

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** _____ PREPARACION DE SOLIDO

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.,** _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-164599- -00000-0000

Fecha: 2011-11-30 11:21:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 157

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón.

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-Ku, Osaka-shi, Osaka, 541-0045 Japón

Domicilio: Osaka, Japón

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

C.E. ☐

Número

NIT ☐

Otro ☐

Cual

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. ☒

C.E. ☐

Número 35.456.344

NIT ☐

Otro ☐

Cual

T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Wataru HOSHINA

c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,

17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 5328686 Japón

2. Makoto FUKUTA

c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,

17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 5328686 Japón

3. Shigeyuki MARUNAKA

c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,

17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 5328686 Japón

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2010/057923

Publicación Internacional No. WO 2010/126168 A3

Fecha: 28 de abril de 2010

Fecha: 04 de noviembre de 2010

6

Título (54)

PREPARACIÓN DE SÓLIDO

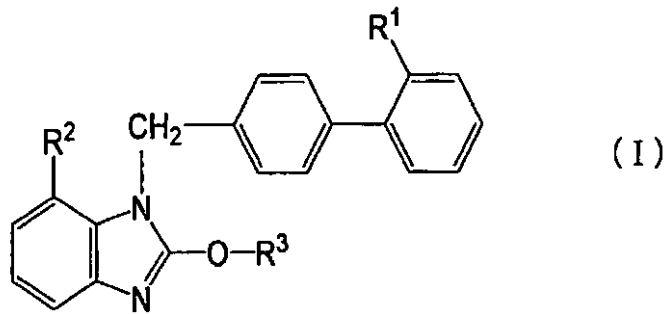
7

Clasificación Internacional (51) A61K 009/000

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	JP JP	30 de abril de 2009 24 de marzo de 2010	2009-111381 2010-068625
9	Comprobante de pago No.: <u>11-112902</u>		Fecha: <u>21 de noviembre de 2011</u>
	Comprobante de pago No.: <u>11-112930</u>		Fecha: <u>21 de noviembre de 2011</u>
	Comprobante de pago No.: <u>11-112926</u>		Fecha: <u>21 de noviembre de 2011</u>
10	Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo. ☒ Comprobante de pago por 2 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$54.000.oo. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. ☒ Poder, si fuere el caso de TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED. ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. ☐ Declaraciones. ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/126168 A3. ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso. ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas. ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico. ☒ Arte final 12x12 ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS		

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

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

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/126168 A3

Descripción:

Páginas 121 en español

Reivindicaciones: Número (s) 12

Figuras: Número

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

3. ☒ Forma **PCT/IB/373**. Informe Preliminar Internacional sobre Patentabilidad, Capítulo I del PCT.

4. ☒ Extracto de publicación.

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

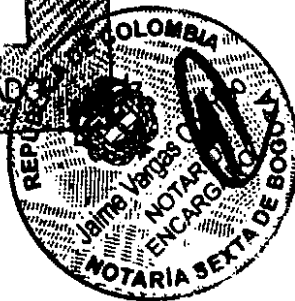
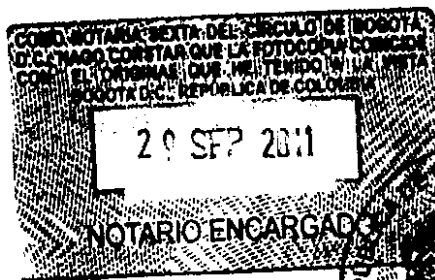
14656
08085

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 in their turn, or both of them, or by the third, second or first, as the case may be.

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

37

2



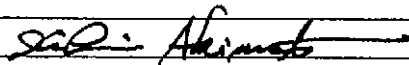
promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
agentes oficiosos:

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

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

en/in Osaka, Japan

por/by



Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.

Signature

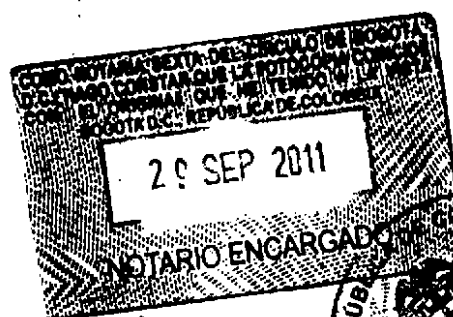
Executive Director

Member of the Board, General Manager,

Intellectual Property Dept.

Authorized Signing Officer





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.

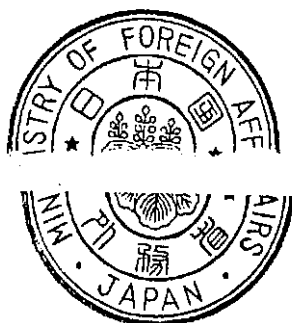
Dated this 14th day of December, 2004

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

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







大阪法務局所属 公証人役場

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by Kiyoomi FUJITA

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

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

Certified

5. at Osaka

6. DEC. 17. 2004

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 04149

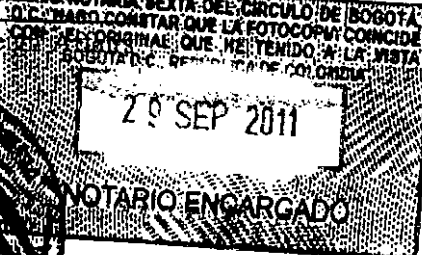
9. Seal/stamp:

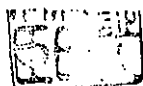


10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs





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

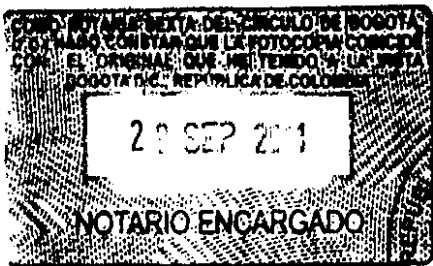
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号

公証人 藤田清臣

大阪法務局所属

公証人







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

Handwritten signature

Yoshinobu Kono
Authorized Signatory



A 00009145

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -4 A 2:33

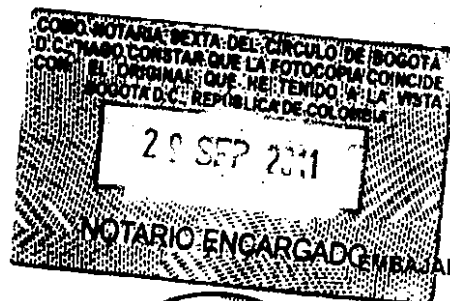
WOS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

OFICINA DE RELACIONES
EXTERIORES

Mari

085749

Orozco
NOTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

(la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para presentar 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.

[Signature]
Firma de Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US\$23.00

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario



総第 3603 号



証 明

大阪法務局所属公証人

藤田清臣

平成 16 年 12 月 14 日付

平成 16 年 登簿 第 334 号

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

平成 16 年 12 月 17 日

平成 年 月 日

大阪法務局長 梅津和宏



CERTIFICATE

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

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



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

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

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

Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.

Director Ejecutivo

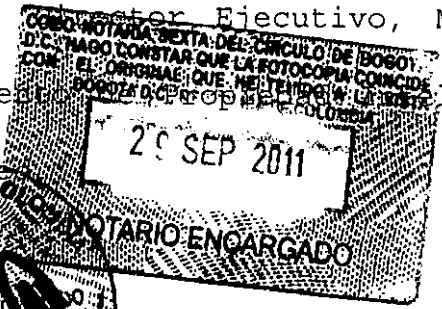
Miembro de la Junta, Gerente General,

Departamento de Propiedad Intelectual

Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO 334 / 2004

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

Expedido hoy 14 de  14 de  2004

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

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

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

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

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por

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

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



La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

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

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

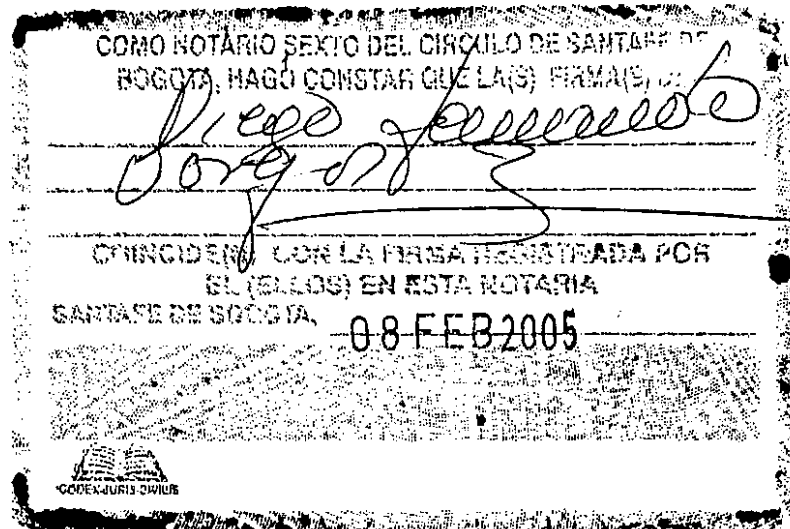
Legalización de la firma anterior con el No. 085749 expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

Es traducción fiel y completa de la copia en esta oficina para su confrontación

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO



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



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB - 8 P 2:40

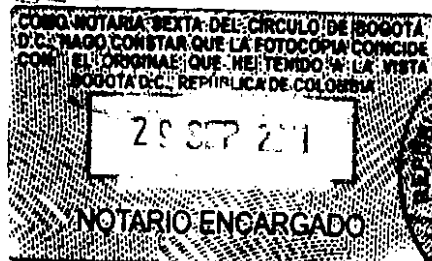
Diego
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

3133395

Diego Jaramillo
UNA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE SE EMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS



Certificado

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

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - 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: 6944-6411 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 9 de junio de 2004.)

