



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-050084-00000-0000

Fecha: 2011-04-25 11:21:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 156



No. 11-050084-00000-0000

Fecha: 2011-04-25 11:21:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 156

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PLT

Q.F

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No.

11-500084

54. TÍTULO

COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO

OSAKA, JAPON

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

1620-
30-04-2011



No. 11-050084-00000-0000

Fecha: 2011-04-25 11:21:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 156



No. 11-050084-00000-0000

Fecha: 2011-04-25 11:21:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 155

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1

☒ 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,
JapónDomicilio: 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 35.456.344T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Kasuihiro HIRATA**c/o Takeda Pharmaceutical Company
Limited,
17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka 532-8686,
Japón3. **Yutaka TANOUE**c/o Takeda Pharmaceutical Company
Limited,
17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka 532-8686,
Japón2. **Junya NOMURA**c/o Takeda Pharmaceutical Company
Limited,
17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka 532-8686,
Japón

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/JP2009/066690Publicación Internacional No. WO2010/035806Fecha: 25 de septiembre de 2009Fecha: 01 de abril de 2010

6

Título (54)**COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 031/4184

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

25 de septiembre de 2008

(31) Número de Solicitud

61/100,108

9

Comprobante de pago No.: 11-0033703**Fecha:** 12 de abril de 2011**Comprobante de pago No.:** 11-0035358**Fecha:** 15 de abril de 2011**Comprobante de pago No.:** 11-0035359**Fecha:** 15 de abril de 2011**Comprobante de pago No.:** 11-0035360**Fecha:** 15 de abril de 2011

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 3 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$81.000.
- ☒ 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

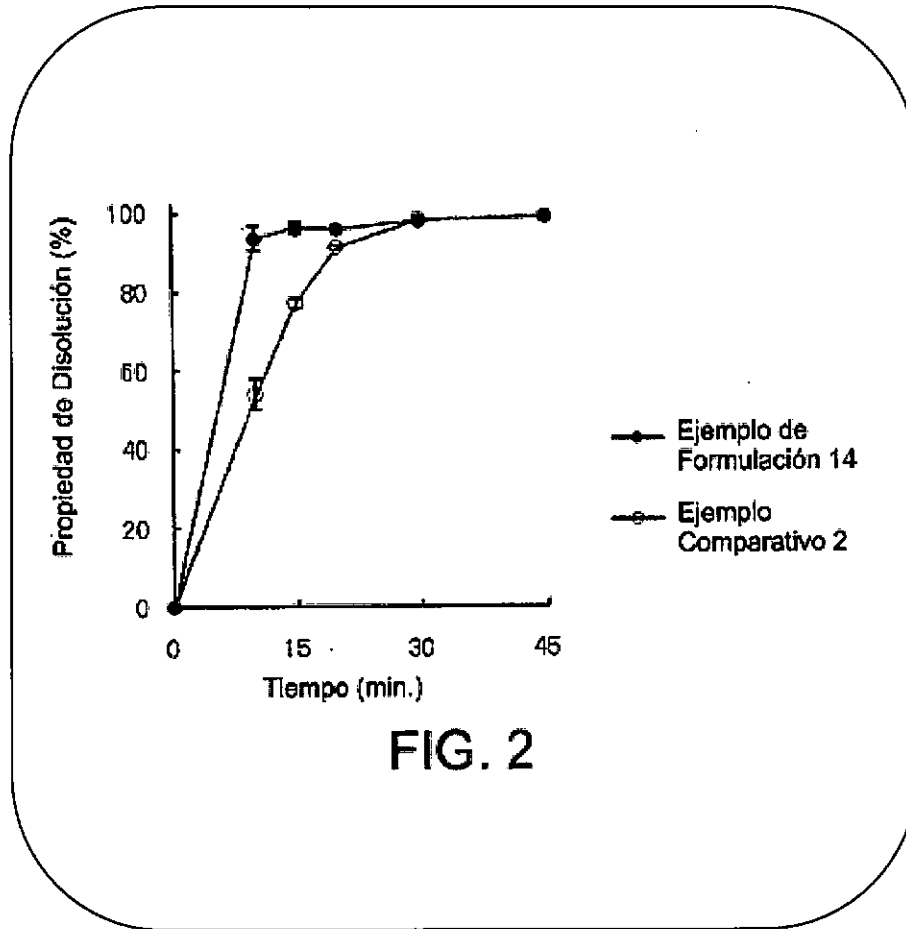


FIG. 2

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

Luiz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/035806 A1

Descripción:

Páginas 114 en español

Reivindicaciones: Número (s) 13

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**

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Fe

C

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

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

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

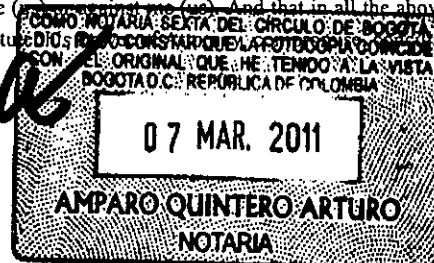
14656
08085

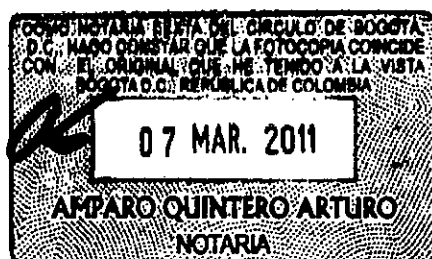
por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero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

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

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

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





50

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.

6
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.

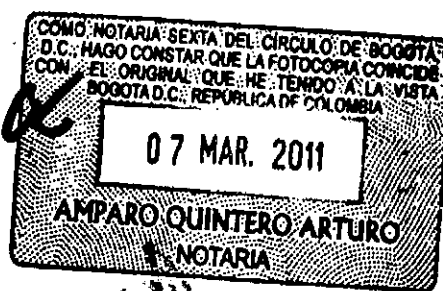
Signature

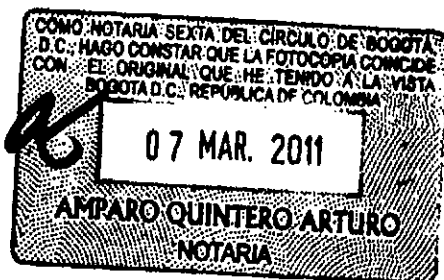
Executive Director

Member of the Board, General Manager,

Intellectual Property Dept.

Authorized Signing Officer





REGISTER NUMBER 334 / 2004

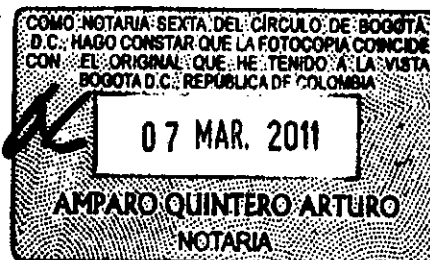
I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

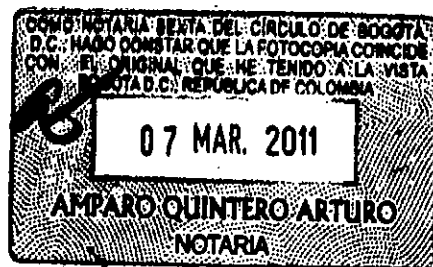
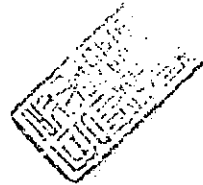
Dated this 14th day of December, 2004

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

Kiyoomi Fujita

Kiyoomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau







8

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by

Kiyoomi FUJITA

3. acting in the capacity of

Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of

Kiyoomi FUJITA, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6. DEC. 17. 2004

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 04149

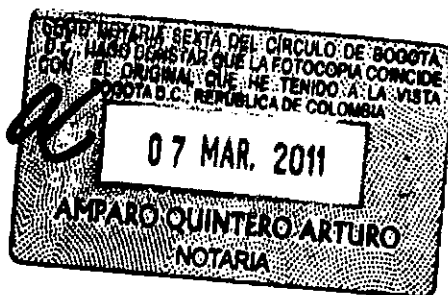
9. Seal/stamp:

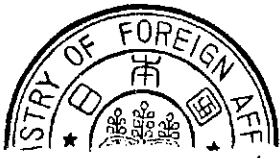


10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs





大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成16年 第 334 号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役 知的財産部長 秋元浩
は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 16 年 12 月 14 日

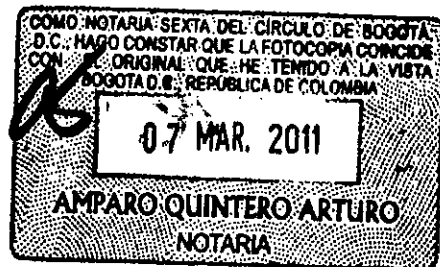
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人殖産ビル内）

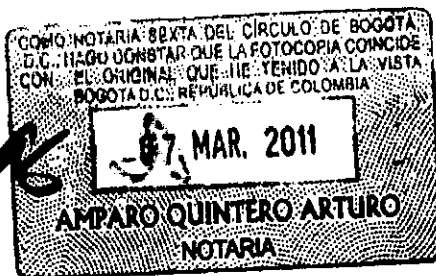
公証人 藤田清臣 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

藤田清臣







10

THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.
FAX : (06) 6944-6248 TEL : (06) 6944-6412-6411
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

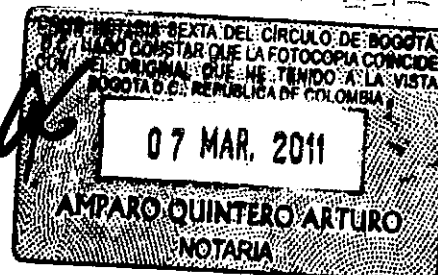
(The former company name in English was
Takeda Chemical Industries, Ltd.
until June 29, 2004.)

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 N0009149

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -4 A 2:33

Jefe de LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

DE RELACIONES
EXTERIORES

085749

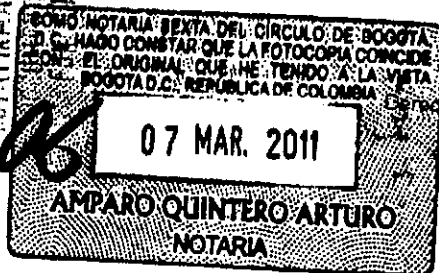
085749

085749

NOTA FIRMA APARECE EN EL

DE DESEMPEÑO

DESEMPENOS INDICADAS



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

Depositos: US\$23.00

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario



17

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

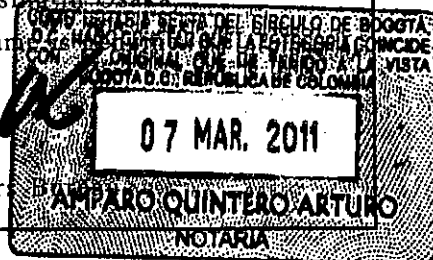


CERTIFICATE

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

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs



12

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 LIMITTED** 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

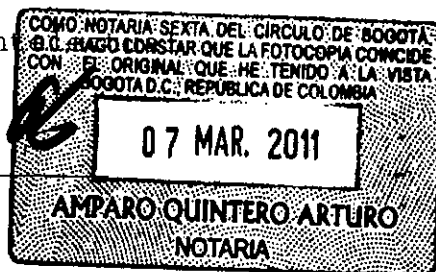
Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.

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

13
Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

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

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

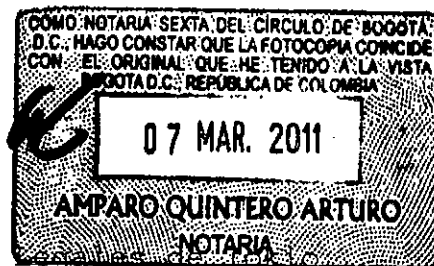
(Anexo)

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

14
La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

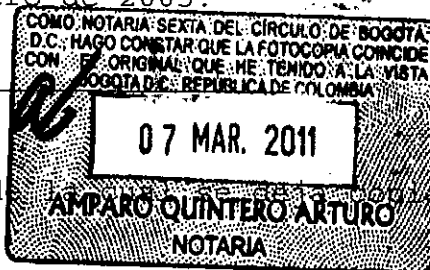
Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

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 [illegible] en esta oficina para su confrontación.



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

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.

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

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) Diego Quintero
Diego Quintero
 COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
 SANTAFÉ DE BOGOTÁ, 08 FEB 2005

NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
 2005 FEB -8 P 2:40
 ucc
 JEFE DE LEGALIZACIONES
 BOGOTÁ D.C.



MINISTERIO DE
 RELACIONES EXTERIORES
 313395
 Diego Quintero
 CUYA FIRMA APARECE EN EL
 DOCUMENTO DESEMPEÑA
 LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
06 07 MAR. 2011
 AMPARO QUINTERO ARTURO
 NOTARIA

Certificado

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

Diego F. Varga
DIEGO F. VARGA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

9. Sello/estampilla

10. Firma:



Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

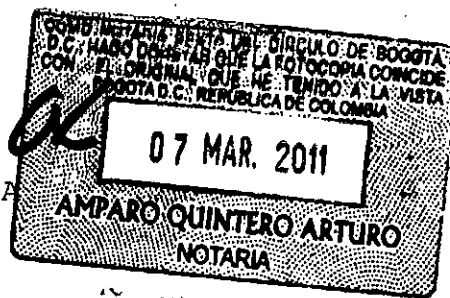
Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA
2-8 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

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

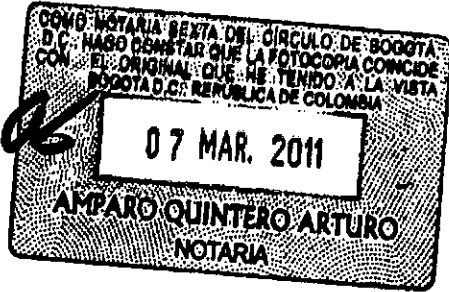
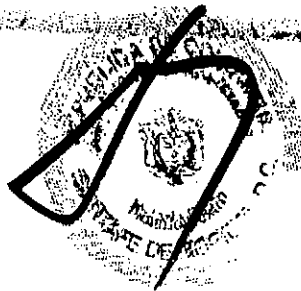
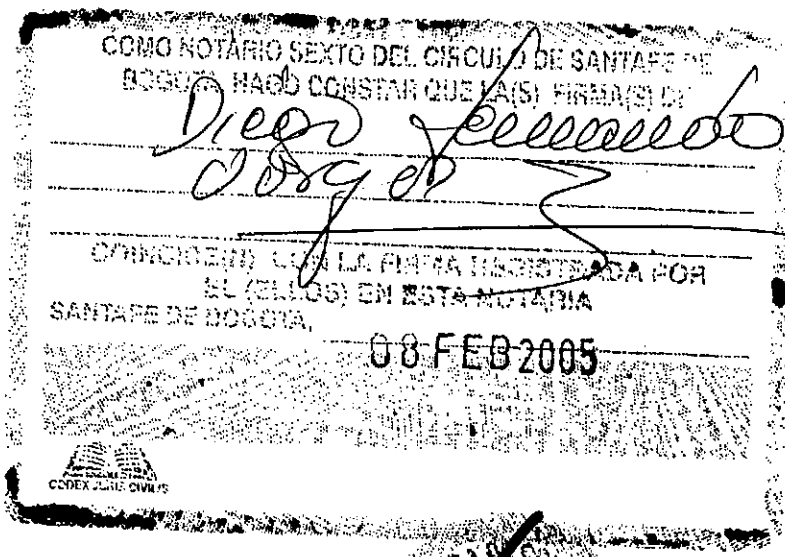
313394

Diego Vargas
SE HA VERIFICADO EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:39

UCB
DIRECCIÓN DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-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 mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.

Comparendo(eron)

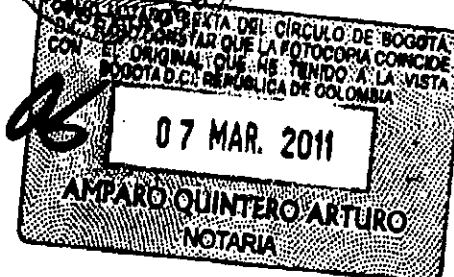
Emilio Fuenmayor
Williamson Luz Clara
Suarez de Ruiz

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

438019 TP 31929
354563 UN TP 23565

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 Fuenmayor
Luz Clara Suarez de Ruiz



CESION

ASSIGNMENT

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1.
2.
3.

domiciliado(s) en

.....
.....
.....
.....

de la invención

declaro(amos) así mismo que cedo(amos) y transfiero(amos), 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 la invención correspondiente en la República de Colombia.

I (we), the undersigned

1. Kazuhiro HIRATA
2. Junya NOMURA
3. Yutaka TANOUE

of

c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku,
Osaka-shi, Osaka 532-8686 Japan

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

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
Japan

domiciled in 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku,
Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this

____ day of _____ 2011

en/in

Firma/Signature

1. K. Hirata

Kazuhiro HIRATA

2. Junya Nomura

Junya NOMURA

3. Yutaka Tanoue

Yutaka TANOUE

大阪法務局所属 公証人役場



認証登簿 平成23年第 114 号

嘱託人 枚田 一宏、野村 純也 および 田上 寛 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 23 年 3 月 8 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

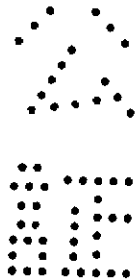
公 証 人

見満正治



19

REGISTER NUMBER 114 / 2011



I hereby certify that this document was signed before me and that the signatures appearing on the same are the true signatures of Messrs. Kazuhiro HIRATA, Junya NOMURA and Yutaka TANOUE.

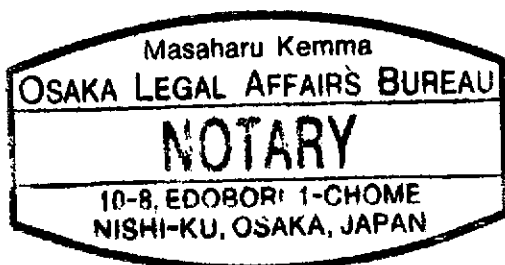
Dated this 8th day of March, 2011

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

Masaharu KEMMA

Notary attached

to The Osaka Legal Affairs Bureau





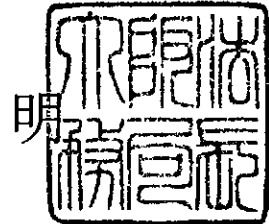
第 1230 号

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23年3月10日
平成 年 月 日

大阪法務局長 石 井 寛



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 MAR. 10. 2011

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

21

Traducción Oficial No. 2011/517 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita, traductora oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio de Justicia y del Derecho por Resolución No. 323 de 1980

CESION

Yo, (nosotros), abajo firmado(s) 1. Kazuhiro HIRATA, 2. Junya NOMURA 3. Yufaka TANQUE, domiciliados en c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 17-85, Jusohonmachi 2 chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 5328686 Japón, declaro bajo juramento ser único y verdadero inventor de la invención:

COMPOSICIÓN FARMACEUTICA SOLIDA

Declaramos así mismo que conocemos y transferimos, sin limitación, a favor de la sociedad Takeda Pharmaceutical Company Limited, constituida y existente de conformidad con las leyes de Japón, domiciliada en 1-1, Doshomachi 4 chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japón todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

Dado y firmado hoy
En

(Firmado) Kazuhiro HIRATA

(Firmado) Junya NOMURA

(Firmado) Yufaka TANQUE

Registro Número 114/2011

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que las firmas que aparecen en el mismo son las firmas verdaderas de los Señores Kazuhiro HIRATA, Junya NOMURA y Yufaka TANQUE.

Fechado este día 8 de Marzo de 2011.

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

(Firmado)
Masaharu Kemma, Notario adjunto a la oficina de Relaciones Exteriores de Osaka
Sello Notarial

CERTIFICADO

El presente certifica 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 genuino.

Fecha: Marzo 10, 2011.

Director de la Oficina de Relaciones Exteriores de Osaka

APOSTILLA

(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

1. País: Japón
2. Este documento público ha sido firmado por Masaharu KEMMA
3. Actuando en calidad de Notario Público de la Oficina de Relaciones Exteriores de Osaka
4. Lleva el sello/estampilla de Masaharu KEMMA, Notario Público

CERTIFICADO

5. En Osaka
6. El 10 de Marzo de 2011.
7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. Número **1672**
9. Sello (Sello)
10. Firma (Firmado)
Naomi ASSANO
Por el Ministerio de Relaciones Exteriores

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito, habiendo tenido a la vista el documento original.

Bogotá, Abril 11 de 2011.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2011 ABR 13 7:15
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
06/05/11
H. Aguilera
Cuya firma aparece en el
documento de la
LAS FUNCIONES INDICADAS

Hilda Aguilera de Piedrahita
TRADUCCIÓN OFICIAL No. 2011/517
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
P.O. No. 1111 DE JUSTICIA

(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
2010 年 4 月 1 日(01.04.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/035806 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/4184 (2006.01)	A61P 15/12 (2006.01)
A61K 31/4422 (2006.01)	A61P 17/00 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)	A61P 17/02 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)	A61P 17/06 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)	A61P 19/00 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)	A61P 19/02 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)	A61P 19/06 (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01)	A61P 19/08 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)	A61P 19/10 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)	A61P 21/00 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)	A61P 21/04 (2006.01)
A61P 3/12 (2006.01)	A61P 25/00 (2006.01)
A61P 5/50 (2006.01)	A61P 25/02 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)	A61P 25/06 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)	A61P 25/08 (2006.01)
A61P 7/10 (2006.01)	A61P 25/16 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	A61P 25/18 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)	A61P 25/22 (2006.01)
A61P 9/08 (2006.01)	A61P 25/28 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)	A61P 25/32 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)	A61P 27/02 (2006.01)
A61P 9/14 (2006.01)	A61P 27/06 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)	A61P 27/16 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)	A61P 31/00 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)	A61P 37/08 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)	A61P 39/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)	A61P 39/06 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)	

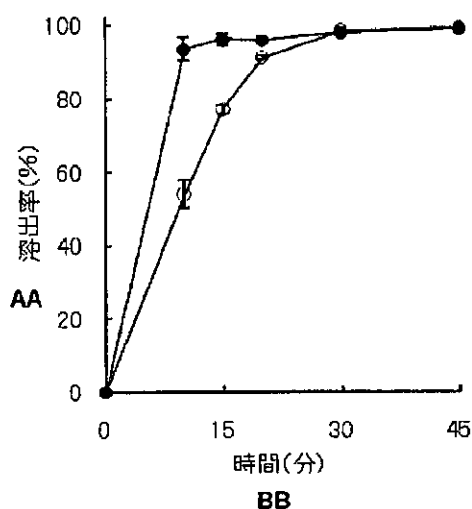
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/066690
- (22) 国際出願日: 2009 年 9 月 25 日(25.09.2009)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
61/100,108 2008 年 9 月 25 日(25.09.2008) US
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 枚田 一宏 (HIRATA, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田

[続葉有]

(54) Title: SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 固形医薬組成物

[図2]



AA DISSOLUTION RATIO (%)
BB TIME (MINUTES)
CC PREPARATION EXAMPLE 14
DD COMPARATIVE EXAMPLE 2

(57) Abstract: A solid preparation which contains a compound (I) or a salt thereof, a pH adjuster and a calcium antagonist, while having excellent dissolvability and stability.

(57) 要約: 化合物 (I) またはその塩、pH調整剤およびカルシウム拮抗剤を含有する、溶出性および安定性などに優れた固形製剤を提供する。



薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 野村 純也(NOMURA, Junya) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 田上 寛(TANOUE, Yutaka) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,

MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, 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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA

CAMPO TECNICO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a una preparación sólida que comprende un compuesto representado por la fórmula (I) que se muestra más adelante, un agente de control de pH y un antagonista de calcio, el cual es superior en estabilidad y propiedad de disolución del compuesto (I) representado por la fórmula (I) y el
10 antagonista de calcio.

Antecedentes de la invención

Es importante que los productos farmacéuticos sean efectivos y seguros. Incluso si un producto farmacéutico es efectivo y seguro
15 inmediatamente después de la producción, si el fármaco se descompone con facilidad o se desnaturaliza durante el almacenamiento y la distribución del producto farmacéutico, no se considera efectivo y seguro como producto farmacéutico. En consecuencia, la estabilidad del fármaco es extremadamente
20 importante para los productos farmacéuticos.

A fin de asegurar la efectividad y la seguridad de un producto farmacéutico, no sólo son importantes la efectividad y la seguridad del propio ingrediente activo, sino también son extremadamente importantes las propiedades de la preparación farmacéutica, tales
25 como la propiedad de disolución del fármaco en el organismo y

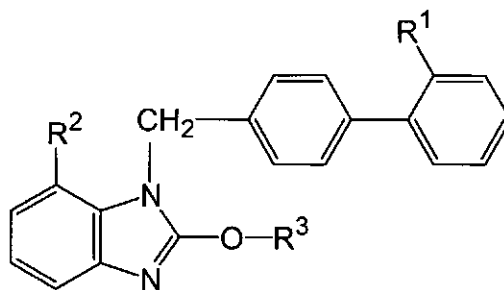
similares. Por ejemplo, cuando la disolución del fármaco desde la preparación farmacéutica es demasiado tardía, la concentración sanguínea del fármaco no alcanza un nivel efectivo, y puede no exhibirse la eficacia esperada suficientemente. Por otra parte, cuando la disolución del fármaco desde la preparación farmacéutica es demasiado rápida, la concentración sanguínea del fármaco aumenta en forma aguda, y causa un alto riesgo de efectos secundarios.

