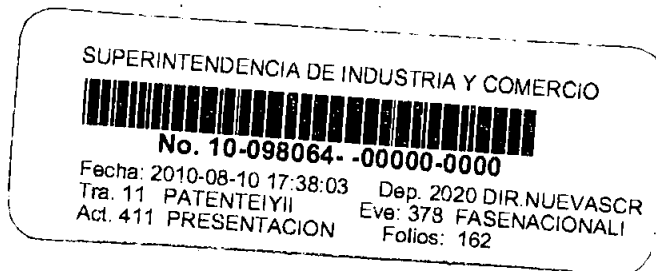
Colo: 14656-845-059-2

160

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : B00176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 62,666
FECHA : AGOSTO 2 DE 2010



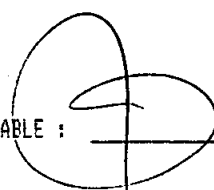
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175542452	02/08/2010	54,447,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20,000.00
		TOTAL :	\$ 20,000.00

SON: VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO: 34656-845-059-2

161

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 62,667
FECHA : AGOSTO 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-098064-00000-0000

Fecha: 2010-08-10 17:38:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 162

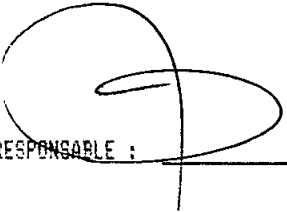
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175542452	02/08/2010	54,447,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20,000.00
		TOTAL :	\$ 20,000.00

SON: VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

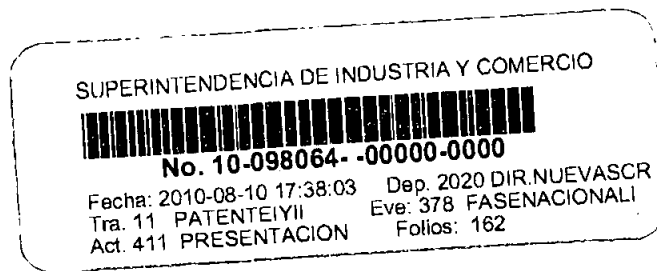
COLO: 34656-845-059-2.

162

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 62,668
FECHA : AGOSTO 2 DE 2010



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175542452	02/08/2010	54,447,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20,000.00
		TOTAL :	\$ 20,000.00

SON: VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

020 34656-843-059-2



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-098064-00000-0000

Fecha: 2010-08-10 17:38:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 162

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE U.

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020



Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
TAKEDA PHARMACEUTICALS COMPANY LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	10 098064
	Solicitud internacional	PCT/JP2009/073875
	Fecha inicio fase nacional	10/08/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

11241

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
adpa11

03 SET. 2010