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

Número de Membresía: KT-01-00080



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

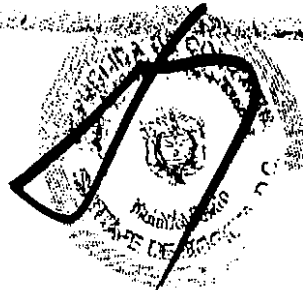
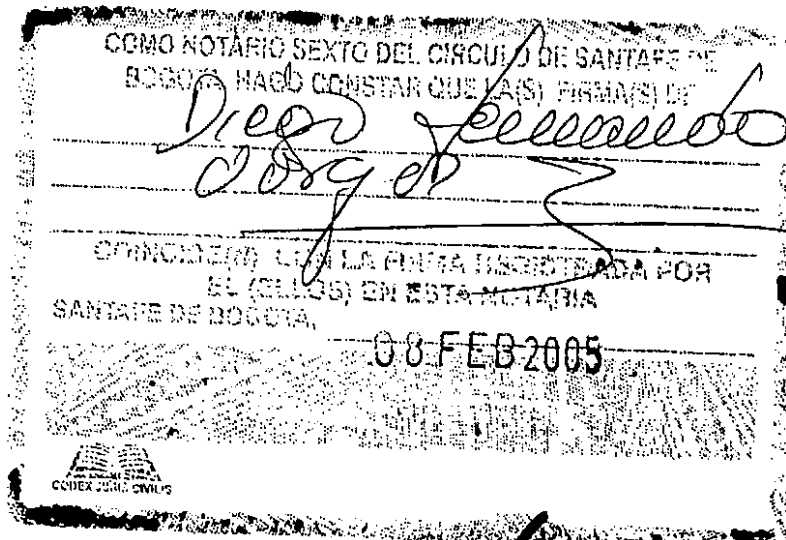
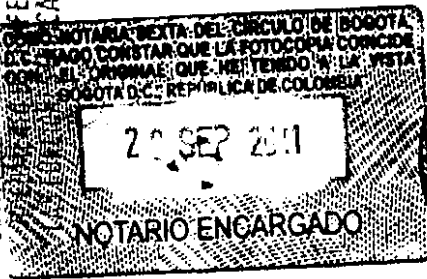
08 FEB - 8 P 2:39

ucs
Jefe de LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313391

Diego Vargas
SUBDIRECCIÓN DE EL
CÓDIGO DE PROCESO PENAL
BOGOTÁ D.C.



7

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 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

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

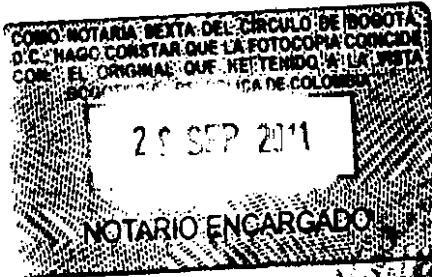
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **05 NOV 2009**
 Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Comparendo(eron) *Guillermo Barrios*
Williamson Luz Clarancia
Sánchez de Páez
 Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
438019 EP 31020
85456304 EP 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.

Guillermo Barrios
Luz Clarancia Sánchez de Páez



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
4 November 2010 (04.11.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/126168 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/4422 (2006.01)
A61K 31/21 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/JP2010/057923

(22) International Filing Date:

28 April 2010 (28.04.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

2009-111381 30 April 2009 (30.04.2009) JP
2010-068625 24 March 2010 (24.03.2010) JP

(71) Applicant (for all designated States except US): **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** [JP/JP]; 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **HOSHINA, Wataru** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). **FUKUTA, Makoto** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). **MARUNAKA, Shigeyuki** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP).

(74) Agent: **TAKASHIMA, Hajime**; Meiji Yasuda Seimei Osaka Midotsuji Bldg., 1-1, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410044 (JP).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): 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, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

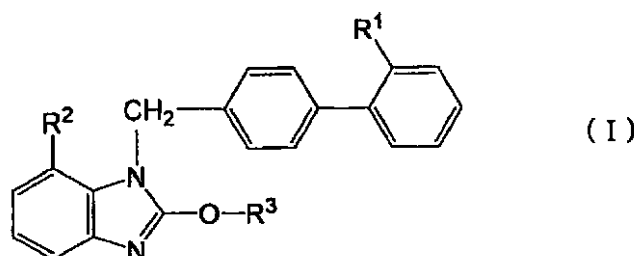
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, 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).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(88) Date of publication of the international search report:
3 March 2011

(54) Title: SOLID PREPARATION



(57) Abstract: Provided is a solid preparation comprising (i) a compound represented by the formula (I); wherein each symbol is as defined in the specification, or a salt thereof, (ii) a sugar alcohol, and (iii) a calcium antagonist, which is superior in the dissolution property and stability.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
4 November 2010 (04.11.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/126168 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 9/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/JP2010/057923

(22) International Filing Date:

28 April 2010 (28.04.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

2009-111381 30 April 2009 (30.04.2009) JP
2010-068625 24 March 2010 (24.03.2010) JP

(71) Applicant (for all designated States except US): **TAKE-DA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** [JP/JP]; 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **HOSHINA, Wataru** [JP/JP]; c/o **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). **FUKUTA, Makoto** [JP/JP]; c/o **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). **MARUNAKA, Shigeyuki** [JP/JP]; c/o **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP).

(74) Agent: **TAKASHIMA, Hajime**; Meiji Yasuda Seimei Osaka Midouji Bldg., 1-1, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410044 (JP).

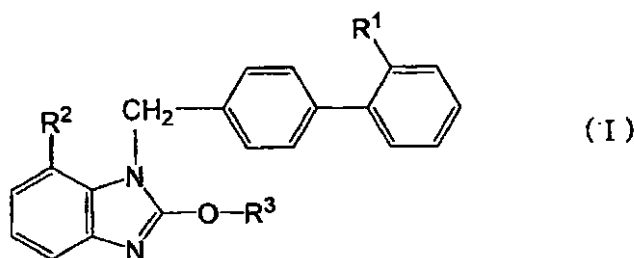
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (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).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: **SOLID PREPARATION**



(57) Abstract: Provided is a solid preparation comprising (i) a compound represented by the formula (I): wherein each symbol is as defined in the specification, or a salt thereof, (ii) a sugar alcohol, and (iii) a calcium antagonist, which is superior in the dissolution property and stability.

PREPARACIÓN DE SÓLIDO

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

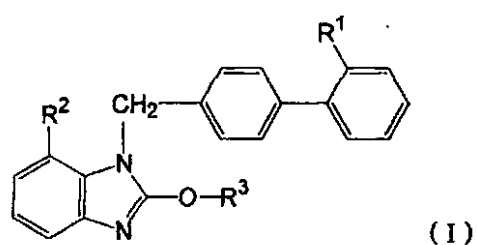
La presente invención se refiere a una preparación sólida que presenta propiedad de disolución mejorada de un medicamento a partir de la misma.

Antecedentes de la Invención

La hipertensión es una de las enfermedades frecuentemente encontradas en adultos. De acuerdo con la investigación básica de enfermedades circulatorias del año 2000, por parte del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar, el número de pacientes hipertensos en Japón (aquellos con tensión sanguínea sistólica de no menos de 140 mm Hg o tensión sanguínea diastólica de no menos de 90 mm Hg, o receptores de depresores) alcanza la cifra de más o menos 31 a 38 millones. La hipertensión es un importante factor de riesgo para cualquier enfermedad circulatoria, incluyendo enfermedades cerebrovasculares e infarto en el miocardio. Así, es importante un control apropiado de la tensión sanguínea tanto para prognosis mejorada de los pacientes y alivio de las cargas personales y sociales.

Como medicamentos terapéuticos para la hipertensión, se ha desarrollado varias clases de medicamentos como diuréticos hipotensivos, bloqueadores a, bloquea-

dores β , inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (ACE), antagonistas de calcio, antagonistas del receptor de angiotensina II, etc., y muchos de los pacientes diagnosticados con hipertensión se encuentran bajo tratamiento con estos depresores. Por ejemplo, un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):



en la cual R^1 es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico y tiene un átomo de hidrógeno desprotonatable; R^2 es un grupo carboxilo opcionalmente esterificado y R^3 es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, o una sal de dicho compuesto, es conocido como un antagonista del receptor angiotensina II que presenta un efecto hipotensivo superior y una acción protectora de los órganos. JP-B-2514282 describe 1-(ciclohexiloxycarbono oxi)etil 2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil] benzimidazola-7-carboxilato (candesartan cilexetil), como ejemplos del medicamento representativo.

De acuerdo con el estudio J-HOME (el estudio de Evaluación de Medición de la Tensión Sanguínea The Ja-

pan Home vs. Office), más o menos 40% de los pacientes de hipertensión bajo tratamiento con el medicamento, han logrado una tensión sanguínea deseada (tensión sanguínea casual de pacientes ambulatorias de menos de 140/90 mm HG), lo cual significa que algunos pacientes no pueden controlar en forma suficiente la tensión sanguínea inclusive bajo tratamiento con los medicamentos existentes. Para alcanzar la tensión sanguínea deseada, se requiere un tratamiento hipotensivo más poderoso.

Como una terapia con medicamento que ejerce fuertes efectos hipotensivos, se puede mencionar una terapia combinada utilizando varios medicamentos. Por ejemplo, WO01/15674 describe el uso combinado de un inhibidor de renina-angiotensina y otro depresor, medicamento para disminuir el colesterol, diurético, etc. WO02/43807 describe el uso combinado de un antagonista del receptor de angiotensina II y otro depresor o estatina. Sin embargo, el uso combinado de varios medicamentos para diferentes tiempos de ingestión puede afectar perjudicialmente la aceptación de los mismos por parte del paciente, donde se teme una falla del control de la tensión sanguínea debido a olvido. Para controlar en forma más apropiada la tensión sanguínea,

en la práctica clínica se desea altamente una preparación combinada que contiene varios depresores, ya que es un medicamento ideal que presenta un fuerte efecto hipotensivo y mantiene la aceptación del mismo por parte del paciente.

Como tal preparación combinada se ha sugerido una combinación que contiene un antagonista del receptor de angiotensina II y un antagonista de calcio. WO92/10097 describe una preparación combinada que contiene un antagonista del receptor de angiotensina II y otro medicamento tal como un diurético, antagonista de calcio, etc. JP-A-2006-290899 describe una preparación combinada que contiene un antagonista del receptor de angiotensina II del tipo imidazola carboxilato, tal como olmesartan medoxomil, etc., y un antagonista de calcio. La Patente Norteamericana No. 6204281 describe una preparación combinada que contiene valsartan que es un antagonista del receptor de angiotensina II y un compuesto 1,4-dihidropiridina tal como amlodipina, etc., que es un antagonista de calcio, etc. JP-B-2930252 describe una preparación combinada que contiene ácido 2-butil-4-cloro-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil] imidazola-5-carboxílico o una sal del mismo aceptable en el campo farmacéutico, cada uno de los

cuales es un antagonista del receptor angiotensina II, y diltiazem que es un antagonista de calcio. Además, JP-B-3057471 describe una preparación combinada que contiene un derivado benzimidazola, el cual es un antagonista del receptor angiotensina, y un diurético o antagonista de calcio.

Se espera que una preparación que contiene un derivado benzimidazola, el cual es un antagonista del receptor de angiotensina II, y un antagonista de calcio, presente simultáneamente -en la práctica clínica- la eficacia del derivado benzimidazola que es un antagonista del receptor de angiotensina II con un efecto protector de los órganos, y la eficacia del antagonista de calcio con un fuerte efecto hipotensivo. Además, su utilidad clínica es sumamente alta ya que la acción puede ser mejorada y los efectos secundarios pueden ser reducidos dependiendo de la forma de combinación.