En otras palabras, se requiere que los productos farmacéuticos aseguren la estabilidad del fármaco y cierto nivel de disolución del fármaco, además de la efectividad y la seguridad.

Mientras tanto, es sabido que la propiedad de disolución del fármaco se correlaciona con su solubilidad. En general, se sabe que la menor solubilidad de un fármaco causa una propiedad de disolución del fármaco más lenta.

Incidentalmente, el derivado bencimidazol (I) que tiene fuerte actividad antagonista de receptor de angiotensina II

(I)



(I)

en donde R^1 es un grupo heterocíclico que comprende nitrógeno

monocíclico que tiene un átomo de hidrógeno que puede ser desprotonado, R^2 es un grupo carboxilo esterificado, y R^3 es un alquilo inferior opcionalmente sustituido, o una de sus sales correspondientes (en adelante referido en ocasiones como compuesto (I)), particularmente, una sal de (2-etoxi-1-{{2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-bencimidazol-7-carboxilato de 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo (documento de patente 1) es un promisorio fármaco terapéutico para la hipertensión y similares. Sin embargo, las propiedades de una preparación farmacéutica deben ser ajustadas para estabilizar el compuesto (I), dado que el compuesto (I) es inestable en el rango de pH neutro, en el cual generalmente se producen las preparaciones farmacéuticas. No obstante, la solubilidad del compuesto (I) es baja en el rango de pH en el cual el compuesto (I) es estable. Además, una combinación producto de fármaco compuesto de compuesto (I) e ingredientes activos tales como un antagonista de calcio y similares no se puede formular fácilmente en una preparación farmacéutica superior en la propiedad de estabilidad y de disolución debido a la diferencia de propiedades químicas.

Como producto de fármaco de combinación, se conocen una combinación de un compuesto que tiene actividad de antagonista de angiotensina II y un compuesto que tiene acción antagonista de calcio (documento de patente 2) y una preparación oral sólida que contiene gránulos de acetaminofen obtenidos mediante un método de granulación por separado para suprimir el sabor desagradable del

acetaminofen y prevenir su decoloración (documento de patente 3). Sin embargo, no se conoce un producto de fármaco de combinación de compuesto (I) y un antagonista de calcio, que simultáneamente logre estabilidad y solubilidad, es decir, propiedad de disolución, del
5 fármaco.

Lista de Cita

Literatura de Patente

- [documento de patente 1] WO2005/080384
10 [documento de patente 2] US-B-5721263
[documento de patente 3] JP-A-2001-294524

Breve Descripción de la Invención

Problemas para Ser Solucionados por la Invención

- 15 Una preparación que comprende compuesto (I) y un antagonista de calcio es efectiva para la prevención o el tratamiento de enfermedades circulatorias tales como hipertensión, insuficiencia cardíaca, nefropatía diabética, arteriosclerosis y similares, y tiene utilidad clínica extremadamente elevada.

- 20 Es un objeto de la presente invención proveer una preparación sólida superior en la estabilidad del compuesto (I) y un antagonista de calcio así como su propiedad de disolución correspondiente.

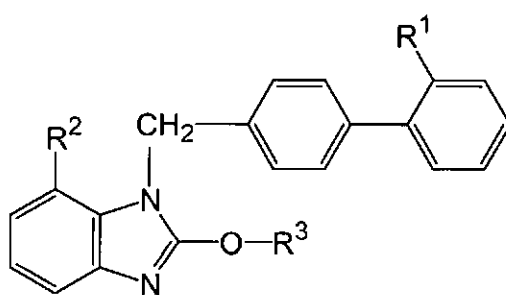
Medios para Solucionar los Problemas

- 25 Los presentes inventores han conducido estudios intensivos en

un intento tendiente a lograr simultáneamente la estabilidad del compuesto (I) en una preparación y su propiedad de disolución a partir de la preparación, y hallaron que el objeto se puede lograr inesperadamente mediante la presencia conjunta de de un agente de control de pH y compuesto (I), y además, al ajustar, con un agente de control de pH, el rango de pH de una preparación sólida correspondiente a un rango de pH en el cual la solubilidad del compuesto (I) se hace baja. También hallaron que incluso cuando se una compuesto (I) y un antagonista de calcio en combinación, ambos muestran superior estabilidad. Además, hallaron que el compuesto (I) y un antagonista de calcio también se pueden estabilizar al granular por separado compuesto (I) agregado a un agente de control de pH y el antagonista de calcio, y se puede obtener una preparación más superior en la propiedad de disolución del compuesto (I) comparado con las preparaciones de granulación general, lo cual da por resultado la compleción de la presente invención.

En consecuencia, la presente invención provee lo siguiente.

(1) una preparación sólida que comprende un compuesto representado por la fórmula (I)



(I)

en donde R^1 es un grupo heterocíclico que comprende nitrógeno

monocíclico que tiene un átomo de hidrógeno que puede ser desprotonado, R^2 es un grupo carboxilo esterificado, y R^3 es un alquilo inferior opcionalmente sustituido, o una de sus sales correspondientes, un agente de control de pH y un antagonista de calcio.

(2) La preparación sólida del antes mencionado (1), en donde el compuesto representado por la fórmula (I) o una de sus sales correspondientes es la sal de potasio de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.

(3) La preparación sólida del antes mencionado (1) ó (2), en donde el antagonista de calcio es besilato de amlodipina o una de sus sales de adición de ácido.

(4) La preparación sólida del antes mencionado (1) ó (2), en donde el antagonista de calcio es besilato de amlodipina.

(5) La preparación sólida del antes mencionado (1), en donde la sal del compuesto representado por la fórmula (I) es la sal de potasio de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo y el antagonista de calcio es besilato de amlodipina.

(6) La preparación sólida del antes mencionado (1), en donde el agente de control de pH tiene pH 2 a 5.

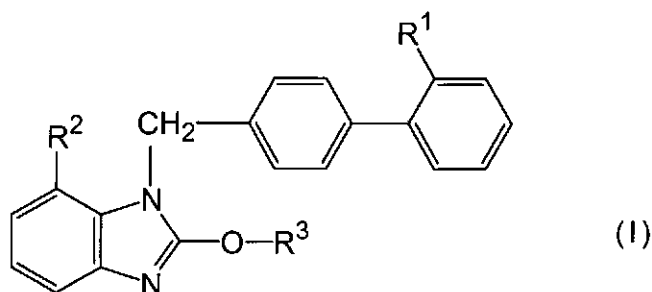
(7) La preparación sólida del antes mencionado (1), en donde el agente de control de pH es una sustancia ácida seleccionada de

ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido fosfórico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido acético y aminoácido ácido, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos.

- 5 (8) La preparación sólida del antes mencionado (1), en donde el agente de control de pH es fumarato monosódico o una combinación de ácido fumárico y un donante de ion sodio.

(9) una preparación sólida que comprende una primera parte que comprende un compuesto representado por la fórmula (I):

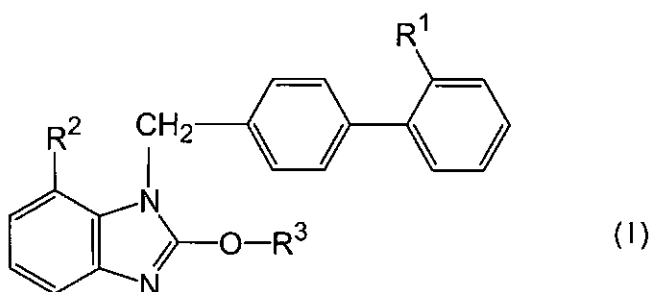
10



- 15 en donde R^1 es un grupo heterocíclico que comprende nitrógeno monocíclico que tiene un átomo de hidrógeno que puede ser desprotonado, R^2 es un grupo carboxilo esterificado, y R^3 es un alquilo inferior opcionalmente sustituido, o una de sus sales correspondientes y un agente de control de pH, y una segunda parte
- 20 que comprende un antagonista de calcio, el cual se obtiene por granulación separada de la primera parte y la segunda parte.

- (10) La preparación sólida del antes mencionado (1), la cual es un comprimido multicapa que tiene una primera capa compuesta por una primera parte que comprende el compuesto representado por la
- 25 fórmula (I):

8

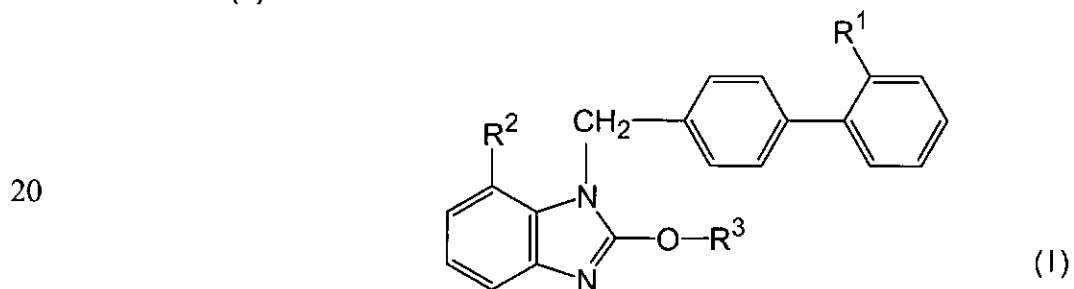


5

en donde R^1 es un grupo heterocíclico que comprende nitrógeno monocíclico que tiene un átomo de hidrógeno que puede ser desprotonado, R^2 es un grupo carboxilo esterificado, y R^3 es un alquilo inferior opcionalmente sustituido, o una de sus sales correspondientes y el agente de control de pH, y una segunda capa compuesta por una segunda parte que comprende el antagonista de calcio.

(11) La preparación sólida del antes mencionado (1), en donde el agente de control de pH está contenido en una proporción de 0,01 – 20 % en peso de la preparación.

(12) Un método para estabilizar un compuesto representado por la fórmula (I):



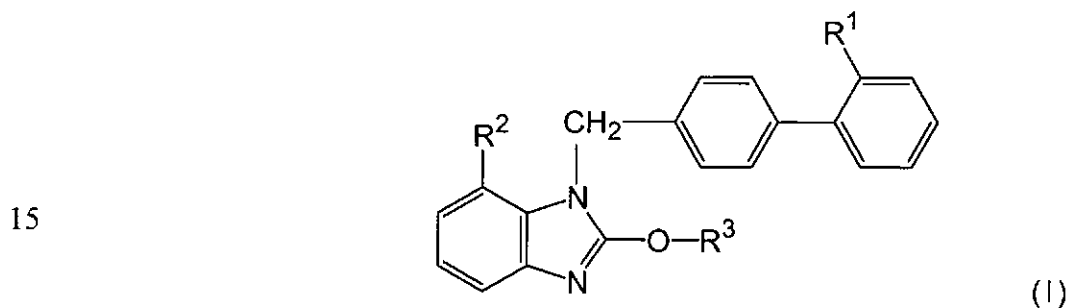
20

en donde R^1 es un grupo heterocíclico que comprende nitrógeno monocíclico que tiene un átomo de hidrógeno que puede ser desprotonado, R^2 es un grupo carboxilo esterificado, y R^3 es un

25

alquilo inferior opcionalmente sustituido, o una de sus sales correspondientes y un antagonista de calcio en una preparación sólida, el cual comprende agregar un agente de control de pH a la preparación sólida que comprende el compuesto representado por la
5 fórmula (I) o una de sus sales correspondientes, y un antagonista de calcio.

(13) Un método de mejorar la disolución de un compuesto representado por la fórmula (I) o una de sus sales correspondientes de una preparación sólida, el cual comprende agregar un agente de
10 control de pH a la preparación sólida que comprende el compuesto representado por la fórmula (I):



en donde R^1 es un grupo heterocíclico que comprende nitrógeno monocíclico que tiene un átomo de hidrógeno que puede ser
20 desprotonado, R^2 es un grupo carboxilo esterificado, y R^3 es un alquilo inferior opcionalmente sustituido, o una de sus sales correspondientes, y un antagonista de calcio, y similares.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La Fig. 1 muestra las propiedades de disolución del fármaco de los comprimidos obtenidos en el Ejemplo de Referencia 1 y el Ejemplo Comparativo 1.

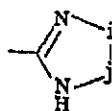
5 La Fig. 2 muestra las propiedades de disolución del fármaco de los comprimidos obtenidos en el Ejemplo de Formulación 14 y el Ejemplo Comparativo 2.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

10 La preparación sólida de la presente invención se explica en detalle a continuación.

La preparación sólida de la presente invención comprende el compuesto (I), un agente de control de pH y un antagonista de calcio. La preparación sólida de la presente invención es superior en la estabilidad del compuesto (I), así como superior en la propiedad de disolución del compuesto. Además, es superior en la estabilidad del antagonista de calcio.

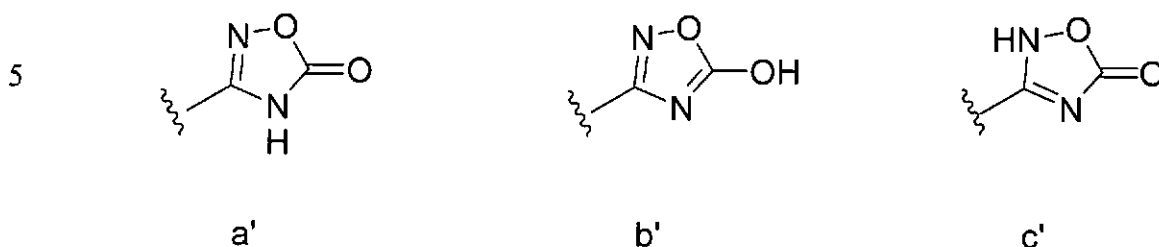
En la fórmula antes mencionada (I), R^1 es un grupo heterocíclico que comprende nitrógeno monocíclico que tiene un átomo de hidrógeno que puede ser desprotonado, tal como un grupo tetrazolilo o un grupo representado por la fórmula



en donde i es $-O-$ o $-S-$, j es $>C=O$, $>C=S$ o $>S(O)_m$ en donde m es
25 0, 1 ó 2 (por ejemplo, un grupo 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-

3-ilo, etc.) y similares son preferidos.

Un grupo 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo incluye tres tautómeros (a', b' y c') representado por la fórmulas:



10 y el grupo 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo incluye todos los antes mencionados a', b' y c'.

En la fórmula antes mencionada (I), R^2 es un grupo carboxilo esterificado y, por ejemplo, con preferencia un grupo carboxilo esterificado por alquilo (C_{1-4}) inferior opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, alcanoiloxi (C_{2-6}) inferior (por ejemplo, acetiloxi, pivaloiloxi, etc.), cicloalcanoiloxi (C_{4-7}) inferior, (alcoxi (C_{1-6}) inferior) carboniloxi (por ejemplo, metoxycarboniloxi, etoxycarboniloxi, etc.), (cicloalcoxi (C_{3-7}) inferior) carboniloxi (por ejemplo, ciclohexiloxycarboniloxi, etc.), alcoxi (C_{1-4}) inferior y 5-
 15 metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilo (por ejemplo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxycarbonilo, un grupo 1-
 20 (ciclohexiloxycarboniloxi)etoxycarbonilo) y similares.

En la fórmula antes mencionada (I), R^3 es un alquilo inferior opcionalmente sustituido, y con preferencia un alquilo (C_{1-5}) inferior
 25 opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado de un

grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno y un grupo alcoxi (C_{1-4}) inferior (con preferencia alquilo (C_{2-3}) inferior; con particular preferencia etilo).

Como sal del compuesto representado por la fórmula (I), se
5 puede mencionar una sal farmacéuticamente aceptable y, por ejemplo, se puede mencionar una sal de un compuesto representado por la fórmula (I) con una base inorgánica base, una de sus sales correspondientes con una base orgánica, una de sus sales correspondientes con un ácido inorgánico, una de sus sales
10 correspondientes con un ácido orgánico, una de sus sales correspondientes con un aminoácido básico o ácido y similares. Los ejemplos preferidos de la sal con una base inorgánica incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y similares; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio,
15 sal de magnesio y similares; sal de aluminio, sal de amonio y similares. Los ejemplos preferidos de sal con una base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares. Los ejemplos preferidos de sal con
20 un ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares. Los ejemplos preferidos de sal con un ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido
25 maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido

metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares. Los ejemplos preferidos de sal con un aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares. Los ejemplos preferidos de sal con un aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

Como compuesto representado por la fórmula (I) o una de sus sales correspondientes, es preferible una sal de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo y es particularmente preferible una sal de potasio de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.

La sal de un compuesto representado por la fórmula (I) puede ser un hidrato o no hidrato.

Además, el compuesto (I) puede ser un solvato que incluye un hidrato o un no solvato.

El compuesto (I) es con preferencia cristalino, y con preferencia tiene punto de fusión de 100 – 250 °C, particularmente 120 – 200 °C, especialmente 130 – 180 °C.

El compuesto (I) está contenido en la preparación sólida de la presente invención en una proporción de 0,1 – 60 % en peso, con preferencia 1 – 40 % en peso, con mayor preferencia, 5 – 30 % en peso.

Como el agente de control de pH a ser usado en la presente

invención, se puede usar cualquier agente de control de pH siempre que pueda lograr simultáneamente la estabilidad del compuesto (I) en una preparación y su propiedad de disolución correspondiente de la preparación, y es aplicable a productos farmacéuticos. Los

5 agentes de control de pH plurales se pueden usar en combinación. Como el agente de control de pH a ser usado en la presente invención, con preferencia se usa el agente de control de pH que muestra pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 5, con preferencia aproximadamente 3 a aproximadamente 5, con mayor

10 preferencia, aproximadamente 3 a aproximadamente 4. Por ejemplo, se usa una sustancia ácida tal como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido fosfórico, ácido málico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido acético, aminoácido ácido (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico) y similares, sales

15 inorgánicas de estas sustancias ácidas (por ejemplo, sal de metal alcalino, sal de metal alcalinotérreo, sal de amonio, etc.), sales de estas sustancias ácidas con una base orgánica (por ejemplo, aminoácidos básicos tales como lisina, arginina, etc., meglumina, etc.), y uno de sus solvatos (por ejemplo, hidrato), y similares.

20 Además, el agente de control de pH logra simultáneamente la estabilidad del antagonista de calcio en la preparación y la propiedad de disolución de la preparación.

Aquí, el pH del agente de control de pH se mide en las siguientes condiciones. Para ser preciso, es un pH de una solución o

25 suspensión obtenida al disolver o suspender un agente de control de

pH en agua en una concentración de 1% p/v a 25 °C.

Como agente de control de pH usado en la presente invención, se combinan una sustancia ácida y una sustancia básica, y el agente de control de pH obtenido se puede ajustar de manera tal que el pH de la solución o suspensión es de aproximadamente 2 a aproximadamente 5, con preferencia de aproximadamente 3 a aproximadamente 5, con mayor preferencia, de aproximadamente 3 a aproximadamente 4, cuando el agente de control de pH combinado se disuelve o suspende en agua a 25°C en una concentración de 1% p/v. Los ejemplos de sustancia ácida a ser usada en combinación incluyen, además de las sustancias ácidas que tienen pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 antes mencionadas y sus sales, ácidos fuertes tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares. Los ejemplos de sustancia básica que se puede usar en combinación incluyen bases inorgánicas (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de hidrógeno y sodio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, óxido de magnesio, amoníaco, hidrotalcita sintética), bases orgánicas (por ejemplo, aminoácidos básicos tales como lisina, arginina, etc., meglumina, y similares) y similares.

Además, los ejemplos preferibles del agente de control de pH usado en la presente invención incluyen aquellos cuyas soluciones tienen capacidad de regulación de pH a dicho pH, tales como fosfato de diácido y sodio, fumarato monosódico, una combinación de ácido fumárico y un donante de ion sodio y similares.

Como agente de control de pH usado en la presente invención, es particularmente preferible fumarato monosódico o una combinación de ácido fumárico y donante de ion sodio, y se pueden usar ácido fumárico e hidróxido de sodio en combinación.

5 La preparación sólida de la presente invención contiene el agente de control de pH en una proporción de 0,01 – 20 % en peso, con preferencia 0,05 – 10 % en peso, con mayor preferencia, 0,1 – 5 % en peso.

Los ejemplos del antagonista de calcio en la presente invención
10 incluyen manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina y similares. El antagonista de calcio en la presente invención también incluye sales de los compuestos ejemplificados como los antagonistas de calcio antes mencionados.

Como el antagonista de calcio en la presente invención, es
15 preferible amlodipina o una de sus sales correspondientes, amlodipina o una de sus sales de adición de ácido y es más preferible una sal de amlodipina. Como la sal de amlodipina, se prefieren besilato de amlodipina, maleato de amlodipina y similares, y muy preferiblemente besilato de amlodipina.

20 El antagonista de calcio en la presente invención generalmente está contenido en la preparación sólida en una proporción de 0,05 – 60 % en peso (ajustado en forma apropiada de manera tal que el total de compuesto (I) y agente de control de pH no exceda de 100%), con preferencia 0,1 – 40 % en peso, con mayor preferencia,
25 0,5 – 20 % en peso. Específicamente, en general la amlodipina

41

(basada en la forma libre) está contenida en una proporción de 0,05 – 60 % en peso, con preferencia 0,1 – 40 % en peso, con mayor preferencia, 0,5 – 20 % en peso.

Una forma preferible de la preparación sólida de la presente
5 invención es, por ejemplo, una preparación en donde el compuesto (I) es sal de potasio de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo y el antagonista de calcio es besilato de amlodipina.

10 Los ejemplos de la preparación sólida de la presente invención incluyen formas de dosificación sólida adecuadas para la administración oral tales como comprimidos, gránulos, gránulos finos, cápsulas, píldoras, y similares.

En consecuencia, las modalidades de la preparación sólida de
15 la presente invención incluyen las siguientes preparaciones.

(1) Una preparación sólida obtenida por granulación de una mezcla del compuesto (I), un agente de control de pH y un antagonista de calcio (preparación de granulación única).

(2) Una preparación sólida que comprende una primera parte que
20 comprende el compuesto (I) y un agente de control de pH y una segunda parte que comprende un antagonista de calcio, el cual se obtiene por granulación separada de la primera parte y la segunda parte (comprimido de capa única por preparación de granulación separada).

25 (3a) Una preparación sólida obtenida por moldeado por compresión

de la primera parte y la segunda parte en forma independiente, las cuales se granulan por separado (comprimido multicapa por preparación de granulación separada).

(3b) Una preparación sólida obtenida al revestir una parte con la otra
5 parte en la primera parte individualmente granulada y la segunda parte, (comprimido recubierto por preparación de granulación separada).

La preparación sólida del antes mencionado (1) (preparación de granulación separada) logra simultáneamente la propiedad de
10 disolución de cada uno del compuesto (I) y un antagonista de calcio de la preparación y su estabilidad debido a la adición de un agente de control de pH. En los antes mencionados (2), (3a) y (3b) (preparación de granulación separada), se mejora aún más la propiedad de disolución y la estabilidad de cada uno del compuesto
15 (I) y un antagonista de calcio.

La preparación sólida del antes mencionado (1) se puede obtener de acuerdo con un método conocido *per se* (por ejemplo, el método descrito en las Normas Generales para Preparaciones, The Japanese Pharmacopoeia 14^o Edición).

20 Por ejemplo, cuando se desea preparar comprimidos, se mezclan el compuesto (I), un agente de control de pH, un antagonista de calcio, aditivos y similares, se añade un aglutinante para obtener gránulos, se añaden un lubricante y similares al gránulo y la mezcla es comprime para obtener un comprimido. También se pueden
25 producir gránulos y gránulos finos por el método casi similar al del

comprimido.

Se pueden producir cápsulas al llenar los gránulos o gránulos finos antes mencionados en una cápsula que contiene gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa y similares, o llenar el ingrediente activo
5 junto con un excipiente en una cápsula que contiene gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa y similares.

Para la producción de una preparación sólida, se pueden añadir aditivos usados convencionalmente en el campo de las preparaciones farmacéuticas. Los ejemplos del aditivo incluyen relleno,
10 desintegrante, aglutinante, lubricante, colorante, agente de control de pH, agente tensoactivo, estabilizante, acidulante, saborizante, deslizante y similares. Estos aditivos se usan en cantidades empleados convencionalmente en el campo de las preparaciones farmacéuticas.