Sin embargo, para garantizar la efectividad y seguridad de un producto farmacéutico, no solamente son importantes la efectividad y seguridad del ingrediente activo propiamente dicho, sino también son sumamente importantes las propiedades de la preparación farmacéutica, tal como la propiedad de disolución del medicamento en el cuerpo, etc. Por ejemplo, cuando es dema-

siado tardía la disolución del medicamento a partir de la preparación farmacéutica, la concentración del mismo en la sangre no llega a un nivel efectivo y no puede aparecer en forma suficiente la eficacia esperada. Por otra parte, cuando es demasiado rápida la disolución del medicamento a partir de la preparación farmacéutica, aumenta rápidamente la concentración del medicamento en la sangre, lo cual puede causar un alto riesgo de efectos secundarios.

En otras palabras, se requiere productos farmacéuticos para garantizar cierto nivel de disolución del medicamento, además de la efectividad y seguridad. Se requiere preparaciones combinadas para satisfacer la compatibilidad con los varios aditivos y diferentes condiciones requeridas por cada ingrediente activo. Así, frecuentemente es difícil el desarrollo de una preparación que satisfaga todas estas condiciones, en comparación con una preparación que contiene un solo ingrediente activo. En particular, ya que un derivado benzimidazola, que es un antagonista del receptor de angiotensina II, es un compuesto deficientemente soluble, la propiedad de disolución de la preparación puede disminuir debido a las propiedades de los aditivos y del ingrediente activo a ser combinados. La liberación

demorada de un medicamento a partir de la preparación combinada administrada conduce a disminución en la capacidad de absorción y biodisponibilidad del mismo, o sea, eficacia disminuida del ingrediente activo y valor disminuido de la preparación combinada. Por lo tanto, para que una preparación farmacéutica sea práctica, la composición de la misma tiene que ser ajustada a fin de mejorar el régimen de disolución del ingrediente activo en el tracto gastrointestinal.

RESUMEN DE LA INVENCION

Problemas a Ser Solucionados por la Invención

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es del proporcionar una preparación sólida que contiene de manera estable un derivado benzimidazola que tiene una acción antagónica del receptor de angiotensina II y un antagonista de calcio, lo cual se controla para mejorar la propiedad de disolución de estos medicamentos a partir de la preparación en el tracto gastrointestinal.

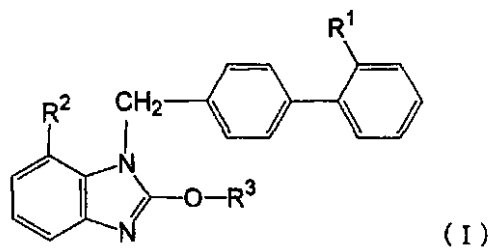
Medios Para Solucionar los Problemas.

Los presentes inventores han realizado estudios intensivos en un intento para solucionar los problemas antes mencionados y encontraron una preparación sólida que comprende (i) un compuesto representado por la fór-

mula (I) o una sal del mismo; (ii) un alcohol de azúcar y (iii) un antagonista de calcio; y la preparación presenta una propiedad de disolución controlada en el tracto gastrointestinal humano. Específicamente, tomaron nota de los excipientes y encontraron que se puede mejorar la propiedad de disolución de un medicamento a partir de una preparación sólida, mediante el uso de un alcohol de azúcar altamente soluble en agua, lo cual dio como resultado el logro de la presente invención.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a:

[1] una preparación sólida que comprende (i) un compuesto representado por la fórmula (I):



en la cual R^1 es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico que lleva un átomo de hidrógeno desprotonatable, R^2 es un grupo carboxilo opcionalmente esterificado y R^3 es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, o una sal del mismo; (ii) un alcohol de azúcar y (iii) un antagonista de calcio;

[1A] la preparación sólida del punto [1] antes mencionado, en la cual R^2 es un grupo carboxilo opcional-

mente esterificado por un grupo alquilo inferior que tiene un número carbono de 1 a 4, el cual está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo halógeno, un grupo alcanoiloxi inferior que tiene un número carbono de 2 a 6, un grupo cicloalcanoiloxi inferior que tiene un número carbono de 4 a 7, un grupo carboniloxi que tiene un grupo alcoxi inferior que tiene un número carbono de 1 a 6, un grupo carboniloxi que tiene un grupo cicloalcoxi inferior que tiene un número carbono de 3 a 7 y un grupo alcoxi inferior que tiene un número carbono de 1 a 4;

[1B] la preparación sólida del punto [1] antes mencionado, en la cual R^2 es un grupo 1-(ciclohexil oxycarboniloxi)etoxi carbonilo o un grupo carboxilo;

[2] la preparación sólida de los puntos [1], [1A] o [1B] antes mencionados, en la cual el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo es 1-(ciclohexil oxycarboniloxi)etil 2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazola-7-carboxilato, 2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazola-7-carboxílico, ácido 2-etoxi-1-[[2'-(4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-

il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazola-7-carboxílico o una sal del mismo;

[3] la preparación sólida de los puntos [1], [2], [1A] o [1B] antes mencionados, en la cual el compuesto representado por la fórmula (1) o una sal del mismo es 1-(ciclohexil oxicarboniloxi)etil 2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazola-7-carboxilato o una sal del mismo;

[4] la preparación sólida de los puntos [1], [2], [1A] o [1B] antes mencionados, en la cual el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo es ácido 2-etoxi-1-[[2'-(4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazola-7-carboxílico o una sal del mismo;

[5] la preparación sólida de los puntos [1], [2], [3], [4], [1A] o [1B] antes mencionados, en la cual el alcohol de azúcar es manitol, sorbitol o eritritol;

[6] la preparación sólida de los puntos [1], [2], [3], [4], [5], [1A] o [1B] antes mencionados, en la cual el alcohol de azúcar es manitol;

[7] la preparación sólida de los puntos [1], [2], [3], [4], [5], [6], [1A] o [1B] antes mencionados, en la cual el antagonista de calcio es azelnidipina, amlodipina, aranidipina, efonidipina, cilnidipina, nicardi-

pina, nisoldipina, nitrendipina, nifedipina, nilvadipina, barnidipina, felodipina, benidipina, manidipina o una sal de la misma;

[8] la preparación sólida de los puntos [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [1A] o [1B] antes mencionados, en la cual el antagonista de calcio es amlodipina o una sal de la misma;

[9] la preparación sólida de los puntos [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [1A] o [1B] antes mencionados, la cual comprende además un polietileno glicol;

[10] la preparación sólida del punto [9] antes mencionados, en la cual el polietileno glicol tiene un peso molecular de 1.000 a 10.000;

[11] una preparación sólida que comprende (i) 1-(ciclohexil oxicarboniloxi)etil 2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazola-7-carboxilato o una sal del mismo; (ii) manitol y (iii) amlodipina o una sal del mismo;

[11A] la preparación sólida del punto [11] antes mencionado, comprendiendo además un polietileno glicol;

[11B] la preparación sólida del punto [11A] antes mencionado, en la cual el polietileno glicol tiene un peso molecular de 1.000 a 10.000 (preferiblemente 3.000 a 10.000);

[11C] la preparación sólida del punto [11B] antes mencionado, en la cual el contenido del polietileno glicol es 1 a 5% en peso;

[11D] la preparación sólida del punto [11B] antes mencionado, en la cual el contenido de polietileno glicol es 1 a 3% en peso;

[12] una preparación sólida que contiene (i) ácido 2-etoxi-1-[[2'-(4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il) bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazola-7-carboxílico o una sal del mismo, (ii) manitol y (iii) amlodipina o una sal de la misma;

[12A] la preparación sólida del punto [12] antes mencionado, comprendiendo además polietileno glicol;

[12B] la preparación sólida del punto [12A] antes mencionado, en la cual el polietileno glicol tiene un peso molecular de 1.000 a 10.000 (preferiblemente 3.000 a 10.000);

[12C] la preparación sólida del punto [12B] antes mencionado, en la cual el contenido de polietileno glicol es 1 a 5% en peso;

[12D] la preparación sólida del punto [12B] antes mencionado, en la cual el contenido de polietileno glicol es 1 a 3% en peso;

[13] la preparación sólida de los puntos [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [1A], [1B], [11A], [11B], [11C], [11D], [12A], [12B], [12C] o [12D], la cual es una tableta;

[14] la preparación sólida de los puntos [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [1A], [1B], [11A], [11B], [11C], [11D], [12A], [12B], [12C] o [12D], la cual es una tableta con una sola capa;

[15] la preparación sólida de los puntos [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [1A], [1B], [11A], [11B], [11C], [11D], [12A], [12B], [12C] o [12D], la cual es un medicamento profiláctico o terapéutico para hipertensión, falla cardíaca, nefropatía diabética o arterioesclerosis;

[16] la preparación sólida de los puntos [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [1A], [1B], [11A], [11B], [11C], [11D], [12A], [12B], [12C] o [12D], la cual es un medicamento profiláctico o terapéutico para hipertensión; etc.

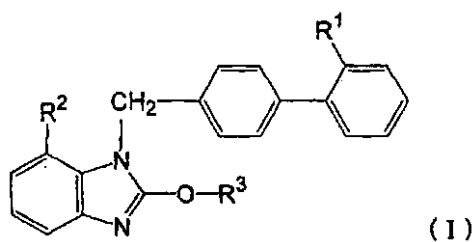
Efecto de la Invención

De acuerdo con la presente invención, se puede obtener una preparación sólida en la cual se controla adecuadamente la disolución de un compuesto representado por la fórmula (I) antes mencionada o una sal del mismo, y un antagonista de calcio, a partir de la preparación en el tracto gastrointestinal y se mantiene perfectamente su estabilidad en la preparación. En otras palabras, la preparación sólida de la presente invención es superior en la propiedad de disolución de un compuesto representado por la fórmula (I) antes mencionada, o una sal de la misma, y un antagonista de calcio, a partir de una preparación, así como la estabilidad de la misma.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

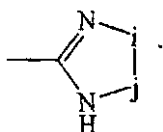
Se explica detalladamente a continuación a la preparación sólida de la presente invención.

La preparación sólida de la presente invención comprende (i) un compuesto representado por la siguiente fórmula:



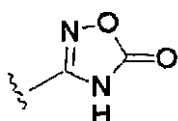
en la cual R^1 es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico y que tiene un átomo de hidrógeno desprotonatable; R^2 es un grupo carboxilo opcionalmente esterificado y R^3 es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido o una sal del mismo; (ii) alcohol de azúcar y (iii) un antagonista de calcio (referida en adelante como la preparación sólida de la presente invención).

En la fórmula (I) antes mencionada, como el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico y que lleva un átomo de hidrógeno desprotonatable para R^1 , por ejemplo, se puede mencionar un grupo tetrazolilo y un grupo representado por la fórmula:

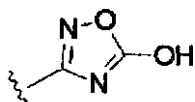


en la cual i es $-O-$ o $-S-$ y j es $>C=O$, $>C=S$ o $>S(O)_m$, en la cual m es 0, 1 o 2; etc. Como un grupo preferible, se puede mencionar un grupo tetrazolilo, grupo 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, etc.

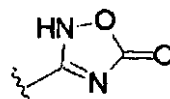
El grupo 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo contiene 3 tautómeros (a' , b' y c') representados por las fórmulas:



a'



b'



c'

y

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

En la fórmula (I) mencionada anteriormente, ejemplos del grupo carboxilo opcionalmente esterificado para R^2 incluyen un grupo carboxilo opcionalmente esterificado por un grupo alquilo inferior que tiene un número carbono de 1 a 4. El grupo alquilo inferior mencionado anteriormente está opcionalmente sustituido por 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo halógeno, un grupo alcaniloiloxi inferior que tiene un número carbono de 3 a 6 (por ejemplo, grupo acetiloxi, grupo pivaloiloxi, etc.), un grupo cicloalcaniloiloxi inferior que tiene un número carbono de 4 a 7, un grupo carboniloxi que tiene un grupo alcoxi inferior con un número carbono de 1 a 6 (por ejemplo, grupo metoxycarboniloxi, grupo etoxycarboniloxi, etc.), un grupo carboniloxi que tiene un grupo cicloalcoxi inferior con un número carbono de 3 a 7 (por ejemplo, grupo ciclohexilcarboniloxi, etc.) y un

grupo alcoxi inferior que tiene un número carbono de 1 a 4. Como un grupo preferible se puede mencionar a un grupo 1-(ciclohexiloxycarboniloxi) etoxycarbonilo, un grupo carboxilo, etc.

En la fórmula (I) mencionada anteriormente, como el grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido para R^3 , se puede mencionar un grupo alquilo inferior que tiene un número carbono de 1 a 5, el cual está opcionalmente sustituido por 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo halógeno y un grupo alcoxi inferior que tiene un número carbono de 1 a 4. Se prefiere un grupo alquilo inferior que tiene un número carbono de 2 a 3 y se prefiere particularmente un grupo etilo.

La sal del compuesto representado por la fórmula (I) anterior, tiene que ser solamente una sal aceptable en el campo farmacéutico y, por ejemplo, se puede mencionar una sal con una base inorgánica, una sal con una base orgánica, una sal con un ácido inorgánico, una sal con un ácido orgánico, una sal con un ácido amino básico o ácido, etc., de un compuesto representado por la fórmula (I). Ejemplos preferibles de la sal con una base inorgánica, incluyen sales de metal álcali tales

como la sal de sodio, sal de potasio, etc.; sales de metal de tierra alcalina tales como sal de calcio, sal de magnesio, etc.; sal de aluminio, sal de amonio, etc. Ejemplos preferibles de la sal con una base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, N,N-dibenciletileno diamina, etc. Ejemplos preferibles de la sal con un ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc. Ejemplos preferibles de la sal con un ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluor acético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metano sulfónico, ácido benceno sulfónico, ácido p-tolueno sulfónico, etc. Ejemplos preferibles de la sal con un ácido amino básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina, etc. Ejemplos preferibles de la sal con un ácido amino incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico, etc.

El compuesto representado por la fórmula (I) anterior o una sal del mismo, puede ser un hidrato o un no hidrato, y un solvato o un no solvato.

Además, el compuesto representado por la fórmula (I) anterior o una sal del mismo es preferiblemente cristalino y el punto de fusión es 100 a 250°C, preferiblemente 120 a 200°C, particularmente 130 a 180°C.

Como la preparación sólida de la presente invención, se utiliza un compuesto representado por la fórmula (I) anterior o una sal del mismo. Ejemplos preferibles del compuesto o una sal del mismo incluyen 1-(ciclohexil oxicarboniloxi)etil 2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazola-7-carboxilato, ácido 2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazola-7-carboxílico, pivaloiloximetil- 2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] -1H-benzimidazola-7-carboxilato, ácido 2-etoxi-1-[[2'-(4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazola-7-carboxílico y sus sales. Entre estos se prefiere particularmente 1-(ciclohexil oxicarboniloxi) etil 2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazola-7-carboxilato y una sal del mismo, ácido 2-etoxi-1-[[2'-(4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il) bifenil-4-il] metil]-1H-benzimidazola-7-carboxílico y una sal del mismo.

En la presente invención, el compuesto representado por la fórmula (I) anterior o una sal del mismo, está contenido en la preparación sólida de la invención en una proporción de 0,1 a 60%, preferiblemente 1 a 40% en peso, más preferiblemente 3 a 30% en peso, basado en una forma libre.

Como el alcohol de azúcar a ser utilizado en la presente invención, se puede utilizar cualesquiera alcoholes de azúcar siempre y cuando se establezca simultáneamente la estabilidad del compuesto representado por la fórmula (I) anterior o una sal del mismo en una preparación, y su propiedad de disolución a partir de una preparación, y que se pueda aplicar a productos farmacéuticos. Ejemplos del alcohol de azúcar a ser utilizado en la presente invención incluyen alcoholes de azúcar monosacárido tales como tetritol (por ejemplo, eritritol, D-treitol, L-treitol, etc.), pentitol (por ejemplo, D-arabinitol, xilitol, etc.), hexitol (por ejemplo, D-iditol, galactitol, (dulcitol), D-glucitol (sorbitol), manitol, y similares), etc.; alcoholes de azúcar disacárido tales como maltitol, lactitol, paratinosa reducida (isomalta), etc.; alcoholes de azúcar oligosacárido tales como pentaeritritol, jarabe de almidón de maltosa hidrogenada, etc. Entre ellos se

prefiere alcoholes de azúcar monosacárido. Se prefieren mayormente manitol, sorbitol y eritritol. En forma particular, se prefiere manitol y especialmente D-manitol. Se puede utilizar al alcohol de azúcar solo o se puede utilizar dos o más clases del mismo en combinación. Además, el alcohol de azúcar alcanza simultáneamente la estabilidad de un antagonista de calcio en una preparación y su propiedad de disolución a partir de la misma.

En la presente invención, el alcohol de azúcar está contenido en la preparación sólida de la presente invención en una proporción de 15 a 85% en peso, preferiblemente 20 a 80% en peso, más preferiblemente 25 a 75% en peso.

Ejemplos del antagonista de calcio a ser utilizado en la presente invención incluyen compuestos dihidropiridina tales como azeldipina, amlodipina, aranidipina, efonidipina, cilnicipina, nicardipina, nisoldipina, nitrendipina, nifedipina, nilvadipina, barnidipina, felodipina, benidipina, manidipina, etc.; compuestos benzodiazepina tal como diltiazem, etc. El antagonista de calcio a ser utilizado en la presente invención incluye también sales de los compuestos descritos como el antagonista de calcio antes mencionado.

Como el antagonista de calcio a ser utilizado en la presente invención, se prefiere a los compuestos dihidropiridina, particularmente amlodipina o una sal de la misma. Entre estos, se prefiere mayormente una sal de amlodipina y particularmente besilato de amlodipina.

En la presente invención, se encuentra contenido el antagonista de calcio en la preparación sólida de la presente invención en una proporción de generalmente 0,05 a 60% en peso, preferiblemente 0,1 a 40% en peso, más preferiblemente 0,5 a 20% en peso, basado en la forma libre. Específicamente, por ejemplo, la amlodipina está contenida en una proporción de generalmente 0,05 a 60% en peso, preferiblemente 0,1 a 40% en peso, más preferiblemente 0,5 a 20% en peso, basado en una forma libre.

La preparación sólida de la presente invención puede contener además un polímero de óxido de alquileno. Ejemplos del polímero de óxido de alquileno incluyen un polímero de óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de trimetileno, tetrahidrofurano, etc., (preferiblemente óxido de etileno). El peso molecular del polímero de óxido de alquileno es preferiblemente 1.000 a 10.000, más preferiblemente 3.000 a 10.000. El po-

límtero de óxido de alquilenno puede ser un copolímero de óxido de alquilenno y ejemplos del mismo incluyen copolímero de dos o más clases del óxido de alquilenno mencionado anteriormente, el cual tiene un peso molecular de 1.000 a 10.000 (preferiblemente 3.000 a 10.000).

El polímero de óxido de alquilenno puede ser utilizado solo o se puede emplear dos o más clases del mismo en combinación.

Como el polímero de óxido de alquilenno a ser utilizado en la presente invención, se prefiere al polietileno glicol que tiene un peso molecular de 1.000 a 10.000 y se prefiere particularmente polietileno glicol (por ejemplo, polietileno glicol 4000, polietileno glicol 6000, polietileno glicol 10000) que tiene un peso molecular de 3.000 a 10.000.

En la presente invención, el polímero de óxido de alquilenno está contenido en la preparación sólida de la presente invención en una proporción de preferiblemente 1 a 5% en peso, más preferiblemente 1 a 3% en peso.

Una forma preferible de la preparación sólida de la presente invención incluye:

una preparación sólida, en la cual el compuesto representado por la fórmula (I) anterior o una sal del mismo es 1-(ciclohexil oxicarboniloxi)etil 2-etoxi-1-

[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazola-7-carboxilato (referido en adelante como el "compuesto A") o una sal del mismo; y el antagonista de calcio es besilato de amlodipina;

una preparación sólida en la cual el compuesto representado por la fórmula (I) anterior o una sal del mismo es ácido 2-etoxi-1-[[2'-(4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazola-7-carboxílico (referido algunas veces en adelante como "compuesto B") o una sal del mismo; y el antagonista de calcio es besilato de amlodipina; etc.

Como la preparación sólida de la presente invención, por ejemplo, se puede mencionar una preparación sólida apropiada para administración oral tal como tableta, gránulo, gránulo fino, cápsula, píldora, etc., preferiblemente tableta y con mayor preferencia tableta de una sola capa. Cuando la preparación sólida de la presente invención es una tableta, la forma de la misma es redonda, ovalada, oblonga, etc. Si bien el tamaño de la tableta varía dependiendo de la forma de la misma (redonda, ovalada, oblonga, etc.) es posible emplear cualquier tamaño siempre y cuando los pacientes puedan ingerir a la misma con facilidad. Cuando la preparación sólida de la presente invención es una tableta de

una sola capa, es ingerida fácilmente debido a su tamaño pequeño.

La forma de la preparación sólida de la presente invención incluye:

(1) preparación granulada de un grupo:

una preparación sólida obtenida mediante la granulación de una mezcla que contiene un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo, alcohol de azúcar y un antagonista de calcio (preferiblemente un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo, alcohol de azúcar, un antagonista de calcio y un polietileno glicol); y el moldeado por compresión del material granulado obtenido (por ejemplo, tableta de una sola capa granulada con un grupo);

(2) preparación granulada de dos grupos:

(a) una preparación sólida obtenida mediante la mezcla y moldeado por compresión de las siguientes primera parte y la segunda parte obtenidas mediante granulación individual (por ejemplo, tableta de una sola capa granulada con dos grupos);

(b) una preparación sólida obtenida mediante moldeado por compresión (sin mezcla) de las siguientes primera parte y segunda parte obtenidas mediante granu-

lación individual (por ejemplo, tableta de varias capas);

(c) una preparación sólida obtenida mediante el recubrimiento de una de las siguientes primera parte y segunda parte obtenidas mediante granulación individual con la otra (por ejemplo, tableta recubierta en seco);

primera parte: una parte que comprende un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo (preferiblemente, un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo, y un polietileno glicol);

segunda parte: una parte que comprende alcohol de azúcar y un antagonista de calcio; etc.