15 Los ejemplos de excipiente incluyen almidones tales como almidón de maíz, almidón de papa, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón parcialmente pregelatinizado, almidón pregelatinizado, almidón poroso y similares; azúcar o alcoholes
20 azúcar tales como lactosa, fructosa, glucosa, manitol (por ejemplo, D-manitol), sorbitol (por ejemplo, D-sorbitol), eritritol (por ejemplo, D-eritritol), sacarosa y similares: y fosfato de calcio anhidro, celulosa microcristalina, *Glycyrrhiza uralensis*, carbonato ácido de sodio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, carbonato de calcio, carbonato de calcio precipitado, silicato de calcio y similares.

25 Los ejemplos de desintegrante incluyen aminoácidos, almidón,

almidón de maíz, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, almidón de sodio-carboximetilo, carmelosa de sodio, carmelosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón de hidroxipropilo,
5 almidón de sodio-carboximetilo y similares.

Los ejemplos de aglutinante incluyen celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, gelatina, almidón, polvo de goma arábica, tragacanto, carboximetilcelulosa, alginato de sodio, pululano, glicerol y
10 similares.

Los ejemplos preferibles de lubricante incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, talco (talco de purificación), ésteres de sacarosa de ácidos grasos, fumarato de estearilo de sodio y similares.

15 Los ejemplos de colorante incluyen colorantes de alimentos tales como Food Color Yellow No. 5, Food Color Red No. 2, Food Color Blue No. 2 y similares, colorantes de alimentos de laca, óxido férrico rojo, y similares.

Los ejemplos de agente tensoactivo incluyen laurilsulfato de sodio, polisorbato 80, polioxietileno (160) polioxipropilen (30) glicol y similares.
20

Los ejemplos de estabilizante incluyen tocoferol, edetato tetrasódico, nicotinamida, ciclodextrinas y similares.

Los ejemplos de acidulante incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, y similares.
25

Los ejemplos de saborizante incluyen mentol, aceite de menta, aceite de limón, vainillina y similares.

Los ejemplos de deslizante incluyen ácido silícico anhidro liviano, dióxido de silicio hidratado, y similares.

5 Los aditivos antes mencionados se pueden usar en una mezcla de dos o más de su clase en una proporción apropiada.

La preparación sólida del antes mencionado (2) comprende la primera parte y la segunda parte, las cuales se granulan individualmente, y se pueden producir por un método conocido per
10 se.

En la preparación sólida del antes mencionado (2), la primera parte de la presente invención es una parte (composición) que comprende el compuesto (I) y un agente de control de pH.

En la presente invención, el agente de control de pH se usa en
15 una cantidad de con preferencia 0,01 – 20 partes en peso, con mayor preferencia, 0,05 – 10 partes en peso, con mayor preferencia 0,1 – 5 partes en peso, por 100 partes en peso de la antes mencionada primera parte.

La relación en peso de compuesto (I) respecto de agente de
20 control de pH (compuesto (I):agente de control de pH) es con preferencia 0,1 – 50:1, con mayor preferencia, 1 – 30:1, con mayor preferencia 5 – 25:1.

La antes mencionada primera parte no está limitada, siempre que tenga una forma y un tamaño que permitan la formación de una
25 preparación sólida junto con la segunda parte mencionada más

adelante.

La antes mencionada primera parte también puede contener aditivos usados convencionalmente en el campo de las preparaciones farmacéuticas. Como aditivos, se usan los similares a los antes
5 mencionados.

La antes mencionada primera parte se puede producir al mezclar y granular el compuesto (I) y un agente de control de pH, junto con los aditivos antes mencionados según necesidad de acuerdo con un método conocido *per se*.

10 La antes mencionada primera parte con preferencia contiene el compuesto (I) (con preferencia, sal de potasio de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, en adelante compuesto A); un agente de control de pH (con
15 preferencia ácido fumárico e hidróxido de sodio); un relleno (con preferencia manitol y celulosa microcristalina); y un aglutinante (con preferencia hidroxipropilcelulosa).

En la presente invención, la segunda parte (composición) contiene un antagonista de calcio.

20 La antes mencionada segunda parte no está limitada, siempre que tenga una forma y un tamaño que permitan la formación de una preparación sólida junto con la antes mencionada primera parte.

La antes mencionada segunda parte también puede contener aditivos usados convencionalmente en el campo de las preparaciones
25 farmacéuticas. Como aditivos, se pueden usar los similares a los

antes mencionados.

Específicamente, contiene un antagonista de calcio (con preferencia besilato de amlodipina); un relleno (con preferencia manitol y celulosa microcristalina); y un aglutinante (con preferencia hidroxipropilcelulosa).

La antes mencionada segunda parte se puede producir por mezclado y granulación de un antagonista de calcio junto con los antes mencionados aditivos según necesidad de acuerdo con un método conocido *per se*.

El antagonista de calcio se usa en una cantidad de con preferencia 0,1 – 60 partes en peso, con mayor preferencia, 0,5 – 40 partes en peso, con mayor preferencia 1 – 30 partes en peso, por 100 partes en peso de la antes mencionada segunda parte.

La relación en peso de la segunda parte respecto de la primera parte (segunda parte: primera parte) en la preparación sólida de la presente invención es con preferencia 0,03 – 10:1, con mayor preferencia, 0,1 – 5:1, con mayor preferencia 0,3 – 3:1.

Un comprimido de capa única producido al mezclar individualmente la primera y la segunda parte granulada con aditivos usados convencionalmente en el campo de las preparaciones farmacéuticas, y luego comprimir la mezcla también queda abarcado en la preparación sólida de la presente invención. Una cápsula producida al llenar el antes mencionado comprimido de capa única en una cápsula (por ejemplo, una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa) también queda abarcada en la preparación sólida de la presente

invención.

Además, una cápsula producida al llenar directamente la primera parte y la segunda parte, las cuales se granulan por separado, o junto con los antes mencionados aditivos en una cápsula
5 (por ejemplo, cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa) también quedan abarcadas en la preparación sólida de la presente invención.

La preparación sólida del antes mencionada (3a), puede ser producida granulando individualmente la primera parte y la segunda parte y moldeando por compresión estas partes. La preparación
10 sólida del antes mencionada (3b), puede ser producida granulando individualmente la primera parte y la segunda parte y recubrimiento de una de ellas con la otra.

Los ejemplos específicos de la antes mencionada preparación sólida (3b) incluyen [1] comprimido recubierto (A) que comprende un
15 núcleo central compuesto por la primera parte y una capa externa compuesta por la segunda parte; [2] un comprimido recubierto (B) que comprende un núcleo central compuesto por la segunda parte y una capa externa compuesta por la primera parte. Ejemplos específicos de la preparación sólida antes mencionada (3a) incluye
20 [3] un comprimido multicapa que tiene una primera capa compuesta por la primera parte y una segunda capa compuesta por la segunda parte.

El núcleo central compuesto por la primera parte puede ser producido, por ejemplo, por granulación del compuesto (I) y un
25 agente de control de pH junto con aditivos según necesidad. Además,

se puede realizar una operación tal como secado, tamizado, compresión y similares cuando sea necesario después de la granulación.

La capa externa compuesta por la segunda parte se puede
5 producir por granulación de un antagonista de calcio (por ejemplo, amlodipina o una de sus sales correspondientes) junto con aditivos según necesidad.

La cubierta se realiza, por ejemplo, por compresión, recubrimiento y similares. Además, el aditivo es con preferencia un
10 aglutinante y similares.

Durante la producción del comprimido recubierto (A), se puede formar una capa intermedia inactiva entre un núcleo central y una capa externa, a fin de impedir el contacto directo entre ellas. La capa intermedia contiene, por ejemplo, la siguiente base de cubierta
15 y aditivos de cubierta. La capa intermedia con preferencia contiene una base de cubierta de película hidrosoluble y un deslizante.

En antes mencionados comprimido recubierto (B) se puede producir de la misma manera que el comprimido (A) excepto en que la segunda parte se usa como núcleo central y la primera parte se
20 usa como una capa externa.

El comprimido multicapa en la presente invención es una preparación sólida que comprende una primera parte que comprende un compuesto representado por la fórmula (I) o una de sus sales correspondientes y un agente de control de pH, y una segunda parte
25 que comprende un antagonista de calcio, el cual tiene una primera

capa compuesta por la primera parte y una segunda capa compuesta por la segunda parte.

El comprimido multicapa en la presente invención no está particularmente limitado siempre que se forman integralmente la
5 primera capa compuesta por la primera parte y la segunda capa compuesta por la segunda parte.

Además, el comprimido multicapa en la presente invención puede tener una capa intermedia inactiva entre la primera capa y la segunda capa.

10 Cuando el comprimido multicapa de la presente invención tiene dicha capa intermedia, se pueden suprimir en forma más efectiva las influencias adversas (menor estabilidad de conservación tales como descomposición de los ingredientes activos con el transcurso del tiempo, menor efectividad y similares, disminución de la estabilidad
15 de disolución tal como cambios con el transcurso del tiempo en el patrón de disolución de los ingredientes activos y similares, y demás) producidas por la interacción entre los ingredientes activos.

El comprimido multicapa se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con las siguientes etapas de producción.

20 El compuesto (I) y un agente de control de pH se mezclan con aditivos según necesidad, la mezcla obtenida se granula para obtener la primera parte. Se pueden realizar operaciones tales como secado, tamizado y similares de ser necesario después de la granulación. Luego, se mezcla la primera parte con aditivos según
25 necesidad para dar la primera capa.

Luego se granula un antagonista de calcio con aditivos según necesidad para obtener la segunda parte. La segunda parte se mezcla con aditivos según necesidad para obtener la segunda capa. La segunda capa se coloca sobre la antes mencionada primera capa y se comprime (con preferencia como comprimido).

En este caso, se puede formar una capa intermedia inactiva entre las respectivas capas a fin de evitar el contacto directo entre ellas. La capa intermedia contiene, por ejemplo, los antes mencionados relleno, desintegrante, aglutinante, lubricante, colorante y similares.

Una cápsula producida por relleno de los antes mencionados comprimidos recubiertos (A) o (B) o el comprimido multicapa en una cápsula (por ejemplo, una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa) también queda abarcada en la preparación sólida de la presente invención.

Además, una preparación con cubierta de película producida por recubrimiento con película de la preparación sólida del antes mencionado (1), (2), (3a) y (3b) con una base de cubierta y aditivos de recubrimiento también queda abarcada en la preparación sólida de la presente invención.

Los ejemplos preferibles de la base de cubierta incluyen una base de cubierta de azúcar, una base de cubierta de película hidrosoluble, una base de cubierta de película entérica, una base de cubierta de película de liberación sostenida, y similares.

Como una base de cubierta de de azúcar se usa sacarosa.

Además, se pueden usar uno o más tipos seleccionados de talco, carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábiga, pululano, cera carnauba y similares en combinación.

Los ejemplos de la base de cubierta de película hidrosoluble
5 incluyen polímeros de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa [por ejemplo, los grados: L, SL, SL-T, SSL (nombre comercial); Nippon Soda Co., Ltd.], hidroxipropilmetilcelulosa [por ejemplo, TC-5 (grados: MW, E, EW, R, RW) (nombre comercial); Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.], hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa y
10 similares; polímeros sintéticos tales como dietilaminoacetato de polivinilacetato, copolímero de aminoalquilmetacrilato E [Eudragit E (nombre comercial)], polivinilpirrolidona y similares; polisacáridos tales como pululano y similares; y demás.

Los ejemplos de la base de cubierta de película entérica
15 incluyen polímeros de celulosa tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa y similares; polímeros de ácido acrílico tales como copolímero de ácido metacrílico L [Eudragit L (nombre comercial)],
20 copolímero de ácido metacrílico LD [Eudragit L-30D55 (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico S [Eudragit S (nombre comercial)] y similares; sustancias que se encuentran en la naturaleza tales como lacas y similares; y demás.

Los ejemplos de la base de cubierta de película de liberación
25 sostenida incluyen polímeros de celulosa tales como etilcelulosa y

similares; polímeros de ácido acrílico tales como copolímero de aminoalquilmetacrilato RS [Eudragit RS (nombre comercial)], suspensión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo [Eudragit NE (nombre comercial)] y similares; y demás.

5 Los ejemplos preferibles de los aditivos de cubierta incluyen agentes protectores de la luz tales como óxido de titanio y similares, deslizantes tales como talco y similares, y/o colorantes tales como óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo y similares; plastificantes tales como polietilenglicol [por ejemplo, macrogol 6000 (nombre
10 comercial)], citrato de trietilo, aceite de ricino, polisorbatos y similares; ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido ascórbico y similares; y demás.

Además, la preparación sólida de la presente invención puede tener letras incluidas o impresas distinguibles, o una línea ranurada
15 para la división.

La preparación sólida de la presente invención está con preferencia recubierta con película a los fines de facilitar la administración, aumentar la resistencia mecánica, y similares.

Las operaciones tales como mezclado, compresión, cubierta y
20 similares en la etapa de producción antes mencionada se realizan de acuerdo con el métodos usados convencionalmente en el campo farmacéutico.

Para el mezclado, por ejemplo, se usan máquinas mezcladoras tales como un mezclador de tipo V, un mezclador de tambor y
25 similares; y granuladores tales como un granulador mezclador de alta

velocidad, un granulador de lecho fluido, un granulador por extrusión, un compactador de rodillo y similares.

La compresión se lleva a cabo usando, por ejemplo, una máquina compresora de golpe único, una máquina compresora rotatoria, y similares.

Cuando la compresión se realiza mediante una máquina compresora de golpe único, una máquina compresora rotatoria y similares, generalmente es preferible emplear una presión de compresión de 1 – 20 KN/cm² (con preferencia 5 – 15 KN/cm²), y además un molde de corte ahusado para impedir la formación de capas.

La cubierta se realiza usando, por ejemplo, un aparato de cubierta de película y similares.

La preparación sólida de la presente invención se puede usar con seguridad como medicina para mamíferos (por ejemplo, humanos, perros, conejos, ratas, ratones, etc.).

La preparación sólida de la presente invención se puede administrar con seguridad oral o parenteralmente (por ejemplo, rectalmente).

Si bien la dosis de compuesto (I) para los pacientes se determina en consideración de la edad, el peso corporal, la condición de salud general, el sexo, la dieta, el momento de administración, la tasa de depuración, la combinación de fármacos y similares, así como la severidad de la enfermedad para la cual el paciente es sometido a tratamientos, la dosis diaria es de aproximadamente 0,05

– 500 mg, con preferencia 0,1 – 100 mg, para un adulto (peso corporal 60 kg).

Si bien la dosis de un antagonista de calcio para los pacientes se determina en consideración de la edad, el peso corporal, la
5 condición de salud general, el sexo, la dieta, el momento de administración, la tasa de depuración, la combinación de fármacos y similares, así como la severidad de la enfermedad para la cual el paciente es sometido a tratamientos, la dosis diaria de amlodipina (sobre la base de la forma libre) es de aproximadamente 1 – 50 mg,
10 con preferencia 2,5 – 10 mg, para un adulto (peso corporal 60 kg).

Dado que el compuesto (I) normaliza el mecanismo de transducción de información de insulina intracelular, el cual es la causa principal de resistencia a insulina, reduce la resistencia a insulina y mejora la acción de la insulina, y proporciona un efecto
15 mejorador de tolerancia a glucosa, se puede utilizar como un agente para mejorar o prevenir y/o tratar una enfermedad que involucra resistencia a insulina en mamíferos (por ejemplo, seres, humanos, monos, gatos, cerdos, caballos, bovinos, ratones, ratas, cobayos, perros, conejos y similares). Ejemplos de dicha enfermedades
20 incluyen resistencia a insulina, tolerancia dañada a glucosa; diabetes tales como diabetes no dependiente de insulina, diabetes de tipo II, diabetes de tipo II asociada con resistencia a insulina, diabetes de tipo II asociada con tolerancia dañada a glucosa y similares; varias complicaciones tales como hiperinsulinemia, hipertensión asociada
25 con resistencia a insulina, hipertensión asociada con tolerancia

dañada a glucosa, hipertensión asociada con diabetes (por ejemplo, diabetes de tipo II y similares), hipertensión asociada con hiperinsulinemia, resistencia a insulina asociada con hipertensión, tolerancia dañada a glucosa asociada con hipertensión, diabetes
5 asociada con hipertensión, e hiperinsulinemia asociada con hipertensión, complicaciones diabéticas [por ejemplo, microangiopatía, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, catarata diabética, macroangiopatía, osteopenia, coma hiperosmolar diabético, enfermedades infecciosas
10 (por ejemplo, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección gastrointestinal, infección de tejido blando dérmico, infección de extremidades inferiores, etc.), gangrena diabética, xerostomía, sensibilidad auditiva reducida, enfermedad cerebrovascular diabética, trastorno circulatorio periférico diabético,
15 hipertensión diabética y similares], caquexia diabética y similares, pueden ser mencionadas. Además, el compuesto (I) también puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes con diabetes, quienes muestran una presión sanguínea alta normal.

Dado que el compuesto (I) tiene fuerte acción antagonista de
20 angiotensina II, la preparación sólida de la presente invención es útil como fármaco para la prevención o el tratamiento de una enfermedad desarrollada (o una enfermedad cuyo inicio es promovido) por la constricción y el crecimiento de los vasos sanguíneos o un trastorno orgánico, el cual se expresa a través del receptor de angiotensina II,
25 la presencia de angiotensina II, o un factor inducido por la presencia

de angiotensina II, en mamíferos (por ejemplo, humanos, monos, gatos, cerdos, caballos, bovinos, ratones, ratas, cobayos, perros, conejos y similares).

Ejemplos de dichas enfermedades incluyen hipertensión, anormalidad de presión sanguínea circadiana, enfermedades del corazón (por ejemplo, hipertrofia cardiaca, falla cardiaca aguda, falla cardiaca crónica incluyendo falla cardiaca congestiva, cardiomiopatía, angina, miocarditis, fibrilación atrial, arritmia, taquicardia, infarto al miocardio, etc.), trastornos cerebrovasculares (por ejemplo, trastorno cerebrovascular asintomático, ataque isquémico cerebral pasajero, apoplejía cerebral, demencia cerebrovascular, encefalopatía hipertensiva, infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea, etc.), edema cerebral, trastorno circulatorio cerebral, recurrencia y secuelas de trastornos cerebrovasculares (por ejemplo, síntoma neurótico, síntoma psíquico, síntoma subjetivo, trastorno en las actividades de vida cotidianas, etc.), trastornos de circulación periférica isquémica, isquemia al miocardio, insuficiencia venosa, progresión de insuficiencia cardiaca después de infarto al miocardio, enfermedades renales (por ejemplo, nefritis, glomerulonefritis, glomerulosclerosis, falla renal crónica, falla renal aguda, vasculopatía trombótica, complicación de diálisis, trastorno de órganos incluyendo nefropatía por irradiación de radiación, etc.), arterioesclerosis incluyendo aterosclerosis (por ejemplo, aneurisma, aterosclerosis coronaria, esclerosis arterial cerebral, esclerosis arterial periférica, etc.), hipertrofia vascular,

hipertrofia vascular u oclusión y trastornos de órganos después de intervención (por ejemplo, angioplastia coronaria percutánea, aplicación de stent, angioscopia coronaria, ultrasonido intravascular, trombólisis intracoronaria, etc.), reoclusión vascular y restenosis

5 después de cirugía de bypass, policitemia, hipertensión, trastorno de órganos e hipertrofia vascular después de trasplante, rechazo después de trasplante, enfermedades oculares (por ejemplo, glaucoma, hipertensión ocular, etc.), trombosis, trastorno de órganos múltiples, trastorno de función endotelial, tinnitus (zumbido o

10 campanilleo) hipertensivo, otras enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, trombosis de vena profunda, trastornos circulatorio periférico obstructivo, arterioesclerosis obliterante, tromboangitis obliterante, enfermedad circulatoria cerebral isquémica, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Berger, etc.), trastornos metabólicos y/o

15 nutricionales (por ejemplo, obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperuricacidemia, hiperpotasemia o hipercalcemia, hipernatremia, etc.), enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, encefalopatía por SIDA, etc.),

20 trastornos del sistema nervioso central (por ejemplo, daños tales como hemorragia cerebral e infarto cerebral, y secuelas y complicaciones de la misma, daño de la cabeza, daño espinal, adema cerebral, malfuncionamiento sensorial, trastornos funcional sensorial, trastorno del sistema nervioso autónomo, esclerosis

25 múltiple, etc.), demencia, defectos de la memoria, trastorno de la

conciencia, amnesia, síntomas de ansiedad, síntoma catatónico, estado mental trastornado, psicopatías (por ejemplo, depresión, epilepsia, alcoholismo, etc.), enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis tales como artritis reumatoide crónica, osteoartritis, 5 mielitis reumatoide, periostitis, etc.); inflamación después de operación o daño; remisión de hinchazón; faringitis; cistitis; neumonía; dermatitis atópica; enfermedades inflamatorias intestinales tales como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, etc.; meningitis; enfermedad ocular inflamatoria; sarcoidosis 10 pulmonar tal como neumonía, silicosis pulmonar, sarcoidosis pulmonar, tuberculosis pulmonar, etc.), enfermedades alérgicas (por ejemplo, rinitis alérgica, conjuntivitis, alergia gastrointestinal, polinosis, anafilaxia, etc.), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía intersticial, neumonía por pneumocytis carinni, 15 enfermedades de colágeno (por ejemplo, lupus sistémico eritematoso, escleroderma, poliarteritis, etc.), enfermedades hepáticas (por ejemplo, estatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedades del hígado graso no alcohólicas (NAFLD), hepatitis incluyendo hepatitis crónica, cirrosis hepática, etc.), hipertensión 20 portal, trastornos del sistema digestivo (por ejemplo, gastritis, úlcera gástrica, cáncer gástrico, trastorno gástrico después de operación, dispepsia, úlcera esofágica, pancreatitis, pólipos en colon, colelitiasis, enfermedad hemorroidal, rupturas de várices de esófago y estómago, etc.), enfermedades de la sangre y/o mielopoyéticas 25 (por ejemplo, eritrocitosis, púrpura vascular, anemia hemolítica

autoinmune, síndrome de coagulación intravascular diseminada, mielopatía múltiple, etc.), enfermedades de los huesos (por ejemplo, fractura, refractura, osteoporosis, osteomalacia, enfermedad ósea de Paget, mielitis esclerosante, artritis reumatoide crónica, disfunción

5 de tejido de articulación y similares causada por osteoartritis de rodilla y enfermedades similares a éstas), tumor sólido, tumores (por ejemplo, melanoma maligno, linfoma maligno, cáncer de órganos digestivos (por ejemplo, estómago, intestino, etc.), cáncer y caquexia después de cáncer, cáncer metastático, endocrinopatía (por ejemplo,

10 enfermedad de Addison, síndrome de Cushing, feocromocitoma, aldosteronismo primario, etc.), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedades de órgano urinario y/o genitales masculinos (por ejemplo, cistitis, hipertrofia prostática, cáncer prostático, enfermedad infecciosa sexual, etc.), trastornos femeninos (por

15 ejemplo, trastorno por climaterio, gestosis, endometriosis, histeromioma, enfermedad de ovarios, enfermedades infecciosas sexuales, etc.), enfermedad relacionada al medio ambiente y factores ocupacionales (por ejemplo, peligro de radiación, peligro de luz ultravioleta, rayo infrarrojo o láser, mal de montaña, etc.),

20 enfermedades respiratorias (por ejemplo, síndrome de frío, neumonía, asma, hipertensión pulmonar, trombosis pulmonar, y embolismo pulmonar, etc.), enfermedades infecciosas (por ejemplo, enfermedades infecciosas virales con citomegalovirus, virus de influenza, virus de herpes, etc., rickettsiosis, enfermedad infecciosa

25 bacteriana, etc.), toxemias (por ejemplo, sepsis, choque séptico,

choque de endotoxina, sepsis Gram-negativa, síndrome de choque tóxico, etc.), enfermedades otorrinolaringológicas (por ejemplo, síndrome de Meniere, tinnitus, disgeusia, vértigo, desequilibrio, disfagia, etc.), enfermedades de la piel (por ejemplo, queloides, hemangioma, psoriasis, etc.), hipotensión intradiálisis, miastenia grave, enfermedades sistémicas tales como síndrome de fatiga crónica y similares.

Dado que el compuesto (I) puede mantener cierta acción hipotensora durante el día y la noche, la dosis y frecuencia pueden ser reducidas, y además, la elevación de la presión sanguínea antes y después de despertar, la cual es particularmente problemática en pacientes con hipertensión, puede ser suprimida más efectivamente.