La forma preferible de la preparación sólida de la presente invención es una preparación granulada con un grupo (por ejemplo, una tableta de una sola capa granulada con un grupo).

La preparación sólida de la presente invención puede contener aditivos utilizados en forma convencional en el campo farmacéutico. Ejemplos de aditivo incluyen excipiente, desintegrador, aglutinante, lubricante, regulador del pH, colorante, agente de actividad superficial, estabilizador, acidulante, sabor, desli-zador, etc. Se utiliza a estos aditivos en cantidad

empleadas de manera convencional en el campo farmacéutico. Además, estos aditivos pueden ser utilizados en una mezcla de dos o más clases de los mismos, en una proporción adecuada.

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, etc., sacáridos tales como lactosa, fructosa, glucosa, sucrosa, etc., fosfato de calcio anhidro, celulosa cristalina, celulosa microcristalina, Glycyrrhiza uralensis, carbonato de sodio e hidrógeno, fosfato de calcio, sulfato de calcio, carbonato de calcio, carbonato de calcio precipitado, silicato de calcio, etc.

Ejemplos de desintegrador incluyen ácido amino, almidón, almidón de maíz, carboximetil celulosa, carboxi metil celulosa de calcio, almidón carboximetilo de sodio, carmelosa sodio, carmelosa calcio, croscarmelosa sodio, crospovidona, hidroxipropil celulosa con baja sustitución, almidón hidroxipropílico, etc.

En la presente invención, un desintegrador está contenido en una proporción de preferiblemente 0,1 a 30% en peso, más preferiblemente 1 a 10% en peso, de la preparación sólida de la invención.

Ejemplos de aglutinante incluyen celulosa cristalina (por ejemplo, celulosa microcristalina), hidroxipropil celulosa, hipromelosa, polvinil pirrolidona, gelatina, almidón, goma arábiga en polvo, tragacanto, carboximetil celulosa, alginato de sodio, pululan, glicerol, etc.

En la presente invención, un aglutinante está contenido en una proporción de preferiblemente 0,1 a 40% en peso, más preferiblemente 1 a 10% en peso, de la preparación sólida de la invención.

Ejemplos de lubricante incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, talco (talco purificado), ésteres sucrosa de ácidos grasos, estearil fumarato de sodio, etc.

Ejemplos de regulador de pH incluyen ácido cítrico y una sal del mismo, ácido fosfórico y una sal del mismo, ácido carbónico y una sal del mismo, ácido tartárico y una sal del mismo, ácido fumárico y una sal del mismo, ácido acético y una sal del mismo, ácido amino y una sal del mismo, etc.

Ejemplos de colorante incluyen colorantes alimenticios tales como Food Color Yellow No. 5, Food Color Red No. 2, Food Color Blue No. 2, etc., colores alimenticios tales como Food Yellow No. 4 Aluminum Lake,

etc., pigmentos de óxido de hierro tal como óxido férrico rojo (colcothar), óxido férrico amarillo, tetraóxido trihierro (negro de óxido de hierro), etc.

Ejemplos de agente de actividad superficial incluyen lauril sulfato de sodio, Polysorbate 80, poli oxietileno(160)polioxipropileno(30)glicol, etc.

Ejemplos del estabilizador incluyen tocoferol, edetato tetrasódico, nicotinamida, ciclodextrinas, etc.

Ejemplos de acidulante incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, etc.

Ejemplos de sabor incluyen mentol, aceite de menta, aceite de limón, vanilina, etc.

Ejemplos de deslizador incluyen ácido silícico anhidro liviano, dióxido de silicio hidratado, etc.

La preparación sólida de la presente invención puede ser procesada para convertirla en una preparación recubierta con película, mediante la aplicación de un recubrimiento de película tal como una base de recubrimiento, un aditivo de recubrimiento, etc. Ejemplos de la preparación recubierta con película incluyen una preparación recubierta con azúcar, preparación de liberación prolongada, preparación entérica, etc.

Ejemplos preferibles de la base de recubrimiento incluyen una base de recubrimiento de azúcar, una base

de recubrimiento con película soluble en agua, una base de recubrimiento con película entérica, una base de recubrimiento con película de liberación prolongada, etc.

Como la base de recubrimiento con azúcar se utiliza sucrosa. Además, se puede utilizar en combinación una o más clases seleccionada a partir de talco, carbonato de calcio precipitado, goma arábiga, pululan, cera Carnauba, etc.

Ejemplos de base de recubrimiento con película soluble en agua incluyen polímeros de celulosa tales como: hidroxipropil celulosa [por ejemplo, NISSO HPC (grados: L, SL, SL-T, SSL) (denominación comercial); Nippon Soda Co., Ltd.], hipromelosa [por ejemplo, TC-5 (grados: MW, E, EW, R, RW) (denominación comercial); Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.], hidroxietil celulosa, metilhidroxi etil celulosa, etc., polímeros sintéticos tales como polivinilacetal dietilamino acetato, copolímero E de amino alquil metacrilato [Eudragit E (denominación comercial); fabricados por ROHM AND HAAS JAPAN KK.], polivinil pirrolidona, etc., polisacáridos tal como pululan, etc.)

Ejemplos de base de recubrimiento con película entérica incluyen polímeros de celulosa tal como éster de ácido hipromelosa ftálico, succinato de acetato de

hidroxipropil metilcelulosa, carboximetil etil celulosa, ftalato de acetato de celulosa, etc., polímeros de ácido acrílico tal como copolímero L de ácido metacrílico [Eudragit L (denominación comercial)], copolímero LD de ácido metacrílico [Eudragit L-30D55 (denominación comercial); fabricados por ROHM AND HAAS JAPAN KK.], copolímero S de ácido metacrílico [Eudragit S (denominación comercial); fabricado por ROHM AND HAAS JAPAN KK.], etc., polímeros naturales tal como gomala-ca, etc.

Ejemplos de base de recubrimiento con película de liberación prolongada incluyen polímeros celulosa tal como etil celulosa, etc., polímeros de ácido acrílico tal como copolímero RS de aminoalquil metacrilato [Eudragit RS (denominación comercial); fabricado por ROHM AND HAAS JAPAN KK.], suspensión de copolímero de acrilato-metil metacrilato [Eudragit NE (denominación comercial); fabricado por ROHM AND HAAS JAPAN KK.], etc.

Ejemplos preferibles de los aditivos de recubrimiento incluyen agentes protectores livianos tales como dióxido de titanio y similares, deslizadores tales como talco y similares, colorantes tales como óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo y similares, plastificantes tales como polietileno glicol [por ejemplo, macro-

gol 6000 (denominación comercial), fabricado por Sanyo Chemical Industries, Ltd.], citrato trietílico, aceite de ricino, polisorbatos, etc., ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico, etc.

La preparación sólida de la presente invención puede ser producida mediante un método conocido por sí mismo (por ejemplo, el método descrito en la Japanese Pharmacopoeia, Edición 15, General Principles).

Ejemplos del método incluyen operaciones tales como mezcla, amasado, granulación, moldeado por compresión, recubrimiento con película, etc., y una combinación apropiada de tales operaciones.

Se realiza la mezcla utilizando, por ejemplo, un mezclador tal como un mezclador cilíndrico horizontal, un mezclador del tipo V, un mezclador basculante, etc., y se realiza el amasado utilizando un amasador del tipo de recipiente giratorio tal como un molino de bolas, etc., un amasador del tipo de recipiente fijo tal como un amasador tipo tornillo, un mezclador Henschel, etc., un amasador de rodillos tal como un molino con rodillos, un molino con rodillos cónicos, etc. Se realiza la granulación mediante un método de granulación por agitación utilizando un granulador de agitación de alta

velocidad, un método de granulación por rodillos utilizando un recipiente del tipo bandeja, tipo de tambor cónico, tipo de tambor cónico de varias etapas, tipo de tambor equipado con aspas de agitación, tipo vibrador, etc., un método de granulación y secado en lecho fluidificado, un método de granulación mediante secado por rociado, un método de granulación por extrusión, un método utilizando un granulador tal como un compactador por rodillos, etc.

Se realiza el moldeado por compresión, por ejemplo, mediante moldeado utilizando una máquina moldeadora por extrusión o mediante la formación de tabletas utilizando una máquina con un solo troquel, una máquina giratoria para fabricar tabletas, etc.

Cuando se realiza el moldeado por compresión utilizando una máquina con un solo recorrido para producir tabletas, una máquina giratoria para producir tabletas, etc., generalmente es preferible emplear una presión de 1 a 35 kN/cm² (preferiblemente 5 a 35 kN/cm²) y, además, una matriz cortadora ahusada para evitar la coronación.

Se realiza el recubrimiento con película, por ejemplo, utilizando una máquina de recubrimiento con bandeja del tipo horizontal, un tipo inclinado, etc.,

una máquina de recubrimiento por fluido del tipo de disco giratorio horizontal, del tipo de placa inclinada, etc., una máquina de recubrimiento por fluido del tipo de lecho fluidificado, un tipo de lecho de chorro, un tipo de lecho fluidificado giratorio, etc.

La preparación sólida de la presente invención puede ser producida, por ejemplo, mediante las siguientes etapas de producción.

(1) Cuando la preparación sólida de la presente invención es del tipo granulado con un solo grupo:

se granula una mezcla que comprende un compuesto representado por la fórmula (I) mencionada anteriormente o una sal del mismo, alcohol de azúcar y un antagonista de calcio (preferiblemente, un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo, alcohol de azúcar, un antagonista de calcio y un polietileno glicol) y el material granulado así obtenido es moldeado por compresión para dar la preparación sólida de la presente invención (una tableta de una sola capa granulada con un grupo).

Específicamente, se mezclan un compuesto representado por la fórmula (I) anterior o una sal del mismo, un antagonista de calcio y un aditivo tal como excipiente, alcohol de azúcar (por ejemplo D-manitol),

etc., y se granula a la mezcla mientras se rocía un líquido obtenido mediante dispersión o disolución de polietileno glicol y un aditivo tal como un aglutinante, etc., en un solvente (por ejemplo, agua).

Se agrega un aditivo tal como desintegrador, lubricante, etc., al material granulado así obtenido y, después de la mezcla, se moldea por compresión al producto obtenido para obtener una tableta. Se recubre a esta última con una solución de película que contiene una base de recubrimiento, etc., en virtud de lo cual se obtiene una preparación sólida de la presente invención (una tableta de una sola capa granulada con un grupo).

(2) Cuando la preparación sólida de la presente invención es una preparación granulada con dos grupos:

(a) una tableta de una sola capa granulada con dos grupos:

Se mezclan un compuesto representado por la fórmula (I) anterior o una sal del mismo y un aditivo tal como excipiente, etc., y se granula a la mezcla mientras se rocía un líquido obtenido mediante dispersión o disolución de polietileno glicol y un aditivo tal como un aglutinante, etc., en un solvente (por ejemplo, agua).

Por otra parte, se mezclan un antagonista de calcio y un aditivo tal como excipiente, alcohol de azúcar (por ejemplo, D-manitol), etc., y se granula a la mezcla mientras se rocía un líquido obtenido mediante la dispersión o disolución de un aditivo tal como un aglutinante, etc., en un solvente (por ejemplo, agua).

Se agrega un aditivo, tal como desintegrador, lubricante, etc., al material granulado así obtenido que contiene un compuesto representado por la fórmula (I) mencionada anteriormente o una sal del mismo y el material granulado así obtenido, el cual contiene al antagonista de calcio; después de la mezcla se moldea por compresión al producto obtenido para dar la preparación sólida de la presente invención (tableta de una sola capa granulada con dos grupos);

(b) tableta de varias capas:

Se mezclan un compuesto representado por la fórmula (I) mencionada anteriormente o una sal del mismo, así como un aditivo tal como excipiente, etc., y se granula a la mezcla mientras se rocía un líquido obtenido mediante dispersión o disolución de polietileno glicol y un aditivo tal como un aglutinante, etc., en un solvente (por ejemplo agua). Se agrega un aditivo tal como un desintegrador, lubricante, etc., al mate-

rial granulado así obtenido para dar un gránulo mezclado.

Por otra parte, se mezclan un antagonista de calcio y un aditivo tal como excipiente, alcohol de azúcar (por ejemplo, D-manitol), etc., y se granula a la mezcla mientras se rocía un líquido obtenido mediante la dispersión o disolución de un aditivo tal como un aglutinante, etc., en un solvente (por ejemplo, agua). Se agrega un aditivo tal como desintegrador, lubricante, etc., al material granulado así obtenido para dar un gránulo mezclado.

Se colocan uno sobre el otro al gránulo mezclado así obtenido que contiene un compuesto representado por la fórmula (I) anterior o una sal del mismo y al gránulo mezclado así obtenido que contiene al antagonista de calcio, después de lo cual se moldea por compresión para dar la preparación sólida de la presente invención (tableta de varias capas).

(c) tableta recubierta en seco:

Se mezclan un antagonista de calcio y un aditivo tal como excipiente, alcohol de azúcar (por ejemplo, d-manitol), etc., y se granula a la mezcla mientras se rocía un líquido obtenido mediante dispersión o disolu-

ción de un aditivo tal como un aglutinante, etc., en un solvente (por ejemplo agua). Se agrega un aditivo tal como desintegrador, lubricante, etc., al material granulado así obtenido y, después de mezcla, se moldea por compresión al producto obtenido para dar una tableta. Se recubre a la tableta con una solución de película que contiene una base de recubrimiento, etc., para dar una tableta con núcleo interno.

Por otra parte, se mezcla un compuesto representado por la fórmula (I) anterior o una sal del mismo y un aditivo tal como excipiente, etc., y se granula a la mezcla mientras se rocía un líquido obtenido mediante dispersión o disolución de polietileno glicol y un aditivo tal como un aglutinante, etc., en un solvente (por ejemplo agua). Se agrega un aditivo tal como desintegrador, lubricante, etc., al material granulado obtenido para dar un gránulo mezclado.

Se agrega el gránulo mezclado como una capa externa a la tableta con núcleo interno mencionada anteriormente y se moldea por compresión para dar la preparación sólida de la presente invención (tableta recubierta en seco).

Cuando la preparación sólida de la presente invención se encuentra en forma de gránulos o gránulos fi-

nos, los mismos pueden ser producidos mediante un método similar a los métodos mencionados anteriormente.

Cuando la preparación sólida de la presente invención es una cápsula, la misma puede ser producida mediante el llenado de los gránulos o gránulos finos mencionados anteriormente, en una cápsula que contiene gelatina, hipromelosa, etc. Además, se puede producir una cápsula dura mediante el llenado de un compuesto representado por la fórmula (I) anterior o una sal del mismo y un antagonista de calcio, junto con un alcohol de azúcar y otro excipiente, etc., en una cápsula que contiene gelatina, hipromelosa, etc. Además, se puede producir una cápsula blanda mediante moldeado por encapsulación de un compuesto representado por la fórmula (I) anterior o una sal del mismo y un antagonista de calcio, para obtener una forma determinada, con una base que contiene gelatina y plastificante tal como glicerol, etc.

La preparación sólida de la presente invención puede tener una marca de troquel para identificación, o impresión sobre la superficie. Además, puede tener una línea marcada para propósitos de división.

La preparación sólida de la presente invención tiene baja toxicidad y puede ser administrada con segu-

ridad por vía oral o parenteral como un medicamento para un mamífero (por ejemplo, humano, mono, gato, cerdo, caballo, bovino, ratón, rata, conejillo de Indias, perro, conejo, etc.).

Un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo tiene una fuerte acción antagonista del receptor de angiotensina II y, por lo tanto, la preparación sólida de la presente invención es útil como un medicamento profiláctico o terapéutico para (1) una enfermedad desarrollada (o cuyo desarrollo ha sido fomentado) por estrechamiento o crecimiento de vasos sanguíneos o un trastorno orgánico expresado a través del receptor de angiotensina II, (2) una enfermedad desarrollada (o cuyo desarrollo ha sido fomentado) por la presencia de angiotensina II o (3) una enfermedad desarrollada (o cuyo desarrollo ha sido fomentado) por un factor inducido por la presencia de angiotensina II en los mamíferos antes mencionados.

Ejemplos de las enfermedades de los puntos (1) a (3) anteriores incluyen hipertensión, anormalidad del ritmo de 24 horas de la tensión sanguínea), enfermedades del corazón (por ejemplo, hipertrofia cardiaca, falla cardiaca aguda, falla cardiaca crónica incluyendo falla cardiaca, falla de expansión, miopatía cardiaca,

angina de pecho, miocarditis, fibrilación atrial, arritmia, taquicardia, infarto cardíaco, etc.), trastornos cerebrovasculares (por ejemplo, trastorno cerebrovascular asintomático, isquemia cerebral momentánea, apoplejía, demencia cerebrovascular, encefalopatía hipertensiva, infarto cerebral, etc.), edema cerebral, trastorno circulatorio cerebral, recurrencia y secuelas de trastornos cerebrovasculares (por ejemplo, síntoma neurótico, síntoma síquico, síntoma subjetivo, trastorno de las actividades de la vida diaria, etc.), trastorno de circulación periférica isquémica, isquemia del miocardio, insuficiencia venosa, progreso de insuficiencia cardíaca después de infarto en el miocardio, enfermedades renales (por ejemplo, nefritis, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, falla renal, vasculopatía trombótica, nefropatía diabética, complicación de diálisis, daño orgánico incluyendo nefropatía por radiación, irradiación, etc.), arterioesclerosis incluyendo aterosclerosis (por ejemplo, aneurisma, esclerosis coronaria, arterioesclerosis cerebral, esclerosis arterial periférica, etc.), hipertrofia vascular, hipertrofia u obliteración vascular y daños orgánicos después de intervención (por ejemplo, angioplastia coronaria transluminal percutánea, procedimiento con

"stent", angioscopia coronaria, ultrasonido intravascular, terapia trombolítica "dounce", etc.), reobliteración vascular y restenosis después de "bypass", policitemia, hipertensión, daño orgánico e hipertrofia vascular después de trasplante, rechazo después de trasplante, enfermedades oculares (por ejemplo, glaucoma, hipertensión ocular, etc.), trombosis, trastorno orgánico múltiple, disfunción endotelial, zumbido hipertensivo, otras enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, trombosis venosa profunda, trastorno circulatorio periférico obstructivo, arterioesclerosis obliterante, tromboangiitis obliterante, trastorno circulatorio cerebral isquémico, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Berger, etc.), trastornos metabólicos y/o nutricionales (por ejemplo, obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperuricacidemia, hipercalcemia, hipernatremia, etc.), enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, encefalopatía por SIDA, etc.), trastornos del sistema nervioso central (por ejemplo, lesiones tales como hemorragia cerebral e infarto cerebral y sus correspondientes secuelas y complicaciones, lesiones en la cabeza, lesiones espinales, edema cerebral, demencia senil, malfuncionamiento sen-

sorial, trastorno funcional sensorial, trastorno del sistema nervioso autónomo, malfuncionamiento del sistema nervioso autónomo, esclerosis múltiple, etc.), demencia, defectos de la memoria, trastorno de la conciencia, amnesia, síntoma de ansiedad, síntoma catatónico, estado mental de incomodidad, sicopatías (por ejemplo, depresión, epilepsia, alcoholismo, etc.), enfermedades inflamatorias, (por ejemplo, artritis tal como artritis reumatoide, osteoartritis, mielitis reumatoide, periostitis, etc.), inflamación después de operación o lesión; remisión de hinchazón; faringitis; cistitis; neumonía; dermatitis atópica; enfermedades intestinales inflamatorias tal como enfermedad de Crohn, colitis ulcerante, etc.; meningitis; enfermedad ocular inflamatoria; enfermedades pulmonares inflamatorias tales como neumonía, silicosis pulmonar, sarcoidosis pulmonar, tuberculosis pulmonar, etc.), enfermedades alérgicas (por ejemplo, rinitis alérgica, conjuntivitis, alergia gastrointestinal, polinosis, anafilaxis, etc.), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía intersticial, neumonía por pneumocytis carinni, enfermedades por colágeno (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, poliarteritis, etc.), enfermedades hepáticas (por ejemplo, hepatitis incluyendo

hepatitis crónica, cirrosis hepática, etc.), hipertensión portal, trastornos del sistema digestivo (por ejemplo, gastritis, úlcera gástrica, cáncer gástrico, trastorno gástrico después de operación, dispepsia, úlcera esofágica, pancreatitis, pólipos del colon, coledolitiasis, enfermedad hemorroidal, ruptura de várices de esófago y estómago, etc.), enfermedades sanguíneas y/o mielopoyéticas (por ejemplo, eritrocitosis, púrpura vascular, anemia hemolítica autoinmune, síndrome de coagulación intravascular diseminada, mielopatía múltiple, etc.), enfermedades de los huesos (por ejemplo, fractura, re-fractura, osteoporosis, osteomalacia, enfermedad ósea de Paget, mielitis esclerosante, artritis reumatoide, disfunción del tejido de las articulaciones, etc., causadas por osteoartritis de la rodilla y enfermedades similares a las mismas), tumor sólido, tumores (por ejemplo, melanoma maligno, linfoma maligno, cáncer de los órganos digestivos (por ejemplo, estómago, intestino, etc.), cáncer y caquexia subsiguiente a cáncer, metástasis cancerosa, endocrinopatía (por ejemplo, enfermedad de Addison, síndrome de Cushing, feocromocitoma, hiperaldosteronismo, aldosteronismo primario, etc.), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedades del órgano urinario y/o genital masculino (por