Además, la supresión continua a largo plazo de la acción de angiotensina II por el compuesto (I) da como resultado la mejora o supresión de promoción del trastorno o anomalía en la bio-función y acción fisiológica, que ocasiona trastornos en adultos y varias enfermedades enlazadas con la edad y similares, lo cual a su vez conduce a la profilaxis primaria y secundaria de enfermedades o condiciones clínicas causadas por o la supresión del progreso de las mismas. Como el trastorno o anomalía en la bio-función y acción fisiológica, por ejemplo, se pueden mencionar trastorno o anomalía en el control automático de la capacidad de circulación cerebral y/o circulación renal, trastorno de circulación (por ejemplo, periférica, cerebral, microcirculación, etc.), trastorno de la barrera hematoencefálica, sensibilidad a la sal, estado anormal de

coagulación y sistema fibrinolítico, estado anormal de la sangre y componentes sanguíneos (por ejemplo, acentuación de acción de agregación de plaquetas, malfuncionamiento de deformabilidad de eritrocitos, acentuación de adhesividad de leucocito, elevación de la viscosidad sanguínea, etc.), acentuación de producción de función del factor de crecimiento y citocinas (por ejemplo, PDGF, VEGF, FGF, interleucina, TNF- α , MCP-1, etc.), acentuación de producción e infiltración de células inflamatorias, acentuación de producción de radicales libres, acentuación de lipoesteatosis, trastornos de función endotelial, endotelio, disfunción de célula y órgano, edema, cambio morfogénico celular del músculo liso, etc. (morfogénesis a tipo de proliferación, etc.), acentuación de producción y función de sustancia vasoactiva e inductores de trombosis (por ejemplo, endotelina, tromboxano A₂, etc.), constricción anormal de vasos sanguíneos, etc., trastorno metabólico (por ejemplo, anormalidades de lípido en suero, disglucemia, etc.), crecimiento anormal de células, etc., angiogénesis (incluyendo vasculogénesis anormal durante la formación reticular capilar anormal en la llegada de lesión arterioesclerótica) y similares. Entre ellas, el compuesto (I) puede ser utilizado como un agente para la profilaxis primaria y secundaria o tratamiento de trastornos de órganos asociados con varias enfermedades (por ejemplo, trastorno cerebrovascular y trastorno de órganos asociado con el mismo, trastorno de órganos asociado con enfermedad cardiovascular, trastorno de órganos asociado con diabetes, trastorno de órganos después de intervención, etc.). En

particular, dado que el compuesto (I) tiene la actividad de inhibir proteinuria, el compuesto puede ser utilizado como un agente para proteger al riñón. Por lo tanto, el compuesto (I) puede ser ventajosamente utilizado cuando los pacientes con resistencia a
5 insulina, tolerancia dañada a glucosa, diabetes o hiperinsulinemia ha desarrollado concurrentemente las enfermedades o condiciones clínicas mencionadas anteriormente.

Dado que el compuesto (I) tiene la actividad de inhibir la ganancia de peso del cuerpo, puede ser utilizado como un inhibidor
10 de ganancia de peso del cuerpo para mamíferos. Los mamíferos objetivo pueden ser cualquier mamífero en el cual se trate de evitar la ganancia de peso del cuerpo. Los mamíferos pueden estar en riesgo de ganar peso corporal genéticamente o pueden estar sufriendo de enfermedades relacionadas con su estilo de vida tales
15 como diabetes, hipertensión y/o hiperlipidemia, y similares. La ganancia de peso del cuerpo puede ser causada por alimentación en exceso o dieta sin un equilibrio nutricional, o puede derivarse de fármaco de combinación (por ejemplo, agentes para mejorar la sensibilidad de insulina teniendo actividad PPAR γ -agonística tales
20 como troglitazona, rosiglitazona, englitazona, ciglitazona, pioglitazona y similares). Además, la ganancia de peso corporal puede ser preliminar a la obesidad, o puede ser la ganancia de peso corporal de pacientes obesos. Aquí, la obesidad es definida como BMI (índice de masa corporal; peso del cuerpo (kg)/[altura (m)]²) que
25 no es menor que 25 para los japoneses (criterio por la Sociedad

Japonesa para el Estudio de Obesidad), o no menor que 30 para occidentales (criterio por WHO).

Además, el compuesto (I) puede ser utilizado como una agente para la profilaxis o tratamiento de hipertensión asociada con obesidad o un agente para la profilaxis o tratamiento de obesidad asociada con hipertensión.

Como para el criterio de diagnóstico de diabetes, la Sociedad de Diabetes de Japón reportó nuevos criterios de diagnóstico en 1999.

De acuerdo con el reporte, la diabetes es una condición que muestra un nivel de glucosa en sangre en ayuno (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de no menos de 126 mg/dl, una prueba de tolerancia a glucosa oral (75 g OGTT) de 2 horas (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de no menos de 200 mg/dl, y un nivel de glucosa en sangre sin ayuno (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de no menos de 200 mg/dl. Una condición que no cae dentro de la diabetes antes mencionada y diferente de "una condición que muestra un nivel de glucosa en sangre en ayuno (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de no menos de 110 mg/dl o una prueba de tolerancia a glucosa oral de 75 g (75 g OGTT) de 2 horas (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de no menos de 140 mg/dl" (tipo normal) se denomina como un tipo "línea de límite".

Además, la ADA (Asociación Americana de Diabetes) reportó nuevos criterios de diagnóstico de diabetes en 1997 y WHO en 1998.

De acuerdo con estos reportes, la diabetes es una condición que muestra un nivel de glucosa en ayuno (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de no menos de 126 mg/d, o un nivel de prueba de tolerancia a glucosa oral de 75 g de 2 horas (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de no menos de 200 mg/dl.

De acuerdo con los reportes anteriores, la tolerancia dañada de glucosa es una condición que muestra un nivel de glucosa en sangre en ayuno (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de no menos de 126 mg/dl y un nivel de prueba de tolerancia de glucosa oral de 75 g de 2 horas (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de no menos de 140 mg/dl y menos de 200 mg/dl. De acuerdo con el reporte de la ADA, una condición que muestra un nivel de glucosa en sangre en ayuno (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de no menos de 110 mg/dl y menos de 126 mg/dl se denomina IFG (según siglas en inglés, Glucosa Dañada en Ayuno (Impaired Fasting Glucose)). De acuerdo con el reporte de WHO, entre la IFG (Glucosa Dañada en Ayuno), una condición que muestra un nivel de prueba de tolerancia a glucosa oral de 75 g de 2 horas (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de menos de 140 mg/dl se denomina IFG (según siglas en inglés, Glicemia Dañada en Ayuno (Impaired Fasting Glycemia)).

El compuesto (I) también puede ser utilizado como un agente para mejorar o un agente para la profilaxis o tratamiento de diabetes, tipo línea de límite, anormalidad de tolerancia dañada a glucosa, IFG

(Glucosa Dañada en Ayuno) e IFG (Glucosa Dañada en Ayuno), según determinado de acuerdo con los criterios de diagnóstico antes mencionados, y además como un agente terapéutico para la hipertensión de pacientes con hipertensión del nivel no menor que
5 los criterios de diagnóstico antes mencionados (por ejemplo, nivel de azúcar en sangre en ayuno de 126 mg/dl). Además, el compuesto (I) puede prevenir el progreso del tipo de línea de límite, tolerancia dañada a glucosa, IFG (Glucosa Dañada en Ayuno) o IFG (Glicemia Dañada en Ayuno) hacia diabetes.

10 El compuesto (I) es útil como un agente para la profilaxis o tratamiento de síndrome metabólico. Ya que los pacientes con síndrome metabólico tienen una incidencia extremadamente alta de enfermedades cardiovasculares según comparado con pacientes con enfermedad individual relacionada con el estilo de vida, la profilaxis
15 o tratamiento de síndrome metabólico es muy importante para prevenir enfermedades cardiovasculares.

Los criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico son anunciados por WHO en 1999, y por NCEP en 2001. De acuerdo con el criterio de WHO, los pacientes con al menos dos de obesidad
20 abdominal, dislipidemia (TG alto o HDL bajo) e hipertensión además de hiperinsulinemia o tolerancia dañada de glucosa son diagnosticados como síndrome metabólico (World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part I: Diagnosis and Classification
25 of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Geneva, 1999). De

acuerdo con el criterio del panel Adult Treatment Panel III of National Cholesterol Education Program, es que un indicador para manejar enfermedades cardiacas isquémicas en América, los pacientes con al menos tres de obesidad abdominal, nivel alto de triglicéridos, nivel bajo de colesterol HDL, hipertensión y tolerancia dañada a glucosa son diagnosticadas como síndrome metabólico (National Cholesterol Education Program: Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). The Journal of the American Medical Association, Vol. 285, 2486-2497, 2001).

El compuesto (I) puede ser utilizado para tratar pacientes con presión sanguínea alta con síndrome metabólico.

Dado que el compuesto (I) tiene una acción anti-inflamatoria, puede ser utilizado como un agente anti-inflamatorio para prevenir o tratar enfermedades inflamatorias. ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen enfermedades inflamatorias debido a varias enfermedades tales como artritis (por ejemplo, artritis reumatoide crónica, osteoartritis, mielitis reumatoide, artritis gotosa, sinovitis), asma, enfermedades alérgicas, arterioesclerosis incluyendo aterosclerosis (aneurisma, aterosclerosis coronaria, esclerosis arterial cerebral, esclerosis arterial periférica, etc.), enfermedades de tracto digestivo tales como enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa), complicaciones diabéticas (trastorno nervioso diabético, trastorno

vascular diabético), dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lupus sistémico eritematoso, enfermedades inflamatorias viscerales (nefritis, hepatitis), anemia hemolítica autoinmune, psoriasis, enfermedades degenerativas nerviosas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, encefalopatía por SIDA), trastornos del sistema nervioso central (por ejemplo, trastorno cerebrovascular tal como hemorragia cerebral e infarto cerebral, trauma de la cabeza, daño espinal, edema cerebral, esclerosis múltiple), meningitis, angina, infarto cardiaco, falla cardiaca congestiva, hipertrofia vascular u oclusión y trastornos de órganos después de intervención (angioplastia coronaria percutánea, aplicación de stent, angioscopia coronaria, ultrasonido intravascular, trombólisis intracoronaria, etc.), reoclusión vascular y restenosis después de cirugía de bypass, trastorno de función endotelial, otras enfermedades circulatoria (claudicación intermitente, trastorno circulatorio periférico obstructivo, arteriosclerosis obliterante, tromboangitis obliterante, trastorno circulatorio cerebral isquémico, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Berger), enfermedad ocular inflamatoria, sarcoidosis pulmonar (por ejemplo, neumonía crónica, silicosis pulmonar, sarcoidosis pulmonar, tuberculosis pulmonar), endometritis, toxemia (por ejemplo, sepsis, choque séptico, coque de endotoxina, sepsis gram-negativa, síndrome de choque tóxico), caquexia (por ejemplo, caquexia debido a infección, caquexia carcinomatosa, caquexia debido a síndrome de inmunodeficiencia adquirida), cáncer,

enfermedad de Addison, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, infección por virus (por ejemplo, infección por virus tal como citomegalovirus, virus de influenza, virus de herpes, etc.), coagulación intravascular diseminada y similares. Dado que el compuesto (I) tiene una acción analgésica, también puede ser utilizado como un agente analgésico para prevenir o tratar dolor. Ejemplos de enfermedades de dolor incluyen dolor debido a inflamación, dolor asociado con inflamación crónica, dolor asociado con inflamación aguda, dolor después de operación (dolor de incisión, dolor profundo, dolor de órganos, dolor crónico después de operación, etc.), dolor muscular (dolor muscular asociado con enfermedad de dolor crónico, rigidez del hombro, etc.), artralgia, dolor de dientes, naticartralgia, dolor de cabeza (migraña, dolor de cabeza catatónico, dolor de cabeza asociado con fiebre, dolor de cabeza asociado con hipertensión), dolor de órganos (dolor cardiaco, dolor de angina, dolor abdominal, dolor renal, dolor de útero, dolor de vejiga), dolor en el área de obstetricia (mittelschmerz, dismenorrea, dolor de parto), neuralgia (hernia de disco, dolor de raíz nerviosa, neuralgia después de herpes zoster, neuralgia trigeminal), dolor carcinomatoso, atrofia sinpatética de reflejo, síndrome de dolor local complejo, y similares. El compuesto (I) es efectivo para aliviar varios dolores tales como dolor nervioso, dolor carcinomatoso, y dolor inflamatorio directo y rápido, y exhibe un efecto analgésico particularmente superior para pacientes y patologías (por ejemplo, hipertensión, diabetes, etc., y sus complicaciones y similares), en donde un umbral de percepción del

dolor ha sido reducido. El compuesto (I) es particularmente útil como un agente analgésico para dolor asociado con inflamación crónica o dolor de cabeza asociado con hipertensión, o un fármaco profiláctico o terapéutico para enfermedades inflamatorias o dolor causado por

5 (1) arteriosclerosis incluyendo aterosclerosis, (2) hipertrofia vascular, oclusión vascular y trastornos de órganos después de intervención, (3) reoclusión vascular y restenosis después de cirugía de bypass, trastorno de función endotelial, (4) claudicación intermitente, (5) trastorno circulatorio periférico obstructivo, o (6)

10 arteriosclerosis obliterante.

Cuando un compuesto (I) se combina con un antagonista de calcio, la preparación sólida de la presente invención es útil como un fármaco para la profilaxis o tratamiento de las enfermedades antes mencionadas (preferiblemente, un fármaco profiláctico o terapéutico

15 para hipertensión, falla cardíaca, nefropatía diabética o arteriosclerosis, muy preferiblemente, un fármaco profiláctico o terapéutico para hipertensión), permite reducir las dosis del compuesto (I) y un antagonista de calcio cuando se usa solo, y suprime los efectos laterales.

20 El compuesto (I) puede ser utilizado en combinación con uno o más diferentes tipos de medicamentos (de aquí en adelante algunas veces abreviado como "fármaco concomitante"),

En un ejemplo específico, el compuesto (I) puede ser utilizado en combinación con uno o más tipos de fármacos (fármaco

25 concomitante) seleccionado del agentes terapéuticos para diabetes,

agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas, agentes terapéuticos para hiperlipidemia, agentes anti-hipertensivos, agentes anti-obesidad, diuréticos, agentes anti-trombóticos, y similares.

Aquí, como el agente terapéutico para diabetes, se pueden
5 mencionar, por ejemplo, preparaciones de insulina (por ejemplo, preparaciones de insulina animal extraídas del páncreas de bovino o cerdo; preparaciones de insulina humana genéticamente sintetizada utilizando *Escherichia coli* o levadura; insulina de zinc; insulina de protamina-zinc; fragmento o derivado de insulina (por ejemplo, INS-
10 1), preparación de insulina oral), sensibilizadores de insulina (por ejemplo, pioglitazona o una sal de la misma (de preferencia, clorhidrato), rosiglitazona o una sal de la misma (de preferencia, maleato), Metaglidasen, AMG-131, Balaglitazona, MBX-2044, Rivoglitazona, Aloglitazar, Chiglitazar, Lobeglitazona, PLX-204, PN-
15 2034, GFT-505, THR-0921, compuestos descritos en WO2007/013694, WO2007/01831, WO2008/093639 o WO2008/099794, inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato, biguanidas (por ejemplo, metformina, buformina o una sal del mismo (por ejemplo, clorhidrato, fumarato, succinato)), secretagogues de insulina (por ejemplo, sulfonilurea (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o su hidrato de sal de calcio), inhibidores de dipeptidil peptidasa IV
20 (por ejemplo, Alogliptina o una sal de la misma (de preferencia,

25

benzoato), Vildagliptina, Sitagliptina, Saxagliptina, BI1356, GRC8200, MP-513, PF-00734200, PHX1149, SK-0403, ALS2-0426, TA-6666, TS-021, KRP-104, 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil] metil]-4-fluorbenzonitrilo o
5 una sal del mismo), agonistas $\beta 3$ (por ejemplo, N-5984, agonistas GPR40 (por ejemplo, compuestos descritos en WO2004/04126, WO2004/106276, WO2005/063729, WO2005/063725, WO2005/087710, WO2005/095338, WO2007/013689 ó WO2008/001931), agonistas de receptor de GLP-1 (por ejemplo,
10 GLP-1, agente GLP-1MR, Liraglutida, Exenatida, AVE-0010, BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131, Albiglutida), agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, vanadato de sodio), inhibidores de gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidores de glicógeno fosforilasa,
15 inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón, inhibidores de FBPase), SGLT2 (co-transportador de sodio-glucosa 2) (por ejemplo, Depagliflozin, AVE2268, TS-033, YM543, TA-7284, Remogliflozin, ASP1941), inhibidores de SGLT1, inhibidores de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (por ejemplo, BVT-3498, INCB-
20 13739), adiponectina o su agonista, inhibidores de IKK (por ejemplo, AS-2868), fármacos mejoradores de resistencia a leptina, agonistas de receptor de somatostatina, activadores de glucocinasa (por ejemplo, Piragliatin, AZD1656, AZD6370, TTP-355, compuestos descritos en WO2006/112549, WO2007/028135, WO2008/047821,
25 WO2008/050821, WO2008/136428 ó WO2008/156757), GIP (péptido

insulínótropico dependiente de glucosa), agonistas GPR119 (por ejemplo, PSN821), FGF21, análogo de FGF, y similares.

Como el agente terapéutico para complicaciones diabéticas, se pueden mencionar inhibidores de aldosa reductasa (por ejemplo, 5 tolrestat, epalrestat, zoporestat, fidarestat, CT-112, ranirestat (AS-3201), lidorestat), factor neurotrófico y agentes de incremento de los mismos (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF, agente promotor de producción/secreción neurotrófico descrito en WO01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-10 metilfenoxi)propil]oxazol), compuestos descritos en WO2004/039365, inhibidores de PKC (por ejemplo, mesilato de ruboxistaurina), inhibidores de AGE (por ejemplo, ALT946, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), EXO-226, Piridorin, piridoxamina), agonistas de receptor de GABA (por ejemplo, gabapentina, 15 pregabalina), inhibidores de re-absorción de serotonina y norepinefrina (por ejemplo, duloxetina), inhibidores del canal de calcio (por ejemplo, lacosamida), barredores de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tiocítico), vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiapurida, mexiletina), agonistas de receptor de somatostatina (por 20 ejemplo, BIM23190), inhibidores de cinasa-1 de regulación de señal de apoptosis (ASK-1) y similares.

Como el agente terapéutico para hiperlipidemia se pueden mencionar inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, 25 rosuvastatina, pitavastatina o una sal de los mismos (por ejemplo,

sal de sodio, sal de calcio)), inhibidores de escualeno sintasa (por ejemplo, compuestos descritos en WO97/10224, por ejemplo, ácido N-[[[(3r,5S)-1-(3-actoxi-2,3-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]-piperidin-4-acético), compuestos de fibrato (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato), resina de intercambio aniónico (por ejemplo, colestiramina), probucol, fármacos de ácido nicotínico (por ejemplo, nicomol, niceritrol, niaspan), icosapentato de etilo, fitoesterol (por ejemplo, soysterol, gama orizanol (γ -orizanol)), inhibidores de absorción de colesterol (por ejemplo, zechia), inhibidores de CETP (por ejemplo, dalcetrapib, anacetrapib), preparaciones de ácido ω -3 graso (por ejemplo, etil ésteres de ácido ω -3 90), y similares.

Como el agente anti-hipertensivo, se pueden mencionar inhibidores de enzima de conversión de angiotensina (por ejemplo, captopril, enalapril, delapril y simialres), antagonistas de angiotensina II (por ejemplo, candesartan cilexetil, candesartan, lsartan, losartan pot+asico, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, tasosartan, olmesart, elmesartan medoxomil, azilsarta, y similares), antagonistas de calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina, amlodipina, cilnidipina y similares), bloqueadores β (por ejemplo, metoprolol, atenolol, propranolol, carvedilol, pindolol y similares), clonidina y similares.

Como el agente anti-obesidad, se pueden mencionar inhibidores

de consumo de monoamina (por ejemplo, fentermina, subutramina, mazindol, fluoxetina, tesofensina), agonistas del receptor de serotonina 2C (por ejemplo, lorcaserina), antagonistas del receptor de serotonina 6, receptor de histamina H3, fármacos reguladores de

5 GABA (por ejemplo, topiramato), antagonistas de neuropéptido Y (por ejemplo, velneperit), antagonistas del receptor canabinoide (por ejemplo, rimonabant, taranabant), agonistas de grelinant, antagonistas del receptor de grelin, inhibidores de enzima de acilación de grelin, antagonistas del receptor opioide (por ejemplo,

10 GSK-1521498), antagonistas del receptor de orexina, agonistas del receptor de melanocortina 4, inhibidores de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (por ejemplo, AZD-4017), inhibidores de lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat, cetilistat), agonistas β 3 (por ejemplo, N-5983), inhibidores de diacilglicerol aciltransferasa 1

15 (DGAT1), inhibidores de acetil CoA carboxilasa (ACC), inhibidores de estearoil-CoA desaturasa, inhibidores de proteína de transferencia de triglicérido microsómica (por ejemplo, R-256918), inhibidores de co-transportador de Na-glucosa (por ejemplo, JNJ-28431754), remogliflozin, inhibidores de NF κ B (por ejemplo, HE-3286), agonistas

20 de PPAR (por ejemplo, GFT-505, DRF-11605), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, vanadato de sodio, Trodusquemín), agonistas de GPR119 (por ejemplo, PSN-821), activadores de glucocinasa (por ejemplo, AZD-1656), leptina, derivados de leptina (por ejemplo, metreleptina), CNTF (factor

25 neurotrófico ciliar), BDNF (factor neurotrófico derivado de cerebro),

agonistas de colecistocinina, preparaciones de de péptido-1 de tipo glucagón (GLP-1) (por ejemplo, preparaciones de GLP-1 de animal extraídas del páncreas de bovino o cerdo; preparaciones de GLP-1 humano genéticamente sintetizado utilizando *Escherichia coli* o
5 levadura; fragmento o derivado de GLP-1 (por ejemplo, exenatida, liraglutida)), preparaciones de amilina (por ejemplo, pramlintida, AC-2307), agonistas de neuropéptido Y (por ejemplo, PYY3-36, derivado de PYY3-36, obinepitida, TM-30339, TM-30335), preparaciones de oxintomodulina; preparaciones de FGF21 (por ejemplo, preparaciones
10 de FGF21 extraído del páncreas de bovino o cerdo; preparaciones de FGF21 humano genéticamente sintetizado utilizando *Escherichia coli* o levadura; fragmento o derivado de FGF21)), factor disuasivo de alimento (por ejemplo, P-57), y similares.

Como el diurético, por ejemplo, se pueden mencionar derivados
15 de xantina (por ejemplo, teobromuro de salicilato de sodio, teobromuro de salicilato de calcio y similares), preparaciones de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentatiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutiazida, poli 5 tiazida, metilclotiazida, y similares),
20 preparaciones anti-aldosterona (por ejemplo, espironolactona, triamtereno y similares), inhibidores de anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida, y similares), agentes de clorobencensulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida y similares), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico,
25 piretanida, bumetanida, furosemida, y similares.

Como los agentes anti-trombóticos, se pueden mencionar, por ejemplo, heparina (por ejemplo, heparina sódica, heparina de calcio, enoxaparina sódica, dalteparina sódica), warfarina (por ejemplo, warfarina potásica), fármacos anti-trombina (por ejemplo, dabigatran), inhibidores de FXa (por ejemplo, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, YM150, compuestos descritos en WO02/06234, WO2004/048363, WO2005/030740, WO2005/058823, WO2005/113504), agentes trombolíticos (por ejemplo, urocinasa, tisocinasa, alteplasa, nateplase, monteplase, pamiteplasa), inhibidores de agregación de plaqueta (por ejemplo, clorhidrato de ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, E555, SHC530348, cilostazol, icosapentato de etilo, beraprost sódico, clorhidrato de sarpogrelato) y similares.

Cuando se utilizan la preparación sólida de la presente invención y un fármaco concomitante en combinación, el período de administración de estos no es limitado, y pueden ser administrados simultáneamente o en una forma escalonada al sujeto de administración.

Además, la preparación sólida de la presente invención y un fármaco concomitante pueden ser administrados como preparaciones separadas, o como una preparación individual conteniendo la preparación sólida de la presente invención y un fármaco concomitante.

La dosis del fármaco concomitante puede ser apropiadamente determinada con base en la dosis empleada en situaciones clínicas

de cada fármaco. La relación de mezclado de la preparación sólida de la presente invención y un fármaco concomitante puede ser apropiadamente determinada dependiendo del sujeto de administración, la ruta de administración, la enfermedad objetivo, síntomas, combinación y similares. Cuando el sujeto de administración es un ser humano, por ejemplo, se puede utilizar un fármaco concomitante en 0.01 a 100 partes en peso con relación a 1 parte en peso de la preparación sólida de la presente invención.

Al utilizar un fármaco concomitante de esta manera, se pueden obtener efectos superiores de 1) un efecto de mejora de la acción del compuesto (I) o un fármaco concomitante (efecto sinérgico de acciones de medicamento); 2) un efecto de reducción de la dosis del compuesto (I) o un fármaco concomitante (efecto de reducción de medicamento-dosis según comparado con una sola administración); 3) un efecto de reducción de la acción secundaria del compuesto (I) o un fármaco concomitante; y similares.