ejemplo, cistitis, hipertrofia prostática, cáncer prostático, enfermedad infecciosa sexual, etc.), trastornos masculinos (por ejemplo, trastorno climatérico, gestosis, endometriosis, histeromioma, enfermedad de los ovarios, enfermedades de los senos, enfermedades sexuales infecciosas, etc.), enfermedad relativa al ambiente y factores ocupacionales (por ejemplo, peligro de radiación, peligro por rayos ultravioleta, haz infrarrojo o laser, enfermedad de altura, etc.), enfermedades respiratorias (por ejemplo, síndrome de resfriado, neumonía, asma, hipertensión pulmonar, trombosis pulmonar y embolia pulmonar, etc.), enfermedades infecciosas (por ejemplo, enfermedades infecciosas virales con citomegalovirus, virus de la influenza, virus del herpes, etc.), rickettsiosis, enfermedad infecciosa bacteriana, etc.), toxemias (por ejemplo, sepsis, choque séptico, choque por endotoxina, sepsis Gram negativa, síndrome de choque tóxico, etc.), enfermedades otorrinolaringológicas (por ejemplo, síndrome de Meniere, zumbido, disgeusia, vértigo, falta de equilibrio, disfagia, etc.), enfermedades de la piel (por ejemplo, queloides, hemangioma, soriasis, etc.), hipotensión intradialítica, miastenia grave, enfermedades sistémicas tal como síndrome de fatiga crónica, etc.

La preparación sólida de la presente invención que comprende una combinación de un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo y un antagonista de calcio, es útil como un medicamento profiláctico o terapéutico para las enfermedades antes mencionadas (preferiblemente, medicamento profiláctico o terapéutico para hipertensión, falla cardíaca, nefropatía diabética o arterioesclerosis, más preferiblemente un medicamento profiláctico o terapéutico para hipertensión). Además, la preparación sólida de la presente invención puede reducir las dosis de un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo y un antagonista de calcio, en comparación a su uso simple.

Si bien la dosis de un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo, varía dependiendo del sujeto a ser tratado, vía de administración, enfermedad objetivo, síntomas, etc., la dosis diaria para un adulto humano (peso del cuerpo 60 kgs), basado en una forma libre, es de más o menos 0,05 a 500 mg, preferiblemente 0,1 a 100 mg, más preferiblemente 1 a 100 mg y todavía con mayor preferencia 2 a 40 mg. Por ejemplo, la dosis diaria del compuesto A para adulto humano (peso del cuerpo 60 kgs) es más o menos 1 a 80 mg, preferiblemente 2 a 32 mg, y la dosis diaria del compuesto B

para adulto humano (peso del cuerpo 60 kgs) es más o menos 1 a 50 mg, preferiblemente 10 a 40 mg.

Si bien la dosis de un antagonista de calcio varía dependiendo del sujeto a ser tratado, vía de administración, enfermedad objetivo, síntomas, etc., la dosis diaria de por ejemplo amlodipina o una sal de la misma para un adulto humano (peso del cuerpo 60 kgs), basada en una forma libre, es más o menos 1 a 50 mg y preferiblemente 2,5 a 10 mg.

La frecuencia de administración de la preparación sólida de la presente invención, a los mamíferos antes mencionados, es preferiblemente 1 a 3 veces por día, más preferiblemente una vez al día.

Ejemplos específicos particularmente preferidos de la preparación sólida de la presente invención, incluyen:

"una tableta de una sola capa que contiene 8 mg del compuesto A y 6,93 mg de besilato de amlodipina (5 mg como amlodipina) por tableta";

"una tableta de una sola capa que contiene 8 mg del compuesto A y 3,47 mg de besilato de amlodipina (2,5 mg como amlodipina) por tableta";

•

"una tableta de una sola capa que contiene 4 mg del compuesto A y 6,93 mg de besilato de amlodipina (5 mg como amlodipina) por tableta";

"una tableta de una sola capa que contiene 4 mg del compuesto A y 3,47 mg de besilato de amlodipina (2,5 mg como amlodipina) por tableta";

"una tableta de una sola capa que contiene 40 mg del compuesto B y 6,93 mg de besilato de amlodipina (5 mg como amlodipina) por tableta";

"una tableta de una sola capa que contiene 40 mg del compuesto B y 3,47 mg de besilato de amlodipina (2,5 mg como amlodipina) por tableta";

"una tableta de una sola capa que contiene 20 mg del compuesto B y 6,93 mg de besilato de amlodipina (5 mg como amlodipina) por tableta";

"una tableta de una sola capa que contiene 20 mg del compuesto B y 3,47 mg de besilato de amlodipina (2,5 mg como amlodipina) por tableta";

"una tableta de una sola capa que contiene 10 mg del compuesto B y 6,93 mg de besilato de amlodipina (5 mg como amlodipina) por tableta"; y

"una tableta de una sola capa que contiene 10 mg del compuesto B y 3,47 mg de besilato de amlodipina (2,5 mg como amlodipina) por tableta".

La preparación sólida de la presente invención puede ser utilizada en combinación con una o más clases diferentes de medicamentos (referidos algunas veces más adelante en forma abreviada como "medicamento concomitante"). Ejemplos de "medicamento concomitante" incluyen agentes terapéuticos para diabetes, agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas, agentes terapéuticos para hiperlipidemia, antes anti-hipertensivos, agentes anti-obesidad, diuréticos, agentes anti-trombóticos, etc.

Aquí se puede mencionar como agente terapéutico para diabetes, por ejemplo, preparaciones de insulina (por ejemplo, preparaciones de insulina animal extraída a partir del páncreas de ganado bovino o porcino; preparaciones de insulina humana sintetizada genéticamente utilizando *Escherichia coli* o levadura; insulina de zinc; insulina de zinc protamina; fragmento o derivado de insulina (por ejemplo, INS-1), preparación de insulina oral), sensibilizadores de insulina (por ejemplo, pioglitazona o una sal de la misma (preferiblemente hidrocloreuro), rosiglitazona o una sal de la misma (preferiblemente maleato), Metaglidasen, AMG-131, Bala-glitzona, MBX-2044, Rivoglitazona, Aleglitazar, Chiglitazar, Lobeglitazona, PLX-204, PN-2034, GFT-505,

HTR-0921, compuestos descritos en WO2007/013694, WO2007/018314, WO2008/093639 o WO2008/099794, inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitalto), biguanidas (por ejemplo, metformin, buformin o una sal de las mismas (por ejemplo, hidrocloreuro, fumarato, succinato)), secretagogos de insulina (por ejemplo, sulfonilurea (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzola), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o su hidrato de la sal de calcio), inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (por ejemplo, Alogliptin o una sal del mismo (preferiblemente, benzoato), Vildagliptin, Sitagliptin, Saxagliptin, 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-flúor benzonitrilo o una sal del mismo), agonistas β_3 (por ejemplo, N-5984), agonistas GPR40 (por ejemplo, compuestos descritos en WO2004/041266, WO2004/106276, WO2005/063729, WO2005/063725, WO2005/087710, WO2005/095338, WO2007/013689 o WO2008/001931), agonistas del receptor GLP-1 (por ejemplo, GLP-1, agente GLP-1MR, Liraglutido, Exenatido,

AVE-0010, BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131, Albiglutido), agonista amilin (por ejemplo, pramlintido), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, vanadato de sodio), inhibidores de gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidores de glicógeno fosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonista de glucaron, inhibidores de FBPase), inhibidores de SGLT2 (co-transportador 2 de sodio-glucosa) (por ejemplo, Depagliflozin, AVE2268, TS-033, YM543, TA-7284, Remogliflozin, ASP1941), inhibidores SGLT1, inhibidores de deshidrogenasa hidroxí-esteroide 11 β (por ejemplo, BVT-3498, INCB-13739), adiponectin o agonista del mismo, inhibidores IKK (por ejemplo, AS-2868), medicamentos para mejorar la resistencia a leptin, agonistas del receptor somatostanina, activadores de glucoquinasa (por ejemplo, Piragliatin, AZD1656, AZD6370, TTP-355, compuestos descritos en WO2006/112549, WO2007/028135, WO2008/047821, WO2008/050821, WO2008/136428 o WO2008/156757, GIP (péptido insulínótropico dependiente de glucosa), agonistas GPR119 (por ejemplo, PSN821), FGF21, análogo FGF, etc.

Como el agente terapéutico para complicaciones diabéticas, se puede mencionar inhibidores de la reducatasa aldosa (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zopol-

restat, fidarestat, CT-112, ranirestat (AS-3201), lido-
restat), factor neurotrófico y sus agentes de aumento
(por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF, agente para fomentar la
producción/secreción neurotrófica descrito en
WO01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-
imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazola), com-
puestos descritos en WO2004/039365, inhibidores PKC
(por ejemplo, mesilato de ruboxistaurin), inhibidores
AGE (por ejemplo, ALT946, bromuro de N-fenaciltiazolio
(ALT766), EXO-26, Piridorin, piridoxamina), agonistas
del receptor GABA (por ejemplo, gabapentin, pregaba-
lin), serotonina e inhibidores de la reabsorción de no-
repinefrina (por ejemplo, duloxetina), inhibidores del
canal de calcio (por ejemplo, lacosamida), eliminadores
de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico), vaso-
dilatadores cerebrales (por ejemplo, tiapurido, mexile-
tina), agonistas del receptor de somatostatina (por
ejemplo, BIM23190), inhibidores de quinasa 1 que regula
a la señal de apoptosis (ASK-1), etc.

Como el agente terapéutico para hiperlipidemia, se
puede mencionar inhibidores reductasa de HMG-CoA (por
ejemplo, prevastatina, simvastatina, lovastatina, ator-
vastatina, fluvastatina, rosuvastatina, pitavastatina o
una sal de las mismas (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-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il] piperidin-4-acético), compuestos fibrato (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato), resina de permutación aniónica (por ejemplo, colestiramina), probucol, medicamentos de ácido nicotínico (por ejemplo, nicomol, niceritrol, niaspan), etil icosapentato, fitosterol (por ejemplo, soisterol, gamma orizanol (γ -orizanol)), inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, zequia), inhibidores CETP (por ejemplo, dalcetrapib, anacetrapib, preparaciones de ácido graso ω -3 (por ejemplo, etil ésteres 90 de ácido ω -3), etc.

Como el agente antihipertensivo, se puede mencionar inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (por ejemplo, captopril, enalapril, delapril, etc.), antagonistas de angiotensina II (por ejemplo, candesartan cilexetil, candesartan, losartan, losartan potasio, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, tasosartan, olmesart, olmesartan medoxomil, azilsartan, etc.), antagonistas de calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardi-

pina, amlodipina, cilnidipina, etc.), β bloqueadores (por ejemplo, metoprolol, atenolol, propranolol, carvedilol, pindolol, etc.), clonidina, etc.