La presente invención provee un método para estabilizar un compuesto representado por la fórmula (I) o una de sus sales correspondientes y un antagonista de calcio en una preparación sólida que comprende el compuesto representado por la fórmula (I) o una de sus sales correspondientes, y un antagonista de calcio, en donde el método comprende añadir un agente de control de pH. De acuerdo con el método de estabilización de la presente invención, el compuesto (I) en la preparación sólida puede ser estabilizado significativamente. Además, la presente invención también provee un

método para mejorar la disolución de un compuesto representado por la fórmula (I) o una de sus sales correspondientes de una preparación sólida que comprende el compuesto representado por la fórmula (I) o una de sus sales correspondientes, y un antagonista de calcio, en donde el método comprende añadir un agente de control de pH. De acuerdo con el método de mejoramiento de la propiedad de disolución en la presente invención, la propiedad de disolución de compuesto (I) de una preparación sólida se puede mejorar significativamente.

La presente invención se explica con mayor detalle a continuación en referencia a los Ejemplos de Preparación, ejemplos de Referencia, Ejemplos Comparativos y Ejemplos Experimentales, los cuales no se deben interpretar como limitantes.

Como ingredientes (aditivos) diferentes al ingrediente activo en las preparaciones farmacéuticas descritas en los Ejemplo de Preparación, Ejemplos de Referencia y Ejemplos Comparativos, se pueden usar los productos compatibles con la Japanese Pharmacopoeia, el Japanese Pharmaceutical Codex o el Japanese Pharmaceutical Excipients.

20

EJEMPLOS

Ejemplo de formulación 1

(1) Hidroxipropilcelulosa (5124 g) se disolvió en agua purificada (80280 g) para obtener aglutinante líquido I. Besilato de amlodipina (2984 g), manitol (55840 g) y celulosa microcristalina (3870 g) se

mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION), y se granuló por aspersión del aglutinante líquido I (38700 g) y luego se secó para obtener gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se molió en un molino

5 de molienda de potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) mediante el uso de un tamiz de sacabocado de 1,5 mmφ para obtener gránulos molidos. Celulosa microcristalina (7200 g), crospovidona (3600 g), estearato de magnesio (720 g) y los gránulos molidos (60480 g) se mezclaron en un mezclador de tambor (TM-400S,

10 Showa Chemical Machinery) para obtener gránulos mezclados A.

(2) Hidróxido de sodio (405,8 g) y ácido fumárico (1176 g) se disolvieron en agua purificada (38230 g) para obtener una solución reguladora de pH. Hidroxipropilcelulosa (3018 g) se disolvió en agua purificada (47280 g) para obtener aglutinante líquido II. El

15 compuesto A (20060 g), manitol (40860 g), celulosa microcristalina (4230 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION), y se granuló por aspersión la solución reguladora de pH (31810 g) y luego el aglutinante líquido II (42300 g), y se secó para obtener gránulos.

20 Una parte de los gránulos obtenidos se molieron en un molino de molienda de potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) mediante el uso de un tamiz de sacabocado de 1,5 mmφ para obtener gránulos molidos. Celulosa microcristalina (7380 g), crospovidona (5535 g), estearato de magnesio (738 g) y los gránulos molidos (60150 g) se

25 mezclaron en un mezclador de tambor (TM-400S, Showa Chemical

Machinery) para obtener los gránulos mezclados B.

(3) Los gránulos mezclados A (180 mg) y los gránulos mezclados B (90 mg) se comprimieron en la forma de bicapa mediante una máquina de compresión rotatoria (AQUA 08242L2J1, Kikusui Seisakusho, Ltd.) con sacabocados de 8,5 mmφ (presión de compresión 8 KN, peso por comprimido: 270 mg) para obtener comprimidos compresibles.

(4) Hidroxipropilmetilcelulosa (468 g) y talco (72 g) se disolvieron y se dispersaron en agua purificada (4320 g) para obtener líquido de dispersión I. Óxido de titanio (54 g) y óxido de hierro (6 g) se dispersaron en agua purificada (900 g) para obtener líquido de dispersión II. El líquido de dispersión I se mezcló con el líquido de dispersión II y agua purificada (180 g) para obtener una dispersión de cubierta. Mediante el uso de una máquina de cubierta de bandeja (DRC-650, POWREX CORPORATION), la dispersión de cubierta se roció hasta que el peso de los comprimidos compresibles obtenidos en (3) aumentó en 10 mg por comprimido, por lo que se obtuvieron comprimidos con cubierta de película que tienen la siguiente composición. Luego, los comprimidos con cubierta de película se secaron a presión reducida a 40°C durante 18 h.

Composición de la preparación (per 280 mg)

besilato de amlodipina	6,94 mg
manitol	129,86 mg
celulosa microcristalina	9 mg
25 hidroxipropilcelulosa	5,4 mg

		58
	celulosa microcristalina	18 mg
	crospovidone	9 mg
	estearato de magnesio	1,8 mg
	compuesto A	21,34 mg
5	manitol	43,465 mg
	celulosa microcristalina	4,5 mg
	hidróxido de sodio	0,345 mg
	ácido fumárico	1 mg
	hidroxipropilcelulosa	2,7 mg
10	celulosa microcristalina	9 mg
	crospovidone	6,75 mg
	estearato de magnesio	0,9 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	7,8 mg
	talco	1,2 mg
15	óxido de titanio	0,9 mg
	óxido de hierro	0,1 mg
	total	280 mg

Ejemplo de formulación 2

- 20
- (1) Hidroxipropilcelulosa (5124 g) se disolvió en agua purificada (80280 g) para obtener aglutinante líquido I. Besilato de amlodipina (5964 g), manitol (52860 g) y celulosa cristalina (3870 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION), y se granuló por aspersión el aglutinante
- 25
- líquido I (38700 g) y luego se secó para obtener gránulos. Una parte

de los gránulos obtenidos se molió en un molino de molienda de potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) mediante el uso de tamiz sacabocados de 1,5 mm ϕ para obtener gránulos molidos. Celulosa microcristalina (7200 g), crospovidona (3600 g), estearato de magnesio (720 g) y los gránulos molidos (60480 g) se mezclaron en un mezclador de tambor (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para obtener gránulos mezclados A.

(2) Hidróxido de sodio (405,8 g) y ácido fumárico (1176 g) se disolvieron en agua purificada (38230 g) para obtener una solución reguladora de pH. Hidroxipropilcelulosa (3018 g) se disolvió en agua purificada (47280 g) para obtener aglutinante líquido II. El compuesto A (20060 g), manitol (40860 g) y celulosa microcristalina (4230 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION) y se granuló por aspersión la solución reguladora de pH (31810 g) y luego el aglutinante líquido II (42300 g), y luego se secó para obtener gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se molió en un molino de molienda de potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) mediante el uso de tamiz sacabocados de 1,5 mm ϕ para obtener gránulos molidos. Celulosa microcristalina (7380 g), crospovidona (5535 g), estearato de magnesio (738 g) y los gránulos molidos (58680 g) se mezclaron en un mezclador de tambor (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para obtener gránulos mezclados B.

(3) Los gránulos mezclados A (180 mg) y los gránulos mezclados B (90 mg) se comprimieron en forma de bicapa mediante una máquina

de compresión rotatoria (AQUA 08242L2JI, Kikusui Seisakusho, Ltd.) con sacabocados de 8,5 mm ϕ (presión de compresión 8 KN, peso por comprimido: 270 mg) para obtener comprimidos compresibles.

- (4) Hidroxipropilmetilcelulosa (468 g) y talco (72 g) se disolvieron y se dispersaron en agua purificada (4320 g) para obtener líquido de dispersión I. Óxido de titanio (54 g) y óxido de hierro (6 g) se dispersaron en agua purificada (900 g) para obtener líquido de dispersión II. El líquido de dispersión I se mezcló con el líquido de dispersión II y agua purificada (180 g) para obtener una dispersión de cubierta. Mediante el uso de una máquina de cubierta de bandeja (DRC-650, POWREX CORPORATION), la dispersión de cubierta se roció hasta que el peso de los comprimidos compresibles obtenidos en (3) aumentó en 10 mg por comprimido, por lo que se obtuvieron comprimidos con cubierta de película con la siguiente composición.
- Luego, los comprimidos con cubierta de película se secaron a presión reducida a 40°C durante 18 h.

Composición de la preparación (por 280 mg)		
	besilato de amlodipina	13,87 mg
	manitol	122,93 mg
20	celulosa microcristalina	9 mg
	hidroxipropilcelulosa	5,4 mg
	celulosa microcristalina	18 mg
	crospovidona	9 mg
	estearato de magnesio	1,8 mg
25	compuesto A	21,34 mg

	61
manitol	43,465 mg
celulosa microcristalina	4,5 mg
hidróxido de sodio	0,345 mg
ácido fumárico	1 mg
5 hidroxipropilcelulosa	2,7 mg
celulosa microcristalina	9 mg
crospovidona	6,75 mg
estearato de magnesio	0,9 mg
hidroxipropilmetilcelulosa	7,8 mg
10 talco	1,2 mg
óxido de titanio	0,9 mg
óxido de hierro	0,1 mg
total	280 mg

15 **Ejemplo de formulación 3**

(1) Hidroxipropilcelulosa (5124 g) se disolvió en agua purificada (80280 g) para obtener aglutinante líquido I. Besilato de amlodipina (2984 g), manitol (55840 g) y celulosa microcristalina (3870 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION), y se granuló por aspersion el aglutinante líquido I (38700 g) y luego se secó para obtener gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se molió en un molino de molienda de potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) con tamiz sacabocados de 1,5 mmφ para obtener gránulos molidos. Celulosa microcristalina (7200 g), crospovidona (3600 g), estearato de magnesio (720 g) y los

gránulos molidos (60480 g) se mezclaron en un mezclador de tambor (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para obtener gránulos mezclados A.

(2) Hidróxido de sodio (405,8 g) y ácido fumárico (1176 g) se
5 disolvieron en agua purificada (38230 g) para obtener una solución reguladora de pH. Hidroxipropilcelulosa (3018 g) se disolvió en agua purificada (47280 g) para obtener aglutinante líquido II. El compuesto A (20060 g), manitol (40860 g) y celulosa microcristalina (4230 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho
10 fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION), y se granuló por aspersión la solución reguladora de pH (31810 g) y luego el aglutinante líquido II (42300 g), y luego se secó para obtener gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se molió en un molino de molienda de potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) con
15 tamiz sacabocados de 1,5 mmφ para obtener gránulos molidos. Celulosa microcristalina (7380 g), crospovidona (5535 g), estearato de magnesio (738 g) y los gránulos molidos (60150 g) se mezclaron en un mezclador de tambor (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para obtener gránulos mezclados B.

(3) Los gránulos mezclados A (180 mg) y los gránulos mezclados B
20 (360 mg) se comprimieron en la forma de bicapa mediante una máquina de compresión rotatoria (AQUA 08242L2JI, Kikusui Seisakusho, Ltd.) con a sacabocados con eje mayor de 14 mm, y eje menor de 8 mm (presión de compresión 9 KN, peso por comprimido:
25 540 mg) para obtener comprimidos compresibles.

(4) Hidroxipropilmetilcelulosa (468 g) y talco (72 g) se disolvieron y se dispersaron en agua purificada (4320 g) para obtener líquido de dispersión I. Óxido de titanio (54 g) y óxido de hierro (6 g) se dispersaron en agua purificada (900 g) para obtener líquido de dispersión II. El líquido de dispersión I se mezcló con el líquido de dispersión II y agua purificada (180 g) para obtener una dispersión de cubierta. Mediante el uso de una máquina de cubierta de bandeja (DRC-650, POWREX CORPORATION), la dispersión de cubierta se roció hasta que el peso de los comprimidos compresibles obtenidos en (3) aumentó en 20 mg por comprimido, por lo que se obtuvieron comprimidos con cubierta de película con la siguiente composición. Luego, los comprimidos con cubierta de película se secaron a presión reducida a 40°C durante 18 h.

Composición de la preparación (per 560 mg)

15	besilato de amlodipina	6,94 mg
	manitol	129,86 mg
	celulosa microcristalina	9 mg
	hidroxipropilcelulosa	5,4 mg
	celulosa microcristalina	18 mg
20	crospovidona	9 mg
	estearato de magnesio	1,8 mg
	compuesto A	85,36 mg
	manitol	173,86 mg
	celulosa microcristalina	18 mg
25	hidróxido de sodio	1,38 mg

	64
ácido fumárico	4 mg
hidroxipropilcelulosa	10,8 mg
celulosa microcristalina	36 mg
crospovidona	27 mg
5 estearato de magnesio	3,6 mg
hidroxipropilmetilcelulosa	15,6 mg
talco	2,4 mg
óxido de titanio	1,8 mg
óxido de hierro	0,2 mg
10 total	560 mg

Ejemplo de formulación 4

(1) Hidroxipropilcelulosa (5124 g) se disolvió en agua purificada (80280 g) para obtener aglutinante líquido I. Besilato de amlodipina (5964 g), manitol (52860 g) y celulosa microcristalina (3870 g) se
15 mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION), y se granuló por aspersión el aglutinante líquido I (38700 g) y luego se secó para obtener gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se molió en un molino de molienda de
20 potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) con tamiz sacabocados de 1,5 mmφ para obtener gránulos molidos. Celulosa microcristalina (7200 g), crospovidona (3600 g), estearato de magnesio (720 g) y los gránulos molidos (60480 g) se mezclaron en un mezclador de tambor (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para obtener gránulos
25 mezclados A.

(2) Hidróxido de sodio (405,8 g) y ácido fumárico (1176 g) se disolvieron en agua purificada (38230 g) para obtener una solución reguladora de pH. Hidroxipropilcelulosa (3018 g) se disolvió en agua purificada (47280 g) para obtener aglutinante líquido II. El
5 compuesto A (20060 g), manitol (40860 g) y celulosa microcristalina (4230 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION), y se granuló por aspersión la solución reguladora de pH (31810 g) y luego el aglutinante líquido II (42300 g), y luego se secó para obtener
10 gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se molió en un molino de molienda de potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) con tamiz sacabocados de 1,5 mm ϕ para obtener gránulos molidos. Celulosa microcristalina (7380 g), crospovidona (5535 g), estearato de magnesio (738 g) y los gránulos molidos (60150 g) se mezclaron
15 en un mezclador de tambor (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para obtener gránulos mezclados B.

(3) Los gránulos mezclados A (180 mg) y los gránulos mezclados B (360 mg) se comprimieron en forma de bicapa mediante una máquina de compresión rotatoria (AQUA 08242L2JI, Kikusui Seisakusho, Ltd.)
20 con a sacabocados con eje mayor de 14 mm, eje menor de 8 mm (presión de compresión 9 kN, peso por comprimido: 540 mg) para obtener comprimidos compresibles.

(4) Hidroxipropilmetilcelulosa (468 g) y talco (72 g) se disolvieron y se dispersaron en agua purificada (4320 g) para obtener líquido de
25 dispersión I. Óxido de titanio (54 g) y óxido de hierro (6 g) se

dispersaron en agua purificada (900 g) para obtener líquido de dispersión II. El líquido de dispersión I se mezcló con el líquido de dispersión II y agua purificada (180 g) para obtener una dispersión de cubierta. Mediante el uso de una máquina de cubierta de bandeja (DRC-650, POWREX CORPORATION), la dispersión de cubierta se roció hasta que el peso de los comprimidos compresibles obtenidos en (3) aumentó en 20 mg por comprimido, por lo que se obtuvieron comprimidos con cubierta de película con la siguiente composición. Luego, los comprimidos con cubierta de película se secaron a presión reducida a 40°C durante 18 h.

Composición de preparación (por 560 mg)

	besilato de amlodipina	13,87 mg
	manitol	122,93 mg
15	celulosa microcristalina	9 mg
	hidroxipropilcelulosa	5,4 mg
	celulosa microcristalina	18 mg
	crospovidona	9 mg
	estearato de magnesio	1,8 mg
20	compuesto A	85,36 mg
	manitol	173,86 mg
	celulosa microcristalina	18 mg
	hidróxido de sodio	1,38 mg
	ácido fumárico	4 mg
25	hidroxipropilcelulosa	10,8 mg

67

	celulosa microcristalina	36 mg
	crospovidona	27 mg
	estearato de magnesio	3,6 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	15,6 mg
5	talco	2,4 mg
	óxido de titanio	1,8 mg
	óxido de hierro	0,2 mg
	total	560 mg

10 **Ejemplo de formulación 5**

(1) Hidroxipropilcelulosa (5124 g) se disolvió en agua purificada (80280 g) para obtener aglutinante líquido I. Besilato de amlodipina (2984 g), manitol (55840 g) y celulosa microcristalina (3870 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION), y se granuló por aspersión el aglutinante líquido I (38700 g) y luego se secó para obtener gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se molió en un molino de molienda de potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) con tamiz sacabocados de 1,5 mmφ para obtener gránulos molidos A.

20 (2) Hidróxido de sodio (405,8 g) y ácido fumárico (1176 g) se disolvieron en agua purificada (38230 g) para obtener una solución reguladora de pH. Hidroxipropilcelulosa (3018 g) se disolvió en agua purificada (47280 g) para obtener aglutinante líquido II. El compuesto A (20060 g), manitol (40860 g) y celulosa microcristalina
25 (4230 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho

- fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION) y se granuló por aspersión la solución reguladora de pH (31810 g) y luego el aglutinante líquido II (42300 g), y luego se secó para obtener gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se molió en un molino de molienda de potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) con tamiz sacabocados de 1,5 mm ϕ para obtener gránulos molidos B.
- (3) Celulosa microcristalina (1620 g), crospovidona (945 g), estearato de magnesio (162 g), los gránulos molidos A (9072 g) y gránulos molidos B (4401 g) se mezclaron en un mezclador de tambor (TM-100, Showa Chemical Machinery) para obtener gránulos mezclados.
- (4) Los gránulos mezclados se comprimieron mediante una máquina de compresión rotatoria (AQUA 512SS2AI, Kikusui Seisakusho, Ltd.) con sacabocados de 8,5 mm ϕ (presión de compresión: 7 KN, peso por comprimido: 270 mg) para obtener comprimidos compresibles.
- (5) Hidroxipropilmetilcelulosa (468 g) y talco (72 g) se disolvieron y se dispersaron en agua purificada (4320 g) para obtener líquido de dispersión I. Óxido de titanio (54 g) y óxido de hierro (6 g) se dispersaron en agua purificada (900 g) para obtener líquido de dispersión II. El líquido de dispersión I se mezcló con el líquido de dispersión II y agua purificada (180 g) para obtener una dispersión de cubierta. Mediante el uso de una máquina de cubierta de bandeja (DRC-650, POWREX CORPORATION), la dispersión de cubierta se roció hasta que el peso de los comprimidos compresibles obtenidos en (4) aumentó en 10 mg por comprimido, por lo que se obtuvieron comprimidos con cubierta de película con la siguiente composición.

Luego, los comprimidos con cubierta de película se secaron a presión reducida a 40°C durante 18 h.

Composición de la preparación (por 280 mg)

5	besilato de amlodipina	6,94 mg
	manitol	129,86 mg
	celulosa microcristalina	9 mg
	hidroxipropilcelulosa	5,4 mg
	compuesto A	21,34 mg
10	manitol	43,465 mg
	celulosa microcristalina	4,5 mg
	hidróxido de sodio	0,345 mg
	ácido fumárico	1 mg
	hidroxipropilcelulosa	2,7 mg
15	celulosa microcristalina	27 mg
	crospovidona	15,75 mg
	estearato de magnesio	2,7 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	7,8 mg
	talco	1,2 mg
20	óxido de titanio	0,9 mg
	óxido de hierro	0,1 mg
	total	280 mg

Ejemplo de formulación 6

25 (1) Hidroxipropilcelulosa (5124 g) se disolvió en agua purificada

(80280 g) para obtener aglutinante líquido I. Besilato de amlodipina (5964 g), manitol (52860 g) y celulosa microcristalina (3870 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION), y se granuló por aspersión el aglutinante líquido I (38700 g) y luego se secó para obtener gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se molió en un molino de molienda de potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) con tamiz sacabocados 1,5 mmφ para obtener gránulos molidos A.

(2) Hidróxido de sodio (405,8 g) y ácido fumárico (1176 g) se disolvieron en agua purificada (38230 g) para obtener una solución reguladora de pH. Hidroxipropilcelulosa (3018 g) se disolvió en agua purificada (47280 g) para obtener aglutinante líquido II. El compuesto A (20060 g), manitol (40860 g) y celulosa microcristalina (4230 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION) y se granuló por aspersión la solución reguladora de pH (31810 g) y luego el aglutinante líquido II (42300 g), y luego se secó para obtener gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se molió en un molino de molienda de potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) con tamiz sacabocados de 1,5 mmφ para obtener gránulos molidos B.

(3) Celulosa microcristalina (1620 g), crospovidona (945 g), estearato de magnesio (162 g), los gránulos molidos A (9072 g) y gránulos molidos B (4401 g) se mezclaron en un mezclador de tambor (TM-60S, Showa Chemical Machinery) para obtener gránulos mezclados.

- (4) Los gránulos mezclados se comprimieron mediante una máquina de compresión rotatoria (AQUA 512SS2AI, Kikusui Seisakusho, Ltd.) con sacabocados de 8,5 mm ϕ (presión de compresión: 7 KN, peso por comprimido: 270 mg) para obtener comprimidos compresibles.
- 5 (5) Hidroxipropilmetilcelulosa (468 g) y talco (72 g) se disolvieron y se dispersaron en agua purificada (4320 g) para obtener líquido de dispersión I. Óxido de titanio (54 g) y óxido de hierro (6 g) se dispersaron en agua purificada (900 g) para obtener líquido de dispersión II. El líquido de dispersión I se mezcló con el líquido de
- 10 dispersión II y agua purificada (180 g) para obtener una dispersión de cubierta. Mediante el uso de una máquina de cubierta de bandeja (DRC-650, POWREX CORPORATION), la dispersión de cubierta se roció hasta que el peso de los comprimidos compresibles obtenidos en (4) aumentó en 10 mg por comprimido, por lo que se obtuvieron
- 15 comprimidos con cubierta de película con la siguiente composición. Luego, los comprimidos con cubierta de película se secaron a presión reducida a 40°C durante 18 h.

Composición de la preparación (por 280 mg)

20	besilato de amlodipina	13,87 mg
	manitol	122,93 mg
	celulosa microcristalina	9 mg
	hidroxipropilcelulosa	5,4 mg
	compuesto A	21,34 mg
25	manitol	43,465 mg

	72
celulosa microcristalina	4,5 mg
hidróxido de sodio	0,345 mg
ácido fumárico	1 mg
hidroxipropilcelulosa	2,7 mg
5 celulosa microcristalina	27 mg
crospovidona	15,75 mg
estearato de magnesio	2,7 mg
hidroxipropilmetilcelulosa	7,8 mg
talco	1,2 mg
10 óxido de titanio	0,9 mg
óxido de hierro	0,1 mg
total	280 mg

Ejemplo de formulación 7

- 15 (1) Hidroxipropilcelulosa (5124 g) se disolvió en agua purificada (80280 g) para obtener aglutinante líquido I. Besilato de amlodipina (2984 g), manitol (55840 g) y celulosa microcristalina (3870 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION), y se granuló por aspersion el aglutinante
- 20 líquido I (38700 g) y luego se secó para obtener gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se molió en un molino de molienda de potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) con tamiz sacabocados de 1,5 mmφ para obtener gránulos molidos A.
- (2) Hidróxido de sodio (405,8 g) y ácido fumárico (1176 g) se
- 25 disolvieron en agua purificada (38230 g) para obtener una solución

reguladora de pH. Hidroxipropilcelulosa (3018 g) se disolvió en agua purificada (47280 g) para obtener aglutinante líquido II. Compuesto A (20060 g), manitol (40860 g) y celulosa microcristalina (4230 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION) y se granuló por aspersión la solución reguladora de pH (31810 g) y luego el aglutinante líquido II (42300 g), y luego se secó para obtener gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se molió en un molino de molienda de potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) con tamiz sacabocados de 1,5 mmφ para obtener gránulos molidos B.

(3) Celulosa microcristalina (1620 g), crospovidona (1080 g), estearato de magnesio (162 g), los gránulos molidos A(4536 g) y gránulos molidos B (8802 g) se mezclaron en un mezclador de tambor (TM-60S, Showa Chemical Machinery) para obtener gránulos mezclados.

(4) Los gránulos mezclados se comprimieron mediante una máquina de compresión rotatoria (AQUA 512SS2AI, Kikusui Seisakusho, Ltd.) con a sacabocados con un eje mayor de 14 mm, un eje menor de 8 mm (presión de compresión: 9 KN, peso por comprimido: 540 mg) para obtener comprimidos compresibles.

(5) Hidroxipropilmetilcelulosa (468 g) y talco (72 g) se disolvieron y se dispersaron en agua purificada (4320 g) para obtener líquido de dispersión I. Óxido de titanio (54 g) y óxido de hierro (6 g) se dispersaron en agua purificada (900 g) para obtener líquido de dispersión II. El líquido de dispersión I se mezcló con el líquido de

dispersión II y agua purificada (180 g) para obtener una dispersión de cubierta. Mediante el uso de una máquina de cubierta de bandeja (DRC-650, POWREX CORPORATION), la dispersión de cubierta se roció hasta que el peso de los comprimidos compresibles obtenidos en (4) aumentó en 20 mg por comprimido, por lo que se obtuvieron comprimidos con cubierta de película con la siguiente composición. Luego, los comprimidos con cubierta de película se secaron a presión reducida a 40°C durante 18 h.

10 Composición de la preparación (por 560 mg)

	besilato de amlodipina	6,94 mg
	manitol	129,86 mg
	celulosa microcristalina \	9 mg
	hidroxipropilcelulosa	5,4 mg
15	compuesto A	85,36 mg
	manitol	173,86 mg
	celulosa microcristalina	18 mg
	hidróxido de sodio	1,38 mg
	ácido fumárico	4 mg
20	hidroxipropilcelulosa	10,8 mg
	celulosa microcristalina	54 mg
	crospovidona	36 mg
	estearato de magnesio	5,4 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	15,6 mg
25	talco	2,4 mg

75

óxido de titanio	1,8 mg
óxido de hierro	0,2 mg
total	560 mg

5 Ejemplo de formulación 8

- (1) Hidroxipropilcelulosa (5124 g) se disolvió en agua purificada (80280 g) para obtener aglutinante líquido I. Besilato de amlodipina (5964 g), manitol (52860 g) y celulosa microcristalina (3870 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION), y se granuló por aspersión el aglutinante líquido I (38700 g) y luego se secó para obtener gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se molió en un molino de molienda de potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) con tamiz sacabocados de 1,5 mmφ para obtener gránulos molidos A.
- 15 (2) Hidróxido de sodio (405,8 g) y ácido fumárico (1176 g) se disolvieron en agua purificada (38230 g) para obtener una solución reguladora de pH. Hidroxipropilcelulosa (3018 g) se disolvió en agua purificada (47280 g) para obtener aglutinante líquido II. El compuesto A (20060 g), manitol (40860 g), celulosa microcristalina
- 20 (4230 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION) y se granuló por aspersión la solución reguladora de pH (31810 g) y luego el aglutinante líquido II (42300 g), y luego se secó para obtener gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se molió en un molino
- 25 de molienda de potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) con

tamiz sacabocados de 1,5 mm ϕ para obtener gránulos molidos B.

(3) Celulosa microcristalina (1620 g), crospovidona (1080 g), estearato de magnesio (162 g), los gránulos molidos A (4536 g) y gránulos molidos B (8802 g) se mezclaron en un mezclador de
5 tambor (TM-60S, Showa Chemical Machinery) para obtener gránulos mezclados.

(4) Los gránulos mezclados se comprimieron con una máquina de compresión rotatoria (AQUA 512SS2AI, Kikusui Seisakusho, Ltd.) con un sacabocados con un eje mayor 14 mm, un eje menor de 8 mm
10 (presión de compresión: 9 KN, peso por comprimido: 540 mg) para obtener comprimidos compresibles.

(5) Hidroxipropilmetilcelulosa (468 g) y talco (72 g) se disolvieron y se dispersaron en agua purificada (4320 g) para obtener líquido de dispersión I. Óxido de titanio (54 g) y óxido de hierro (6 g) se
15 dispersaron en agua purificada (900 g) para obtener líquido de dispersión II. El líquido de dispersión I se mezcló con el líquido de dispersión II y agua purificada (180 g) para obtener una dispersión de cubierta. Mediante el uso de una máquina de cubierta de bandeja (DRC-650, POWREX CORPORATION), la dispersión de cubierta se
20 roció hasta que el peso de los comprimidos compresibles obtenidos en (4) aumentó en 20 mg por comprimido, por lo que se obtuvieron comprimidos con cubierta de película con la siguiente composición. Luego, los comprimidos con cubierta de película se secaron a presión reducida a 40°C durante 18 h.

Composición de la preparación (por 560 mg)

	besilato de amlodipina	13,87 mg
	manitol	122,93 mg
	celulosa microcristalina	9 mg
5	hidroxipropilcelulosa	5,4 mg
	compuesto A	85,36 mg
	manitol	173,86 mg
	celulosa microcristalina	18 mg
	hidróxido de sodio	1,38 mg
10	ácido fumárico	4 mg
	hidroxipropilcelulosa	10,8 mg
	celulosa microcristalina	54 mg
	crospovidona	36 mg
	estearato de magnesio	5,4 mg
15	hidroxipropilmetilcelulosa	15,6 mg
	talco	2,4 mg
	óxido de titanio	1,8 mg
	óxido de hierro	0,2 mg
	total	560 mg

20

Ejemplo de formulación 9

(1) Hidroxipropilcelulosa (162 g) se disolvió en agua purificada (2538 g) para obtener aglutinante líquido I. Besilato de amlodipina (416,9 g), manitol (3687 g) y celulosa microcristalina (270 g) se mezclaron
25 uniformemente en un granulador de lecho fluido (FD-5S, POWREX

CORPORATION), y se granuló por aspersión el aglutinante líquido I y luego se secó para obtener gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se molió en un molino de molienda de potencia (P-3, Showa Chemical Machinery) con tamiz sacabocados de 1,5 mm ϕ para
5 obtener gránulos molidos. Celulosa microcristalina (396 g), crospovidona (198 g), estearato de magnesio (39,6 g) y los gránulos molidos (3326 g) se mezclaron en un mezclador de tambor (TM-60S, Showa Chemical Machinery) para obtener gránulos mezclados A.

(2) Hidróxido de sodio (62,1 g) y ácido fumárico (180 g) se
10 disolvieron en agua purificada (5850 g) para obtener una solución reguladora de pH. Hidroxipropilcelulosa (486 g) se disolvió en agua purificada (7614 g) para obtener aglutinante líquido II. El compuesto A (1196 g), manitol (2433 g) y celulosa microcristalina (252 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (FD-5S,
15 POWREX CORPORATION), y se granuló por aspersión la solución reguladora de pH (1895 g) y luego el aglutinante líquido II (2520 g), y luego se secó para obtener gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se molió en un molino de molienda de potencia (P-3, Showa Chemical Machinery) con tamiz sacabocados de 1,5 mm ϕ para
20 obtener gránulos molidos. Celulosa microcristalina (792 g), crospovidona (594 g), estearato de magnesio (79,2 g) y los gránulos molidos (6455 g) se mezclaron en un mezclador de tambor (TM-60S, Showa Chemical Machinery) para obtener gránulos mezclados B.

(3) Los gránulos mezclados A (180 mg) y los gránulos mezclados B
25 (360 mg) se comprimieron en forma de bicapa con una máquina de

compresión rotatoria (AQUA 08242L2JI, Kikusui Seisakusho, Ltd.) con un sacabocados con un eje mayor 14,8 mm, y un eje menor de 8 mm (presión de compresión 11KN, peso por comprimido: 540 mg) para obtener comprimidos compresibles.

- 5 (4) Hidroxipropilmetilcelulosa (390 g) y talco (60 g) se disolvieron y se dispersaron en agua purificada (3500 g) para obtener líquido de dispersión I. Óxido de titanio (45 g) y óxido de hierro (5 g) se dispersaron en agua purificada (750 g) para obtener líquido de dispersión II. El líquido de dispersión I se mezcló con el líquido de
- 10 dispersión II y agua purificada (250 g) para obtener una suspensión de cubierta. Mediante el uso de una máquina de cubierta de bandeja (DRC-500, POWREX CORPORATION), la dispersión de cubierta se roció hasta que el peso de los comprimidos compresibles obtenidos en (3) aumentó en 20 mg por comprimido, por lo que se obtuvieron
- 15 comprimidos con cubierta de película con la siguiente composición. Luego, los comprimidos con cubierta de película se secaron a presión reducida a 40°C durante 16 h.

Composición de la preparación (por 560 mg)

20	besilato de amlodipina	13,87 mg
	manitol	122,93 mg
	celulosa microcristalina	9 mg
	hidroxipropilcelulosa	5,4 mg
	celulosa microcristalina	18 mg
25	crospovidona	9 mg

		80
	estearato de magnesio	1,8 mg
	compuesto A	85,36 mg
	manitol	173,86 mg
	celulosa microcristalina	18 mg
5	hidróxido de sodio	1,38 mg
	ácido fumárico	4 mg
	hidroxipropilcelulosa	10,8 mg
	celulosa microcristalina	36 mg
	crospovidona	27 mg
10	estearato de magnesio	3,6 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	15,6 mg
	talco	2,4 mg
	óxido de titanio	1,8 mg
	óxido de hierro	0,2 mg
15	total	560 mg

Ejemplo de referencia 1

Compuesto A (42,68 g), lactosa (217,32 g), celulosa microcristalina (32 g) y fumarato monosódico (10 g) se mezclaron
 20 uniformemente en un granulador de lecho fluido (Lab-1, POWREX CORPORATION), y se granuló por aspersión una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (12 g) y fumarato monosódico (10 g), y luego se secó en el granulador de lecho fluido. Los gránulos obtenidos se pasaron por tamices de malla 16 (apertura 1,0 mm) para obtener
 25 gránulos tamizados. Hidroxipropilcelulosa poco sustituida (0,8 g) y

los gránulos tamizados (16,2 g) se mezclaron en un frasco de vidrio. Los gránulos mezclados obtenidos se comprimieron con un Autograph (fabricado por Shimadzu CORPORATION, AG-5000B) mediante el uso de un sacabocados de 9,5 mm ϕ (presión de compresión: 7,5 KN/sacabocados, peso por comprimido: 398,3 mg) para obtener comprimidos compresibles con la siguiente composición. Luego, los comprimidos compresibles se secaron a presión reducida a 40°C durante 16 h.

10	Composición de la preparación (por 398,3 mg)	
	compuesto A	50 mg
	lactosa	254,6 mg
	celulosa microcristalina	37,5 mg
	hidroxipropilcelulosa	14,1 mg
15	fumarato monosódico	23,4 mg
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	18,7 mg
	total	398,3 mg

Ejemplo de formulación 11

20 (1) El compuesto A (85,36 g), besilato de amlodipina (13,87 g), manitol (184,89 g) y celulosa microcristalina (22,5 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (Lab-1, POWREX CORPORATION) y se granuló por aspersión en una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (12,0 g), ácido fumárico (4,0 g) e hidróxido
25 de sodio (1,38 g), y luego se secó en el granulador de lecho fluido.

Los gránulos obtenidos se pasaron por tamices de malla 16 (apertura 1,0 mm) para obtener gránulos tamizados A. Croscarmelosa sodio (25,6 g), celulosa microcristalina (32,0 g), estearato de magnesio (3,2 g) y los gránulos tamizados se mezclaron en una bolsa de polietileno.

(2) Los gránulos obtenidos mezclados se comprimieron mediante una máquina de compresión rotatoria (VEL50306SS2MZ, Kikusui Seisakusho, Ltd.) mediante el uso de un sacabocados de 9,5 mmφ (presión de compresión: 7 KN/sacabocados, peso por comprimido: 400 mg) para obtener comprimidos compresibles con la siguiente composición. Luego, los comprimidos compresibles se secaron a presión reducida a 40°C durante 16 h.

Composición de la preparación (por 400 mg)		
15	compuesto A	85,36 mg
	besilato de amlodipina	13,87 mg
	manitol	184,89 mg
	celulosa microcristalina	22,5 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	12 mg
20	ácido fumárico	4 mg
	hidróxido de sodio	1,38 mg
	croscarmelosa sodio	40 mg
	celulosa microcristalina	32 mg
	estearato de magnesio	4 mg
25	total	400 mg

Ejemplo de formulación 12

(1) Besilato de amlodipina (41,61 g), celulosa microcristalina (35,1 g) y manitol (349,89 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (Lab-1, POWREX CORPORATION) y se granuló por
5 aspersion una solución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa (16,2 g), y luego se secó en el granulador de lecho fluido. Los gránulos obtenidos se pasaron por tamices de malla 16 (apertura 1,0 mm) para obtener gránulos tamizados A. Croscarmelosa sodio (15,12 g), celulosa microcristalina (21,6 g), estearato de magnesio (2,16 g) y
10 los gránulos tamizados (177,12 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para obtener gránulos mezclados A.

(2) Compuesto A (136,58 g) y manitol (306,98 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (Lab-1, POWREX CORPORATION) y se granuló por aspersion una solución acuosa de
15 hidroxipropilcelulosa (17,3 g), ácido fumárico (6,4 g) e hidróxido de sodio (2,21 g), y luego se secó en el granulador de lecho fluido. Los gránulos obtenidos se pasaron por tamices de malla 16 (apertura 1,0 mm) para obtener gránulos tamizados B. Croscarmelosa sodio (32,4 g), celulosa microcristalina (43,2 g), estearato de magnesio (4,3 g) y
20 los gránulos tamizados (352,1 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para obtener gránulos mezclados B.

(3) Los gránulos obtenidos mezclados A (180 mg) y B (360 mg) se comprimieron con un Autograph (fabricado por Shimadzu CORPORATION, AG-5000B) mediante el uso de un sacabocados de
25 11 mmφ (presión de compresión: 9 KN/sacabocados, peso por

comprimido: 540 mg) para obtener comprimidos compresibles con la siguiente composición. Luego, los comprimidos compresibles se secaron a presión reducida a 40°C durante 16 h.

5	Composición de la preparación (por 540 mg)	
	compuesto A	85,36 mg
	besilato de amlodipina	13,87 mg
	manitol	308,49 mg
	celulosa microcristalina	11,7 mg
10	hidroxipropilcelulosa	10,8 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	5,4 mg
	ácido fumárico	4 mg
	hidróxido de sodio	1,38 mg
	croscarmelosa sodio	39,6 mg
15	celulosa microcristalina	54 mg
	estearato de magnesio	5,4 mg
	total	540 mg

Ejemplo comparativo 1

- 20 El compuesto A (42,68 g), lactosa (217,32 g) y celulosa microcristalina (32 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (Lab-1, POWREX CORPORATION) y se granuló por aspersión una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (12 g) y luego se secó en el granulador de lecho fluido. Los gránulos
- 25 obtenidos se pasaron por tamices de malla 16 (apertura 1,0 mm) para

obtener gránulos tamizados. Hidroxipropilcelulosa poco sustituida (0,8 g) y los gránulos tamizados (15,2 g) se mezclaron en un frasco de vidrio. Los gránulos obtenidos mezclados se comprimieron con un Autograph (fabricado por Shimadzu CORPORATION, AG-5000B) mediante el uso de un sacabocados de 9,5 mm ϕ (presión de compresión: 7,5 KN/sacabocados, peso por comprimido: 374,9 mg) para obtener comprimidos compresibles con la siguiente composición. Luego, los comprimidos compresibles se secaron a presión reducida a 40°C durante 16 h.

10

Composición de preparación (por 374,9 mg)

	compuesto A	50 mg
	lactosa	254,6 mg
	celulosa microcristalina	37,5 mg
15	hidroxipropilcelulosa	14,1 mg
	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	18,7 mg
	total	374,9 mg

Ejemplo de formulación 13

20 (1) El compuesto A (136,58 g) y manitol (306,98 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (Lab-1, POWREX CORPORATION) y se granuló por aspersión una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (17,3 g), ácido fumárico (6,4 g) e hidróxido de sodio (2,21 g), y luego se secó en el granulador de lecho fluido. Los
25 gránulos obtenidos se pasaron por tamices de malla 16 (apertura 1,0

mm) para obtener gránulos tamizados A. Croscarmelosa sodio (32,4 g), celulosa microcristalina (43,2 g), estearato de magnesio (4,3 g) y los gránulos tamizados A (352,1 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para obtener gránulos mezclados A.

5 (2) Celulosa microcristalina (esferas) (212,5 g) se cargó en un granulador rotatorio (SPIR-A-FLOW, Freund CORPORATION), se roció una suspensión de líquido de besilato de amlodipina (34,675 g), celulosa microcristalina (7,825 g), hidroxipropilcelulosa poco
10 sustituida (15 g) y hidroxipropilmetilcelulosa (30 g) sobre las esferas para la formación de capas, y las esferas con las capas se secaron en el granulador rotatorio. Los gránulos finos obtenidos se pasaron por tamices para obtener los gránulos finos de 150 – 350 μm B.

(3) Hidroxipropilcelulosa poco sustituida (18 g), hidroxipropilmetilcelulosa (25,2 g), talco (10,8 g), óxido de titanio
15 (10,8 g) y manitol (25,2 g) se disolvieron y se dispersaron en agua purificada (810 g) para obtener el líquido dispersión. Los gránulos finos B obtenidos (180 g) se recubrieron en un granulador rotatorio (SPIR-A-FLOW, Freund CORPORATION) hasta que el peso total aumentó en 50%, y se secó en el granulador rotatorio. Los gránulos
20 finos obtenidos se pasaron a través de tamices para obtener gránulos finos de 150 – 425 μm C.

(3) Los gránulos mezclados A (126 g) y los gránulos finos C (63 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno. Los gránulos obtenidos mezclados se comprimieron con una máquina de compresión rotatoria
25 (VEL50306SS2MZ, Kikusui Seisakusho, Ltd.) con un sacabocados de

111

10,5 mmφ (presión de compresión: 8,5 KN/sacabocados, comprimido peso por comprimido: 540 mg) para obtener comprimidos compresibles con la siguiente composición. Luego, los comprimidos compresibles se secaron a presión reducida a 40°C durante 16 h.

5

Composición de la preparación (por 540 mg)

	compuesto A	85,36 mg
	manitol	191,86 mg
	hidroxipropilcelulosa	10,8 mg
10	ácido fumárico	4 mg
	hidróxido de sodio	1,38 mg
	besilato de amlodipina	13,87 mg
	celulosa microcristalina (esferas)	85 mg
	celulosa microcristalina	3,13 mg
15	hidroxipropilcelulosa poco sustituida	18 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	28,8 mg
	talco	7,2 mg
	óxido de titanio	7,2 mg
	manitol	16,8 mg
20	croscarmelosa sodio	27 mg
	celulosa microcristalina	36 mg
	estearato de magnesio	3,6 mg
	total	540 mg

Ejemplo de formulación 14

- (1) Hidroxipropilcelulosa (2802 g) se disolvió en agua purificada (43900 g) para obtener aglutinante líquido I. Besilato de amlodipina (5464 g), manitol (52860 g) y celulosa microcristalina (3870 g) se
5 mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION) y se granuló por aspersión el aglutinante líquido I (38700 g) y luego se secó para obtener gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se molió en un molino de molienda de potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) con tamiz sacabocados
10 de 1,5 mmφ para obtener gránulos molidos. Celulosa microcristalina (7290 g), crospovidona (3645 g), estearato de magnesio (729 g) y los gránulos molidos se mezclaron en un mezclador de tambor (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para obtener gránulos mezclados A.
- 15 (2) Hidróxido de sodio (2,76 g) y ácido fumárico (8 g) se disolvieron en agua purificada (260 g) para obtener una solución reguladora de pH. Hidroxipropilcelulosa (16,2 g) se disolvió en una parte (203,1 g) para obtener aglutinante líquido II. El compuesto A (128 g), manitol (260,8 g) y celulosa microcristalina (27 g) se mezclaron
20 uniformemente en un granulador de lecho fluido (Lab-1, POWREX CORPORATION) y se granuló por aspersión aglutinante líquido II, y luego se secó para obtener gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se pasó por tamices de malla 16 (apertura 1,0 mm) para obtener gránulos tamizados. Celulosa microcristalina (36 g),
25 crospovidona (27 g), estearato de magnesio (3,6 g) y los gránulos

tamizados (293,4 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para obtener gránulos mezclados B.

- (3) Los gránulos mezclados A (180 mg) y los gránulos mezclados B (360 mg) se comprimieron en forma de bicapa mediante el uso de Autograph (AG-500B, fabricado por Shimadzu CORPORATION) con un sacabocados de eje mayor de 14 mm, eje menor de 8 mm (presión de compresión 8 KN, peso por comprimido: 540 mg) para obtener comprimidos compresibles. Luego los comprimidos compresibles se secaron a presión reducida a 40°C durante 15 h.

10

Composición de la preparación (por 540 mg)

	besilato de amlodipina	13,87 mg
	manitol	122,93 mg
	celulosa microcristalina	9 mg
15	hidroxipropilcelulosa	5,4 mg
	celulosa microcristalina	18 mg
	crospovidona	9 mg
	estearato de magnesio	1,8 mg
	compuesto A	85,36 mg
20	manitol	173,86 mg
	celulosa microcristalina	18 mg
	hidróxido de sodio	1,38 mg
	ácido fumárico	4 mg
	hidroxipropilcelulosa	10,8 mg
25	celulosa microcristalina	36 mg

	90
crospovidona	27 mg
estearato de magnesio	3,6 mg
total	540 mg

5 Ejemplo comparativo 2

(1) Hidroxipropilcelulosa (2802 g) se disolvió en agua purificada (43900 g) para obtener aglutinante líquido I. Besilato de amlodipina (5464 g), manitol (52860 g) y celulosa microcristalina (3870 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION) y se granuló por aspersión el aglutinante líquido I (38700 g) y luego se secó para obtener gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se molió en un molino de molienda de potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) con tamiz sacabocados de 1,5 mmφ para obtener gránulos molidos. Celulosa microcristalina (7290 g), crospovidona (3645 g), estearato de magnesio (729 g) y los gránulos molidos (61240 g) se mezclaron en un mezclador de tambor (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para obtener gránulos mezclados A.

(2) Hidroxipropilcelulosa (16,2 g) se disolvió en agua purificada (253,8 g) para obtener aglutinante líquido II. El compuesto A (128 g), manitol (268,9 g) y celulosa microcristalina (27 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (Lab-1, POWREX CORPORATION) y se granuló por aspersión aglutinante líquido II, y luego se secó para obtener gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se pasó por tamices de malla 16 (apertura 1,0 mm) para

obtener gránulos tamizados. Celulosa microcristalina (36 g), crospovidona (27 g), estearato de magnesio (3,6 g) y los gránulos tamizados (293,4 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para obtener gránulos mezclados B.

- 5 (3) Los gránulos mezclados A (180 mg) y los gránulos mezclados B (360 mg) se comprimieron en forma de bicapa mediante el uso de Autograph (AG-500B, fabricado por Shimadzu CORPORATION) con a sacabocados con un eje mayor 14 mm, eje menor de 8 mm (presión de compresión 8 KN, peso por comprimido: 540 mg) para obtener
- 10 comprimidos compresibles. Luego los comprimidos compresibles se secaron a presión reducida a 40°C durante 15 h.

Composición de la preparación (por 540 mg)

	besilato de amlodipina	13,87 mg
15	manitol	122,93 mg
	celulosa microcristalina	9 mg
	hidroxipropilcelulosa	5,4 mg
	celulosa microcristalina	18 mg
	crospovidona	9 mg
20	estearato de magnesio	1,8 mg
	compuesto A	85,36 mg
	manitol	179,24 mg
	celulosa microcristalina	18 mg
	hidroxipropilcelulosa	10,8 mg
25	celulosa microcristalina	36 mg

	92
crospovidona	27 mg
estearato de magnesio	3,6 mg
total	540 mg

5 **Ejemplo de formulación 15**

(1) Hidroxipropilcelulosa (2802 g) se disolvió en agua purificada (43900 g) para obtener aglutinante líquido I. Besilato de amlodipina (2982 g), manitol (55840 g) y celulosa microcristalina (3870 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION) y se granuló por aspersión el aglutinante líquido I (38700 g) y luego se secó para obtener gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se molió en un molino de molienda de potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) con tamiz sacabocados de 1,5 mmφ para obtener gránulos molidos. Celulosa microcristalina (7290 g), crospovidona (3645 g), estearato de magnesio (729 g) y los gránulos molidos (61240 g) se mezclaron en un mezclador de tambor (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para obtener gránulos mezclados A.

(2) Hidróxido de sodio (405,8 g) y ácido fumárico (1176 g) se disolvieron en agua purificada (38230 g) para obtener una solución reguladora de pH. Hidroxipropilcelulosa (3018 g) se disolvió en agua purificada (47280 g) para obtener aglutinante líquido II. El compuesto A (20060 g), manitol (40860 g) y celulosa microcristalina (4230 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION) y se granuló por

- aspersión la solución reguladora de pH (31810 g) y luego el aglutinante líquido II (42300 g), y luego se secó para obtener gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se molió en un molino de molienda de potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) con
- 5 tamiz sacabocados de 1,5 mm ϕ para obtener gránulos molidos. Celulosa microcristalina (7380 g), crospovidona (5535 g), estearato de magnesio (738 g) y los gránulos molidos (60150 g) se mezclaron en un mezclador de tambor (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para obtener gránulos mezclados B.
- 10 (3) Los gránulos mezclados A (180 mg) y los gránulos mezclados B (180 mg) se comprimieron en forma de bicapa mediante el uso de una máquina de compresión rotatoria (HT-CVX54LS-UW/C&3L, HATA IRON WORKS CO., LTD) con un sacabocados de 9,5 mm ϕ (presión de compresión 10 KN, peso por comprimido: 360 mg) para obtener
- 15 comprimidos compresibles.
- (4) Hidroxipropilmetilcelulosa (3978 g) y talco (612 g) se disolvieron en agua purificada (36720 g) para obtener líquido de dispersión I. Óxido de titanio (459 g) y óxido de hierro (51 g) se dispersaron en agua purificada (9180 g) para obtener líquido de dispersión II. El
- 20 líquido de dispersión II se añadió al líquido de dispersión I, y se agitó para obtener una dispersión de cubierta. Mediante el uso de una máquina de cubierta de bandeja (DRC-1200, POWREX CORPORATION), la dispersión de cubierta se roció hasta que el peso de los comprimidos compresibles obtenidos en (3) aumentó en 10 mg
- 25 por comprimido, por lo que se obtuvieron comprimidos con cubierta

de película con la siguiente composición. Luego, los comprimidos con cubierta de película se secaron a presión reducida a 40°C durante 15 h.

5	Composición de la preparación (por 370 mg)	
	besilato de amlodipina	6,935 mg
	manitol	129,865 mg
	celulosa microcristalina	9 mg
	hidroxipropilcelulosa	5,4 mg
10	celulosa microcristalina	18 mg
	crospovidona	9 mg
	estearato de magnesio	1,8 mg
	compuesto A	42,68 mg
	manitol	86,93 mg
15	celulosa microcristalina	9 mg
	hidróxido de sodio	0,69 mg
	ácido fumárico	2 mg
	hidroxipropilcelulosa	5,4 mg
	celulosa microcristalina	18 mg
20	crospovidona	13,5 mg
	estearato de magnesio	1,8 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	7,8 mg
	talco	1,2 mg
	óxido de titanio	0,9 mg
25	óxido de hierro	0,1 mg

95

total

370 mg

Ejemplo de formulación 16

(1) Hidroxipropilcelulosa (2802 g) se disolvió en agua purificada
5 (43900 g) para obtener aglutinante líquido I. Besilato de amlodipina
(5964 g), manitol (52860 g) y celulosa microcristalina (3870 g) se
mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (WSG-60,
POWREX CORPORATION) y se granuló por aspersión el aglutinante
líquido I (38700 g) y luego se secó para obtener gránulos. Una parte
10 de los gránulos obtenidos se molió en un molino de molienda de
potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) con tamiz sacabocados
de 1,5 mmφ para obtener gránulos molidos. Celulosa microcristalina
(7290 g), crospovidona (3645 g), estearato de magnesio (729 g) y
los gránulos molidos (61240g) se mezclaron en un mezclador de
15 tambor (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para obtener gránulos
mezclados A.

(2) Hidróxido de sodio (405,8 g) y ácido fumárico (1176 g) se
disolvieron en agua purificada (38230 g) para obtener una solución
reguladora de pH. Hidroxipropilcelulosa (3018 g) se disolvió en agua
20 purificada (47280 g) para obtener aglutinante líquido II. El
compuesto A (20060 g), manitol (40860 g), celulosa microcristalina
(4230 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho
fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION) y se granuló por
aspersión la solución reguladora de pH (31810 g) y luego el
25 aglutinante líquido II (42300 g), y luego se secó para obtener

gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se molió en un molino de molienda de potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) con tamiz sacabocados de 1,5 mm ϕ para obtener gránulos molidos. Celulosa microcristalina (7380 g), crospovidona (5535 g), estearato de magnesio (738 g) y los gránulos molidos (60150 g) se mezclaron en un mezclador de tambor (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para obtener gránulos mezclados B.

(3) Los gránulos mezclados A (180 mg) y los gránulos mezclados B (180 mg) se comprimieron en forma de bicapa mediante el uso de una máquina de compresión rotatoria (HT-CVX54LS-UW/C&3L, HATA IRON WORKS CO., LTD) con un sacabocados de 9,5 mm ϕ (presión de compresión 10 KN, peso por comprimido: 360 mg) para obtener comprimidos compresibles.

(4) Hidroxipropilmetilcelulosa (3978 g) y talco (612 g) se disolvieron y se dispersaron en agua purificada (36720 g) para obtener líquido de dispersión I. Óxido de titanio (459 g) y óxido de hierro (51 g) se dispersaron en agua purificada (9180 g) para obtener líquido de dispersión II. El líquido de dispersión II se añadió al líquido de dispersión I, y se agitó para obtener una dispersión de cubierta. Mediante el uso de una máquina de cubierta de bandeja (DRC-1200, POWREX CORPORATION), la dispersión de cubierta se roció hasta que el peso de los comprimidos compresibles obtenidos en (3) aumentó en 10 mg por comprimido, por lo que se obtuvieron comprimidos con cubierta de película con la siguiente composición. Luego, los comprimidos con cubierta de película se secaron a

97

presión reducida a 40°C durante 15 h.

Composición de la preparación (por 370 mg)

	besilato de amlodipina	13,87 mg
5	manitol	122,93 mg
	celulosa microcristalina	9 mg
	hidroxipropilcelulosa	5,4 mg
	celulosa microcristalina	18 mg
	crospovidona	9 mg
10	estearato de magnesio	1,8 mg
	compuesto A	42,68 mg
	manitol	86,93 mg
	celulosa microcristalina	9 mg
	hidróxido de sodio	0,69 mg
15	ácido fumárico	2 mg
	hidroxipropilcelulosa	5,4 mg
	celulosa microcristalina	18 mg
	crospovidona	13,5 mg
	estearato de magnesio	1,8 mg
20	hidroxipropilmetilcelulosa	7,8 mg
	talco	1,2 mg
	óxido de titanio	0,9 mg
	óxido de hierro	0,1 mg
	total	370 mg

Ejemplo de formulación 17

- (1) Hidroxipropilcelulosa (2802 g) se disolvió en agua purificada (43900 g) para obtener aglutinante líquido I. Besilato de amlodipina (2982 g), manitol (55840 g) y celulosa microcristalina (3870 g) se
5 mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION) y se granuló por aspersión el aglutinante líquido I (38700 g) y luego se secó para obtener gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se molió en un molino de molienda de potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) con un tamiz
10 sacabocados de 1,5 mmφ para obtener gránulos molidos. Celulosa microcristalina (7290 g), crospovidona (3645 g), estearato de magnesio (729 g) y los gránulos molidos (61240 g) se mezclan en un mezclador de tambor (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para obtener gránulos mezclados A.
- 15 (2) Hidróxido de sodio (405,8 g) y ácido fumárico (1176 g) se disolvieron en agua purificada (38230 g) para obtener una solución reguladora de pH. Hidroxipropilcelulosa (3018 g) se disolvió en agua purificada (47280 g) para obtener aglutinante líquido II. El compuesto A (20060 g), manitol (40860 g) y celulosa microcristalina
20 (4230 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION) y se granuló por aspersión la solución reguladora de pH (31810 g) y luego el aglutinante líquido II (42300 g), y luego se secó para obtener gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se molió en un molino
25 de molienda de potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) con

tamiz sacabocados de 1,5 mm ϕ para obtener gránulos molidos. Celulosa microcristalina (7380 g), crospovidona (5535 g), estearato de magnesio (738 g) y los gránulos molidos (60150 g) se mezclan en un mezclador de tambor (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para

5 obtener gránulos mezclados B.

(3) Los gránulos mezclados A (180 mg) y los gránulos mezclados B (90 mg) se comprimieron en la forma de bicapa mediante el uso de una máquina de compresión rotatoria (HT-CVX54LS-UW/C&3L, HATA IRON WORKS CO., LTD) con un sacabocados de 8,5 mm ϕ (presión de
10 compresión 9 KN, peso por comprimido: 270 mg) para obtener comprimidos compresibles.

(4) Hidroxipropilmetilcelulosa (3978 g) y talco (612 g) se disolvieron y se dispersaron en agua purificada (36720 g) para obtener líquido de dispersión I. Óxido de titanio (494,7 g) y óxido de hierro (15,3 g)
15 se dispersaron en agua purificada (9180 g) para obtener líquido de dispersión II. El líquido de dispersión II se añadió al líquido de dispersión I, y se mezclaron por agitación para obtener una dispersión de cubierta. Mediante el uso de una máquina de cubierta de bandeja (DRC-1200, POWREX CORPORATION), la dispersión de
20 cubierta se roció hasta que el peso de los comprimidos compresibles obtenidos en (3) aumentó en 10 mg por comprimido para obtener comprimidos con cubierta de película con la siguiente composición. Luego, los comprimidos con cubierta de película se secaron a presión reducida a 40°C durante 15 h.

100

Composición de la preparación (por 280 mg)

	besilato de amlodipina	6,935 mg
	manitol	129,865 mg
	celulosa microcristalina	9 mg
5	hidroxipropilcelulosa	5,4 mg
	celulosa microcristalina	18 mg
	crospovidona	9 mg
	estearato de magnesio	1,8 mg
	compuesto A	21,34 mg
10	manitol	43,465 mg
	celulosa microcristalina	4,5 mg
	hidróxido de sodio	0,345 mg
	ácido fumárico	1 mg
	hidroxipropilcelulosa	2,7 mg
15	celulosa microcristalina	9 mg
	crospovidona	6,75 mg
	estearato de magnesio	0,9 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	7,8 mg
	talco	1,2 mg
20	óxido de titanio	0,97 mg
	óxido de hierro	0,03 mg
	total	280 mg

Ejemplo de formulación 18

25 (1) Hidroxipropilcelulosa (2802 g) se disolvió en agua purificada

(43900 g) para obtener aglutinante líquido I. Besilato de amlodipina (2982 g), manitol (55840 g) y celulosa microcristalina (3870 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION) y se granuló por aspersión el aglutinante líquido I (38700 g) y luego se secó para obtener gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se molió en un molino de molienda de potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) con tamiz sacabocados de 1,5 mm ϕ para obtener gránulos molidos. Celulosa microcristalina (7290 g), crospovidona (3645 g), estearato de magnesio (729 g) y los gránulos molidos (61240 g) se mezclaron en un mezclador de tambor (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para obtener gránulos mezclados A.

(2) Hidróxido de sodio (405,8 g) y ácido fumárico (1176 g) se disolvieron en agua purificada (38230 g) para obtener una solución reguladora de pH. Hidroxipropilcelulosa (3018 g) se disolvió en agua purificada (47280 g) para obtener aglutinante líquido II. El compuesto A (20060 g), manitol (40860 g) y celulosa microcristalina (4230 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION) y se granuló por aspersión la solución reguladora de pH (31810 g) y luego el aglutinante líquido II (42300 g), y luego se secó para obtener gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se molió en un molino de molienda de potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) con tamiz sacabocados de 1,5 mm ϕ para obtener gránulos molidos. Celulosa microcristalina (7380 g), crospovidona (5535 g), estearato

de magnesio (738 g) y los gránulos molidos (60150 g) se mezclaron en un mezclador de tambor (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para obtener gránulos mezclados B.

(3) Los gránulos mezclados A (180 mg) y los gránulos mezclados B (180 mg) se comprimieron en forma de bicapa mediante el uso de una máquina de compresión rotatoria (HT-CVX54LS-UW/C&3L, HATA IRON WORKS CO., LTD) con un sacabocados de 9,5 mm ϕ (presión de compresión 10 KN, peso por comprimido: 360 mg) para obtener comprimidos compresibles.

(4) Hidroxipropilmetilcelulosa (3978 g) y talco (612 g) se disolvieron y se dispersaron en agua purificada (36720 g) para obtener líquido de dispersión I. Óxido de titanio (494,7 g) y óxido de hierro (15,3 g) se dispersaron en agua purificada (9180 g) para obtener líquido de dispersión II. El líquido de dispersión II se añadió al líquido de dispersión I, y se mezclaron por agitación para obtener una dispersión de cubierta. Mediante el uso de una máquina de cubierta de bandeja (DRC-1200, POWREX CORPORATION), la dispersión de cubierta se roció hasta que el peso de los comprimidos compresibles obtenidos en (3) aumentó en 10 mg por comprimido para obtener comprimidos con cubierta de película con la siguiente composición. Luego, los comprimidos con cubierta de película se secaron a presión reducida a 40°C durante 15 h.

Composición de la preparación (por 370 mg)

besilato de amlodipina	6,935 mg
------------------------	----------

		103	
	manitol	129,865	mg
	celulosa microcristalina	9	mg
	hidroxipropilcelulosa	5,4	mg
	celulosa microcristalina	18	mg
5	crospovidona	9	mg
	estearato de magnesio	1,8	mg
	compuesto A	42,68	mg
	manitol	86,93	mg
	celulosa microcristalina	9	mg
10	hidróxido de sodio	0,69	mg
	ácido fumárico	2	mg
	hidroxipropilcelulosa	5,4	mg
	celulosa microcristalina	18	mg
	crospovidona	13,5	mg
15	estearato de magnesio	1,8	mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	7,8	mg
	talco	1,2	mg
	óxido de titanio	0,97	mg
	óxido de hierro	0,03	mg
20	total	370	mg

Ejemplo de formulación 19

(1) Hidroxipropilcelulosa (2802 g) se disolvió en agua purificada (43900 g) para obtener aglutinante líquido I. Besilato de amlodipina (2982 g), manitol (55840 g) y celulosa microcristalina (3870 g) se

mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION) y se granuló por aspersión el aglutinante líquido I (38700 g) y luego se secó para obtener gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se molió en un molino de molienda de potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) con tamiz sacabocados de 1,5 mmφ para obtener gránulos molidos. Celulosa microcristalina (7290 g), crospovidona (3645 g), estearato de magnesio (729 g) y los gránulos molidos (61240 g) se mezclaron en un mezclador de tambor (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para obtener gránulos mezclados A.

(2) Hidróxido de sodio (405,8 g) y ácido fumárico (1176 g) se disolvieron en agua purificada (38230 g) para obtener una solución reguladora de pH. Hidroxipropilcelulosa (3018 g) se disolvió en agua purificada (47280 g) para obtener aglutinante líquido II. El compuesto A (20060 g), manitol (40860 g) y celulosa microcristalina (4230 g) se mezclaron uniformemente en un granulador de lecho fluido (WSG-60, POWREX CORPORATION) y se granuló por aspersión la solución reguladora de pH (31810 g) y luego el aglutinante líquido II (42300 g), y luego se secó para obtener gránulos. Una parte de los gránulos obtenidos se molió en un molino de molienda de potencia (P-7S, Showa Chemical Machinery) con tamiz sacabocados de 1,5 mmφ para obtener gránulos molidos. Celulosa microcristalina (7380 g), crospovidona (5535 g), estearato de magnesio (738 g) y los gránulos molidos se mezclaron en un mezclador de tambor (TM-400S, Showa Chemical Machinery) para

obtener gránulos mezclados B.

(3) Los gránulos mezclados A (180 mg) y los gránulos mezclados B (360 mg) se comprimieron en forma de bicapa mediante el uso de una máquina de compresión rotatoria (HT-CVX54LS-UW/C&3L, HATA
5 IRON WORKS CO., LTD) con un sacabocados con un eje mayor 14 mm, y un eje menor de 8 mm (presión de compresión 11 KN, peso por comprimido: 540 mg) para obtener comprimidos compresibles.

(4) Hidroxipropilmetilcelulosa (3978 g) y talco (612 g) se disolvieron y se dispersaron en agua purificada (36720 g) para obtener líquido
10 de dispersión I. Óxido de titanio (494,7 g), óxido de hierro (15,3 g) se dispersaron en agua purificada (9180 g) para obtener líquido de dispersión II. El líquido de dispersión II se añadió al líquido de dispersión I, y se mezclaron por agitación para obtener una dispersión de cubierta. Mediante el uso de una máquina de cubierta
15 de bandeja (DRC-1200, POWREX CORPORATION), la dispersión de cubierta se roció hasta que el peso de los comprimidos compresibles obtenidos en (3) aumentó en 20 mg por comprimido para obtener comprimidos con cubierta de película con la siguiente composición. Luego, los comprimidos con cubierta de película se secaron a
20 presión reducida a 40°C durante 15 h.

Composición de la preparación (por 560 mg)

besilato de amlodipina	6,935	mg
manitol	129,865	mg
25 celulosa microcristalina	9	mg

		106
	hidroxipropilcelulosa	5,4 mg
	celulosa microcristalina	18 mg
	crospovidona	9 mg
	estearato de magnesio	1,8 mg
5	compuesto A	85,36 mg
	manitol	173,86 mg
	celulosa microcristalina	18 mg
	hidróxido de sodio	1,38 mg
	ácido fumárico	4 mg
10	hidroxipropilcelulosa	10,8 mg
	celulosa microcristalina	36 mg
	crospovidona	27 mg
	estearato de magnesio	3,6 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	15,6 mg
15	talco	2,4 mg
	óxido de titanio	1,94 mg
	óxido de hierro	0,06 mg
	total	560 mg

20 Ejemplo Experimental 1

La propiedad de disolución del fármaco de comprimidos compresibles secos (forma libre del compuesto A) obtenidos en el Ejemplo de referencia 1 y el Ejemplo comparativo 1 se evaluó mediante una prueba de disolución (0,5 p/p% de regulador de pH fosfato que contiene dodecilsulfato de sodio (pH 6,8), 900 ml,

método de paleta, 50 rpm, 37°C). La prueba de disolución se llevó a cabo de acuerdo con el método de prueba de disolución 2 de la Japanese Pharmacopoeia 14^o Edición (método de paleta). Los resultados se muestran en la Fig. 1, en donde –●– muestra los resultados (propiedad de disolución (%)) de la forma libre del compuesto A contenido en el comprimido compresible seco del Ejemplo de referencia 1) de los comprimidos compresibles secos del Ejemplo de referencia 1 y –O– muestra los resultados (propiedad de disolución (%)) de la forma libre del compuesto A contenido en el comprimido compresible seco del Ejemplo comparativo 1) de los comprimidos compresibles secos del Ejemplo comparativo 1.

Tal como se muestra en la Fig. 1, se demostró que la adición de un agente de control de pH mejora la propiedad de disolución.

15 **Ejemplo Experimental 2**

Los comprimidos compresibles secos obtenidos en el Ejemplo de referencia 1 y el Ejemplo comparativo 1 se almacenaron en un frasco de vidrio cerrado con un desecante a 40°C durante un mes. Se midió el aumento de productos de descomposición mediante el siguiente método.

El compuesto A se disolvió en un extracto hasta aproximadamente 1 µg/mL, y la solución se filtró mediante el uso de un filtro no acuoso (0,45 µm) y se cuantificó por cromatografía líquida de columna de alto rendimiento (HPLC) en las siguientes condiciones.

Condiciones de HPLC

detector: fotómetro de absorción ultravioleta,
longitud de onda de medición: 240 nm
columna: YMC-Pack Pro C18, 5 µm, diámetro interno: 4,6 mm,
longitud: 150 mm
temperatura de columna: 25°C
fase móvil (A): solución mixta de 0,05 mol/L regulador de pH de
fosfato (pH 3,0)/acetonitrilo (9:1)
fase móvil (B): solución mixta de 0,05 mol/L regulador de pH de
fosfato (pH 3,0)/acetonitrilo (3:7)
flujo: 1 ml/min
programa de gradiente (lineal)

Tiempo (min)	Fase móvil (A)(%)	Fase móvil (B)(%)
0 (inyección)	100	0
10	70	30
90	0	100
91	100	0
110 (inyección)	100	0

Los resultados se muestran en el Cuadro 1. Tal como se muestra en el Cuadro 1, se demostró que la adición de un agente de control de pH suprime la descomposición de compuesto A.

Cuadro 1

	preparación	Aumento (%) de la cantidad de productos de descomposición
	comprimido del Ejemplo de formulación 10	1,31
5	comprimido del Ejemplo comparativo 1	3,83

Ejemplo Experimental 3

Los comprimidos compresibles secos obtenidos en el Ejemplo
10 de formulación 11 y el Ejemplo de formulación 12 se almacenaron en
un frasco de vidrio cerrado con un desecante a 60°C durante 2
semanas. Se midió el incremento de la cantidad de productos de
descomposición de la siguiente manera.

El compuesto A se disolvió en un extracto hasta
15 aproximadamente 1 µm/ml, se filtró a través de un filtro no acuoso
(0,45 µm) y se sometió a medición mediante cromatografía líquida en
columna de alto rendimiento (HPLC) en las siguientes condiciones.

Condiciones de HPLC

- 20 detector: fotómetro de absorción ultravioleta,
- longitud de onda de medición: 237 nm
- columna: YMC-Pack Pro C18, 5 µm, diámetro interno: 4,6 mm,
- longitud: 150 mm
- temperatura de columna: 25°C
- 25 fase móvil (A): solución de 0,05 mol/L regulador de pH de

110

fosfato (pH 3,0)

fase móvil (B): acetonitrilo

flujo: 1 ml/min

programa de gradiente (lineal)

5

Tiempo (min)	Fase móvil (A)(%)	Fase móvil (B) (%)
0 (inyección)	80	20
40	60	40
70	30	70
80	30	70
81	80	20
90 (inyección)	80	20

10

Los resultados se muestran en el Cuadro 2. Tal como se muestra en el Cuadro 2, se demostró que la granulación de cada compuesto suprime la descomposición del compuesto A.

15

Cuadro 2

Preparación	Aumento (%) de la cantidad de productos de descomposición
comprimido del Ejemplo de formulación 11	5,45
comprimido del Ejemplo de formulación 12	2,78

20

25

Ejemplo Experimental 4

La propiedad de disolución del fármaco de los comprimidos compresibles secos (forma libre del compuesto A) obtenidos en el Ejemplo de formulación 14 y el Ejemplo comparativo 2 se evaluó de acuerdo con un método similar al del Ejemplo Experimental 1. Los resultados se muestran en la Fig. 2, en donde —●— muestra los resultados (propiedad de disolución (%)) de la forma libre del compuesto A contenido en el comprimido compresible seco del ejemplo de formulación 14) de los comprimidos compresibles secos del Ejemplo de formulación 14 y —○— muestra los resultados (propiedad de disolución (%)) de la forma libre del compuesto A contenido en el comprimido compresible seco del ejemplo comparativo 2) de los comprimidos compresibles secos del Ejemplo comparativo 2.

Tal como se muestra en la Fig. 2, se demostró que la adición de un agente de control de pH mejora la propiedad de disolución.

Ejemplo Experimental 5

Los comprimidos compresibles secos obtenidos en el Ejemplo de formulación 14 y el Ejemplo comparativo 2 se almacenaron en un frasco de vidrio cerrado con un desecante a 60°C durante 2 semanas. Se midió el incremento de la cantidad de productos de descomposición de la siguiente manera.

El compuesto A se disolvió en un extracto hasta aproximadamente 1,6 µm/ml, se filtró a través de un filtro no acuoso (0,45 µm) y se sometió a medición mediante cromatografía líquida en

columna de alto rendimiento (HPLC) en las siguientes condiciones.

Condiciones de HPLC

- detector: fotómetro de absorción ultravioleta,
- 5 longitud de onda de medición: 240 nm
- columna: YMC-Pack Pro C18, 5 µm, diámetro interno: 4,6 mm,
- longitud: 250 mm
- temperatura de columna: 25°C
- fase móvil (A): solución mixta de 0,05 mol/l regulador de pH de
- 10 fosfato/acetonitrilo (pH 3,0) (4:1)
- fase móvil (B): solución mixta de 0,05 mol/L regulador de pH de
- fosfato/acetonitrilo (pH 3,0) (3:7)
- flujo: 1 ml/min
- programa de gradiente (lineal)

15

tiempo (min)	Fase móvil (A)(%)	Fase móvil (B) (%)
0 (inyección)	85	15
20	85	15
90	0	100
91	85	15
20 100 (inyección)	85	15

Los resultados se muestran en el Cuadro 3. Tal como se muestra en el Cuadro 3, se demostró que la adición de un agente de control de pH suprime la descomposición del compuesto A.

Cuadro 3

preparación	Aumento (%) de la cantidad de productos de descomposición
comprimido del Ejemplo de formulación 14	2,15
comprimido del Ejemplo comparativo 2	2,55

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

10 La presente invención es ventajosa en cuanto a que se puede
proveer una preparación sólida superior en las propiedades de
disolución, estabilidad y similares de compuesto (I). Además, la
presente invención provee ventajosamente una preparación sólida
que contiene una combinación de compuesto (I) y un antagonista de
15 calcio, la cual es superior en la estabilidad de compuesto (I) y un
antagonista de calcio.

 Si bien algunas de las modalidades de la presente invención se
han descrito en detalle con anterioridad, los expertos en la técnica
pueden incorporar diversas modificaciones y cambios a las
20 modalidades particulares mostradas sin apartarse sustancialmente de
las nuevas enseñanzas y ventajas de la presente invención. Dichas
modificaciones y cambios están abarcados en el espíritu y el alcance
de la presente invención tal como lo establecen las reivindicaciones
adjuntas.

25 La presente solicitud está basada en la solicitud provisoria de

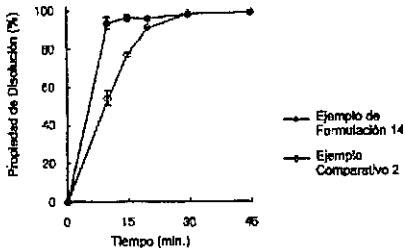


FIG. 2

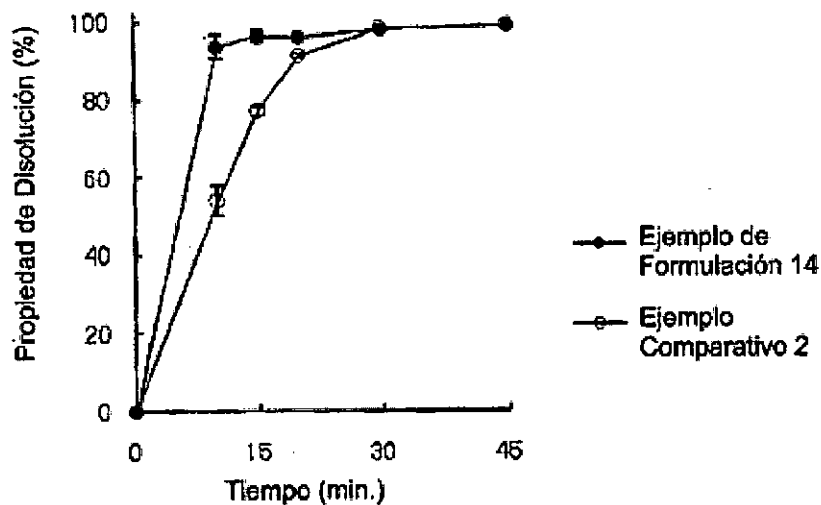


FIG. 2

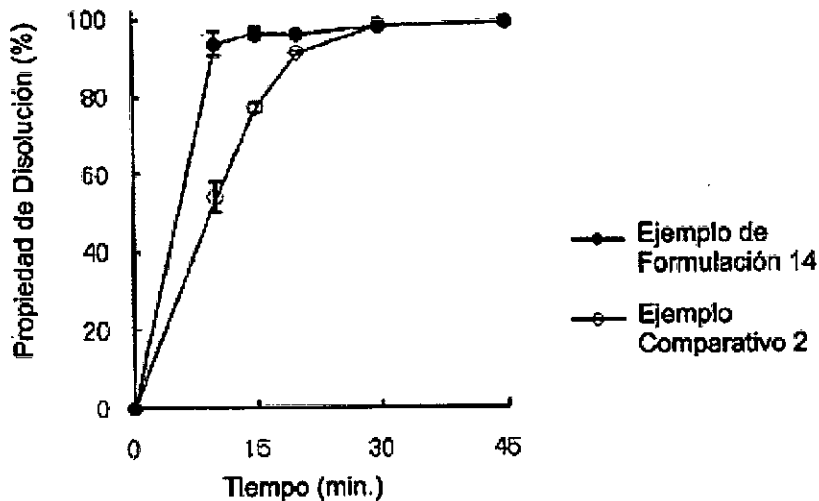
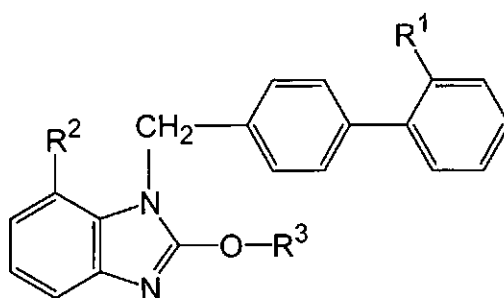


FIG. 2

REIVINDICACIONES

1. Una preparación sólida que comprende un compuesto representado por la fórmula (I)



(I)

10

en donde R^1 es un grupo heterocíclico que comprende nitrógeno monocíclico que tiene un átomo de hidrógeno que puede ser desprotonado, R^2 es un grupo carboxilo esterificado, y R^3 es un alquilo inferior opcionalmente sustituido, o una de sus sales correspondientes, un agente de control de pH y un antagonista de calcio.

2. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) o una de sus sales correspondientes es sal de potasio de 2-etoxi-1- $\{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil\}-1H$ -bencimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.

3. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el antagonista de calcio es besilato de amlodipina o una de sus sales de adición de ácido.

4. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el antagonista de calcio es besilato de amlodipina

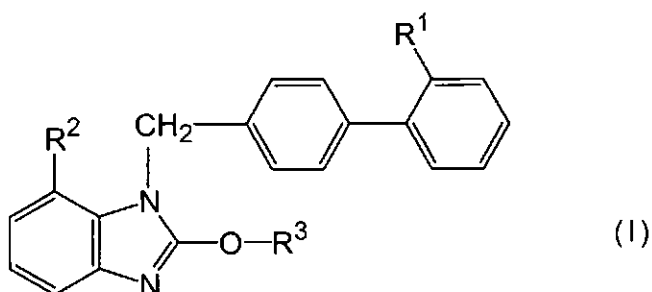
5. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo es sal de potasio de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo y el antagonista de calcio es besilato de amlodipina.

6. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente de control de pH tiene pH 2 a 5.

7. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente de control de pH es una sustancia ácida seleccionada de ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido fosfórico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido acético y aminoácidos ácidos, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos.

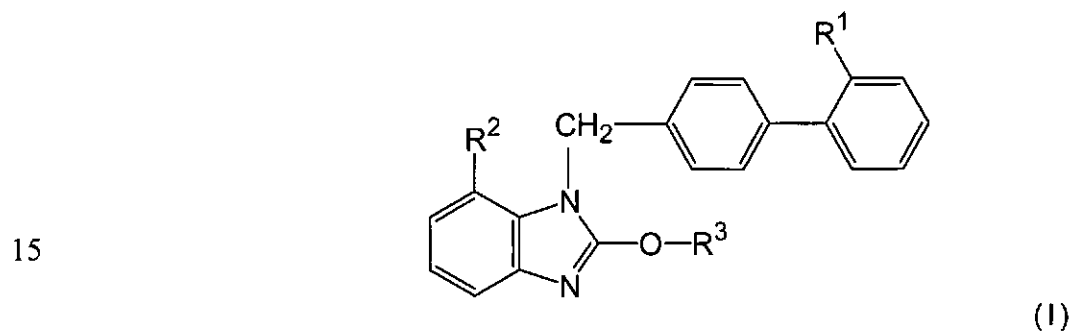
8. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente de control de pH es fumarato monosódico o una combinación de ácido fumárico y un donante de ion sodio.

9. Una preparación sólida que comprende una primera parte que comprende un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde R^1 es un grupo heterocíclico que comprende nitrógeno monocíclico que tiene un átomo de hidrógeno que puede ser desprotonado, R^2 es un grupo carboxilo esterificado, y R^3 es un alquilo inferior opcionalmente sustituido, o una de sus sales correspondientes y un agente de control de pH, y una segunda parte que comprende un antagonista de calcio, el cual se obtiene por granulación separada de la primera parte y la segunda parte.

10. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, la cual es un comprimido multicapa que tiene una primera capa compuesta por una primera parte que comprende el compuesto representado por la fórmula (I):



en donde R^1 es un grupo heterocíclico que comprende nitrógeno monocíclico que tiene un átomo de hidrógeno que puede ser desprotonado, R^2 es un grupo carboxilo esterificado, y R^3 es un alquilo inferior opcionalmente sustituido, o una de sus sales correspondientes y el agente de control de pH, y una segunda capa compuesta por una segunda parte que comprende el antagonista de calcio.

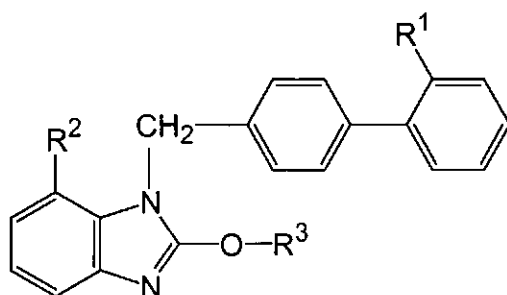
11. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente de control de pH está contenido en una

25

proporción de 0,01 – 20 % en peso de la preparación.

12. Un método para estabilizar un compuesto representado por la fórmula (I):

5

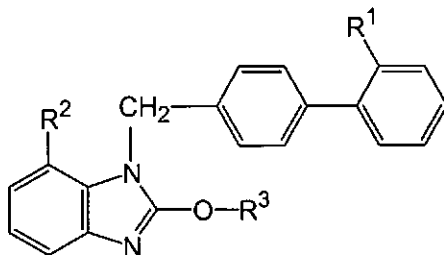


(I)

en donde R¹ es un grupo heterocíclico que comprende nitrógeno
10 monocíclico que tiene un átomo de hidrógeno que puede ser
desprotonado, R² es un grupo carboxilo esterificado, y R³ es un
alquilo inferior opcionalmente sustituido, o una de sus sales
correspondientes y un antagonista de calcio en una preparación
sólida, el cual comprende agregar un agente de control de pH a la
15 preparación sólida, que comprende el compuesto representado por la
fórmula (I) o una de sus sales correspondientes, y un antagonista de
calcio.

13. Un método para mejorar la disolución de un compuesto
representado por la fórmula (I) o una de sus sales correspondientes
20 a partir de una preparación sólida, el cual comprende agregar un
agente de control de pH a la preparación sólida, que comprende el
compuesto representado por la fórmula (I):

25



(I)

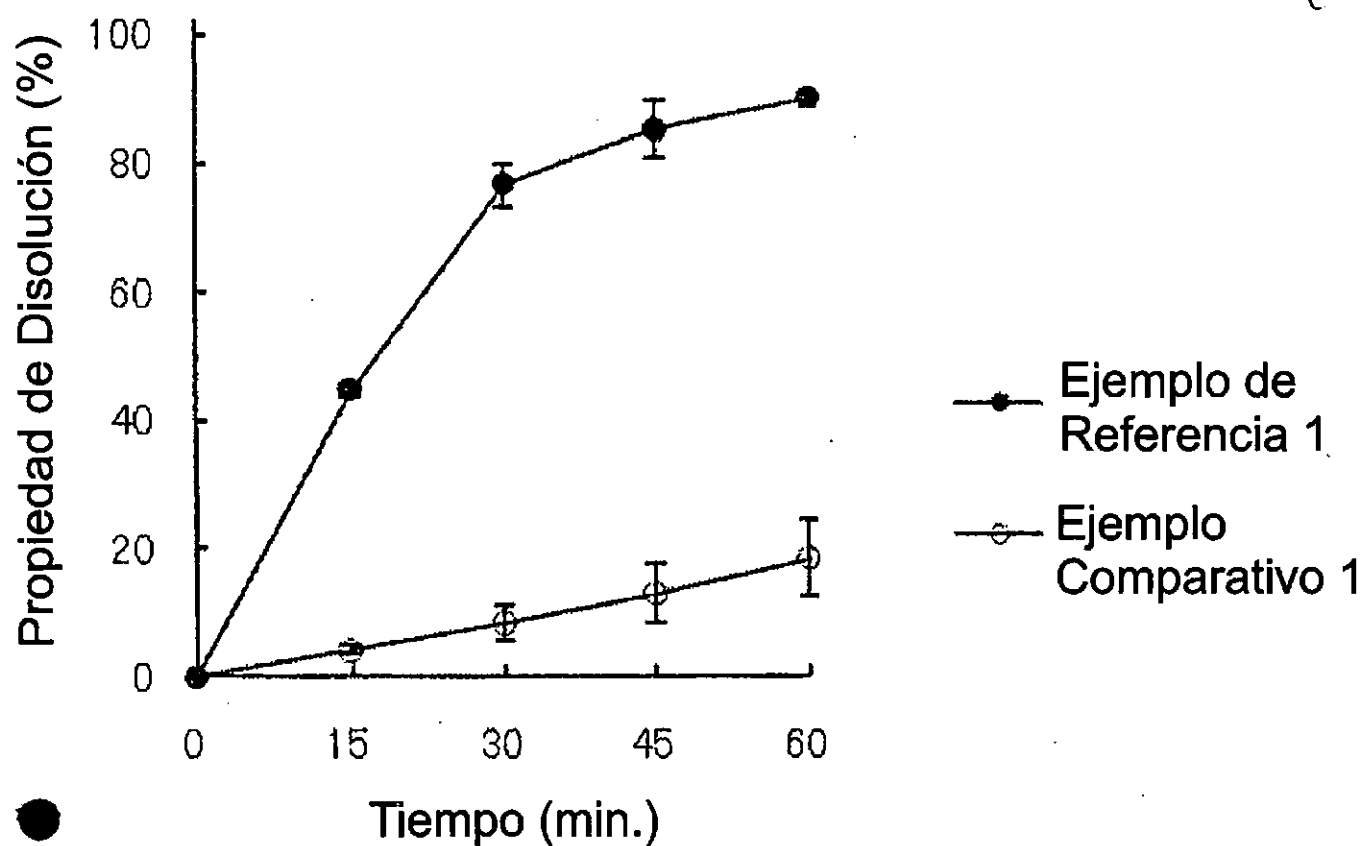


FIG. 1

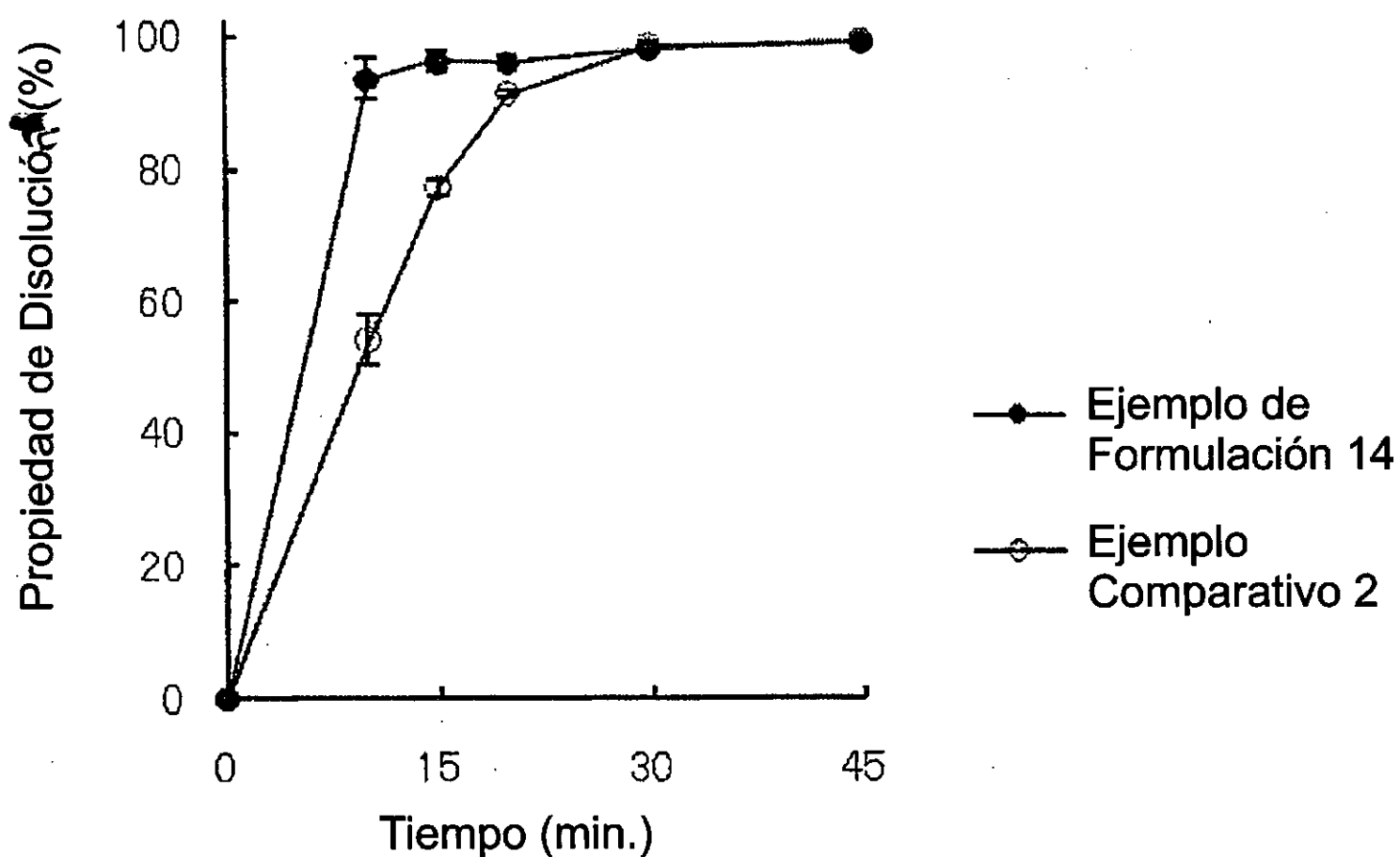


FIG. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/066690

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER See extra sheet.		
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) See extra sheet.		
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	WO 2007/001066 A1 (SANKYO CO., LTD.), 04 January 2007 (04.01.2007),	1, 3, 4, 6, 7, 8, 11-13
Y	claims 1, 3, 6, 10, 11, 18, 20, 21 & JP 2008-543728 A & US 2008/0279942 A1 & EP 1898951 A	2, 5, 9, 10
X	WO 2007/003330 A2 (BAYER HEALTHCARE AG.), 11 January 2007 (11.01.2007),	1, 3, 4, 6, 7, 8, 11-13
Y	claims 1, 2; page 4, lines 18 to 25; page 7, lines 21 to 25; page 12 & EP 1904180 A & JP 2009-500361 A	2, 5, 9, 10
Y	WO 2007/097451 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 30 August 2007 (30.08.2007), paragraph [0002] & US 2009/0012132 A1 & EP 1990052 A1	2, 5
☒ 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 14 October, 2009 (14.10.09)		Date of mailing of the international search report 27 October, 2009 (27.10.09)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

147

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/066690

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/001067 A2 (SANKYO CO., LTD.), 04 January 2007 (04.01.2007), claims 11, 12; page 14, the 4th paragraph & JP 2008-543729 A	9, 10

148

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/066690

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61K31/4184(2006.01)i, A61K31/4422(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i,
A61K47/22(2006.01)i, A61P1/00(2006.01)i, A61P1/02(2006.01)i,
A61P1/04(2006.01)i, A61P1/14(2006.01)i, A61P3/00(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/12(2006.01)i,
A61P5/50(2006.01)i, A61P7/00(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i,
A61P7/10(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/06(2006.01)i,
A61P9/08(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i,
A61P9/14(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i,
A61P13/00(2006.01)i, A61P13/02(2006.01)i, A61P13/08(2006.01)i,
A61P13/10(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i,
A61P15/12(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/02(2006.01)i,
A61P17/06(2006.01)i, A61P19/00(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i,
A61P19/06(2006.01)i, A61P19/08(2006.01)i, A61P19/10(2006.01)i,
A61P21/00(2006.01)i, A61P21/04(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i,
A61P25/02(2006.01)i, A61P25/06(2006.01)i, A61P25/08(2006.01)i,
A61P25/16(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i,
A61P25/28(2006.01)i, A61P25/32(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i,
A61P27/06(2006.01)i, A61P27/16(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
A61P31/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i,
A61P39/00(2006.01)i, A61P39/06(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61K9/00-9/72, 31/33-31/80, 47/00-47/48, 61P1/00-43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

149

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/066690

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The inventions of claims 1, 3, 4, 6, 7 and 11-13 cannot be considered novel since they are disclosed in documents 1 and 2 listed below. Consequently, the inventions of claims 1, 3, 4, 6, 7 and 11-13 do not have a special technical feature.

Document 1: WO 2007/001066 A1 (SANKYO CO., LTD.), 4 January 2007 (04.01.2007), claims 1, 3, 6, 10, 11, 18, 20 and 21; JP 2008-543728 A; US 2008/0279942 A1; EP 1898951 A

Document 2: WO 2007/003330 A2 (BAYER HEALTHCARE AG.), 11 January 2007 (11.01.2007), claims 1 and 2, page 4, lines 18-25, page 7, lines 21-25, page 12; EP 1904180 A; JP 2009-500361 A

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

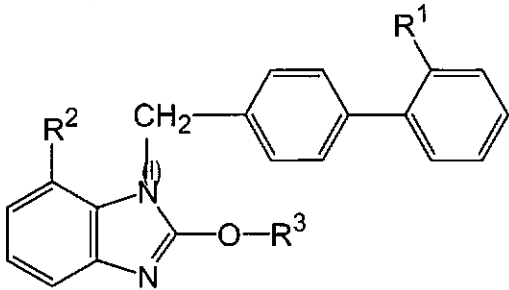
Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 61/100,108 25/09/2008	(51) Int Cl: A61K 031/4184 (71) Solicitante(s) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (72) Inventor(es) KASUHIRO HIRATA Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 25/04/2011 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 25/09/2009 No. de solicitud PCT/JP2009/066690	(87) Publicación internacional Fecha: 01/04/2010 N° publicación: WO 2010/035806 A1
(54) Título: COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA	

Reivindicación(es):

1. Una preparación sólida que comprende un compuesto representado por la fórmula (I)



en donde R¹ es un grupo heterocíclico que comprende nitrógeno monocíclico que tiene un átomo de hidrógeno que puede ser desprotonado, R² es un grupo carboxilo esterificado, y R³ es un alquilo inferior opcionalmente sustituido, o una de sus sales correspondientes, un agente de control de pH y un antagonista de calcio.

2. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) o una de sus sales correspondientes es sal de potasio de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.

3. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el antagonista de calcio es besilato de amlodipina o una de sus sales de adición de ácido.

4. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el antagonista de calcio es besilato de amlodipina

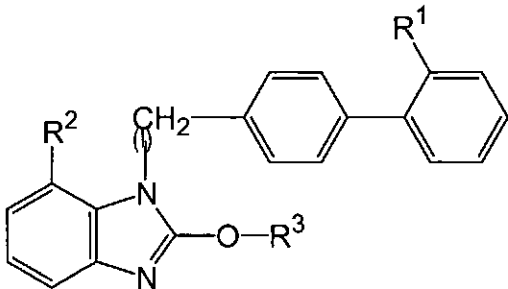
5. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo es sal de potasio de 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo y el antagonista de calcio es besilato de amlodipina.

6. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente de control de pH tiene pH 2 a 5.

7. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente de control de pH es una sustancia ácida seleccionada de ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido fosfórico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido acético y aminoácidos ácidos, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos.

8. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente de control de pH es fumarato monosódico o una combinación de ácido fumárico y un donante de ion sodio.

9. Una preparación sólida que comprende una primera parte que comprende un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde R¹ es un grupo heterocíclico que comprende nitrógeno monocíclico que tiene un átomo de hidrógeno que puede ser desprotonado, R² es un grupo carboxilo esterificado, y R³ es un alquilo inferior opcionalmente sustituido, o una de sus sales correspondientes y un agente de control de pH, y una segunda parte que comprende un antagonista de calcio, el cual se obtiene por granulación separada de la primera parte y la segunda parte.

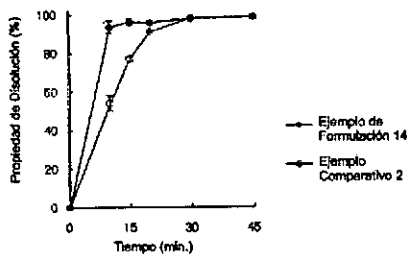


FIG. 2

152

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0033703

Bogotá D.C., Abril 12 de 2011 - 07:12:50

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	419837246	11/04/2011	54.534.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-050084-00000-0000

Fecha: 2011-04-25 11:21:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 156

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-050084-00000-0000

Fecha: 2011-04-25 11:21:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 156

COLO: 14656-841-074-1

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

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

Abril 12 de 2011 - 07:12:59

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0035358

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 17:09:28

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	430542114	15/04/2011	24.470.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-050084-00000-0000

Fecha: 2011-04-25 11:21:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 156



No. 11-050084-00000-0000

Fecha: 2011-04-25 11:21:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 155

COLO: 14656-841-074-1

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

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

Abril 15 de 2011 - 17:09:34

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

154



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0035359

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 17:09:28

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	430542114	15/04/2011	24.470.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-050084-00000-0000
 Fecha: 2011-04-25 11:21:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 156

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-050084-00000-0000
 Fecha: 2011-04-25 11:21:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 155

COLO:14656-841-074-1

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

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

Abril 15 de 2011 - 17:09:34

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

155



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0035360

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 17:09:28

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	430542114	15/04/2011	24.470.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-050084- -00000-0000

Fecha: 2011-04-25 11:21:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 156



No. 11-050084- -00000-0000

Fecha: 2011-04-25 11:21:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 155

COLO:14656-841-074-1

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

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

Abril 15 de 2011 - 17:09:34



No. 11-050084-00000-0000

Fecha: 2011-04-25 11:21:38
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 155

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO

☐

Indicación que se solicita una patent

☐

Datos de identificación del solicitante

☐

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

☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-050084-00000-0000

Fecha: 2011-04-25 11:21:38
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 156

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 PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	11 050084
	Solicitud internacional	PCT/JP2009/66690
	Fecha inicio fase nacional	25/04/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

08266

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. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a los dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

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 Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

20 MAYO 2011

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