Como el agente anti-obesidad, se puede mencionar inhibidores de la absorción de monoamina (por ejemplo, fentermina, sibutramida, mazindol, fluoexetina, tesofensina, agonistas del receptor 2C de serotonina (por ejemplo, lorcaserin), antagonistas del receptor de serotonina 6, receptor de histamina H3, medicamentos reguladores de GABA (por ejemplo, topiramato), antagonistas de neuropéptido Y (por ejemplo, velneperit), antagonistas del receptor canabinoide (por ejemplo, rimona-bant, taranabant), agonistas ghrelinant, antagonistas del receptor ghrelin, inhibidores de la enzima de acilación de ghrelin, antagonistas del receptor opioide (por ejemplo, GSK-1521498), antagonistas del receptor orexin, agonistas del receptor melanocortin 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-5984), inhibidores de diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT1), inhibidores de acetil CoA carboxilasa (ACC), inhibidores de esteaoril-CoA desaturasa, inhibidores de la proteína de transferencia de tri-

glicérido microsomal (por ejemplo, R-256918), inhibidores del co-transportador de Na-glucosa (por ejemplo, JNJ-28431754, remogliflozin), inhibidores de NFkB (por ejemplo, HE-3286), agonistas PPAR (por ejemplo, GFT-505, DRF-11605), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, vanadato de sodio, Trodusquemin), agonistas GPR119 (por ejemplo, PSN-821), activadores glucocinasa (por ejemplo, AZD-1656), leptin, derivados leptin (por ejemplo, metreleptin), CNTF (factor neurotrófico ciliar), BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), agonistas colecistoquinina, preparaciones de péptido-1 similares de glucagon (GLP-1) (por ejemplo, preparaciones de GLP-1 animal extraído a partir del páncreas de ganado bovino o porcino; preparaciones de GLP-1 humano genéticamente sintetizado utilizando *Escherichia coli* o levadura; fragmento o derivado de GLP-1 (por ejemplo, exenatido, liraglutido)), preparaciones de amilin (por ejemplo, pramlintido, AC-2307), agonistas del neuropéptido Y (por ejemplo, PYY3-36, derivado de PYY3-36, obinepitido, TM-30339, TM-30335), preparaciones de oxintomodulin; preparaciones de FGF21 (por ejemplo, preparaciones de FGF21 animal extraído a partir del páncreas de ganado bovino o porcino; preparaciones de FGF21 humano sintetizado genéticamente uti-

lizando *Escherichia coli* o levadura; fragmento o derivado de FGF21)), disuasivos de alimentación (por ejemplo, P-57), etc.

Como diurético, se puede mencionar por ejemplo derivados de xantina (por ejemplo, salicilato de teobromuro de sodio, salicilato de teobromuro de calcio, etc.), preparaciones de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidrocloro tiazida, penflutiazida, politiazida, meticlotiazida, etc.), preparaciones antialdosterona (por ejemplo, espirono-lactona, triamtereno, etc.), inhibidores de anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida, etc.), agentes clorobenceno sulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusido, indapamida, etc.), azosemida, isosorbide, ácido etacrínico, piretanido, bumetanido, furosemida, etc.

Como agentes antitrombóticos, se puede mencionar por ejemplo heparina (por ejemplo, heparina sodio, heparina calcio, enoxaparina sodio, dalteparina sodio), warfarina (por ejemplo, warfarina potasio), medicamentos anti-trombina (por ejemplo, aragatroban, dabigatran), inhibidores Fxa (por ejemplo, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, YM150, compuestos descritos en WO02/06234, WO2005/030740, WO2005/058823 o

WO2005/113504), agentes trombolíticos (por ejemplo, uroquinasa, tisoquinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa), inhibidores de acumulación de plaquetas (por ejemplo, hidrocloreto de ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, E5555, SHC530348, cilostazol, etilicosapentato, beraprost sodio, hidrocloreto de sarpogrelato), etc.

Cuando se utilizan combinadas la preparación sólida de la presente invención y un medicamento concomitante, su período de administración no está limitado y pueden ser administrados al paciente simultáneamente o en forma escalonada.

Además, la preparación sólida de la presente invención y un medicamento concomitante pueden ser administrados como preparaciones separadas o como una preparación simple que contiene a la preparación sólida de la presente invención y un medicamento concomitante.

Se puede determinar adecuadamente la dosis del medicamento concomitante, basado en la dosis empleada en situaciones clínicas de cada medicamento. Se puede determinar adecuadamente la proporción de mezcla de la preparación sólida de la presente invención y un medicamento concomitante, dependiendo del paciente, vía de administración, enfermedad objetivo, síntomas, combina-

ción, etc. Cuando el paciente es una persona, por ejemplo, se puede utilizar un medicamento concomitante en 0,01 a 100 partes en peso con relación a 1 parte en peso de la preparación sólida de la presente invención.

Utilizando un medicamento concomitante en esta forma, se puede obtener efectos superiores de:

(1) un efecto mejorador de la acción de la preparación sólida de la presente invención o un medicamento concomitante (efecto sinérgico de acciones del medicamento);

(2) un efecto reductor de la dosis de la preparación sólida de la presente invención o un medicamento concomitante (efecto reductor de la dosis del medicamento en comparación con la administración simple);

(3) un efecto reductor de la acción secundaria de la preparación sólida de la presente invención o un medicamento concomitante; etc.

La presente invención proporciona también un método para mejorar la propiedad de disolución y un método para estabilizar a un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo; y/o un antagonista de calcio, contenido en la preparación sólida, el cual comprende la adición de alcohol de azúcar. De acuerdo con la presente invención, se mejora significativamente

la propiedad de disolución de un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo en la preparación sólida.

Ejemplos

Se explica detalladamente a la presente invención en los siguientes Ejemplos y Ejemplos Experimentales, lo cuales no serán interpretados como limitativos.

En los siguientes Ejemplos y Ejemplos Experimentales, como los componentes (aditivos) diferentes al ingrediente activo, se utilizaron productos compatibles con Japanese Pharmacopoeia 15th Revision, Japanese Pharmacopoeia, Japanese Pharmaceutical Codex o Japanese Pharmaceutical Excipients.

En los siguientes Ejemplos, como un compuesto representado por la fórmula (I) mencionada anteriormente o una sal del mismo, se utilizó al compuesto A o compuesto B.

Ejemplo 1

Tabla 1

Composición por preparación (130 mg)

Compuesto A	8 mg
Besilato de amlodipina	6,93 mg (5 mg como amlodipina)
D-manitol	82,754 mg
Celulosa microcristalina	20 mg

Hidroxipropilcelulosa	4 mg
Macrogol 6000	1,8 mg
Croscarmelosa sodio	5,6 mg
Estearato de magnesio	0,9 mg
Oxido férrico rojo	0,016 mg
Total	130 mg

(1) Se disolvió hidroxipropilcelulosa (720,0 gramos) y macrogol 6000 (324,0 gramos) en agua purificada (9000 mg) para dar la solución I de fijación. Se dispersó óxido férrico rojo (2,880 gramos) en agua purificada (2880 gramos) para dar la dispersión I. Se mezcló a la solución I de fijación con la dispersión I y agua purificada (720,0 gramos) para dar la solución II de fijación. Se mezcló uniformemente besilato de amlodipina (1523 gramos), compuesto A (1449 gramos), D-manitol (14880 gramos) y celulosa microcristalina (3600 gramos) en un granulador con lecho fluido (FD-S2, POWREX Co, Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba a la solución II de fijación, después de lo cual se secó para obtener un gránulo. Una parte del gránulo así obtenido fue molida con un tamiz de troquelado de 1,5 mmf, en un molino de tamizado (P-3, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) a fin de obtener un gránulo molido.

(2) Al gránulo molido así obtenido (40760 gramos (2 tandas)) se agregó croscarmelosa sodio (1848 gramos) y estearato de magnesio (297,0 gramos) y se mezclaron en un mezclador giratorio (TM20-0-0, Suehiro Kakoki Co., Ltd.) para obtener un gránulo mezclado.

(3) El gránulo mezclado obtenido anteriormente fue transformado en tabletas mediante una máquina giratoria (AQUARIUS-36K, Kikusui Seisakusho) con un diámetro de troquel de 7,0 mm (presión para formar las tabletas: 10 kN; peso por tableta: 130 mg) a fin de obtener tabletas simples con la composición ilustrada en la Tabla 1.

Ejemplo 2

Tabla 2

Composición por preparación (130 mg)

Compuesto A	8 mg
Besilato de amlodipina	6,93 mg (5 mg como amlodipina)
D-manitol	82,705 mg
Celulosa microcristalina	20 mg
Hidroxipropilcelulosa	4 mg
Macrogol 6000	1,8 mg
Croscarmelosa sodio	5,6 mg
Estearato de magnesio	0,9 mg
Oxido férrico rojo	0,065 mg

Total	130 mg
-------	--------

(1) Se disolvió hidroxipropilcelulosa (720,0 gramos) y macrogol 6000 (324,0 gramos) en agua purificada (9900 mg) para dar la solución I de fijación. Se dispersó óxido férrico rojo (11,70 gramos) en agua purificada (1800 gramos) para dar la dispersión I. Se mezcló a la solución I de fijación con la dispersión I y agua purificada (540,0 gramos) para dar la solución II de fijación. Se mezcló uniformemente besilato de amlodipina (1253 gramos), compuesto A (1449 gramos), D-manitol (14870 gramos) y celulosa microcristalina (3600 gramos) en un granulador con lecho fluido (FD-S2, POWREX Co., Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba a la solución II de fijación, después de lo cual se secó para obtener un gránulo. Una parte del gránulo así obtenido fue molida con un tamiz de troquelado de 1,5 mmf, en un molino de tamizado (P-3, Showa Kagakukai Co., Ltd.) a fin de obtener un gránulo molido.

(2) Al gránulo molido así obtenido (40760 gramos (2 tandas)) se agregó croscarmelosa sodio (1848 gramos) y estearato de magnesio (297,0 gramos) y se mezclaron en un mezclador giratorio (TM20-0-0, Suehiro Kakoki Co., Ltd.) para obtener un gránulo mezclado.

(3) El gránulo mezclado obtenido anteriormente fue transformado en tabletas mediante una máquina giratoria (AQUARIUS-36K, Kikusui Seisakusho) con un diámetro largo de 8,5 mm y un diámetro corto de 5,0 mm de troquel (presión para formar las tabletas: 8 kN; peso por tableta: 130 mg) a fin de obtener tabletas simples con la composición ilustrada en la Tabla 2.

Ejemplo 3

Tabla 3

Composición por preparación (130 mg)

Compuesto A	8 mg
Besilato de amlodipina	3,47 mg (2,5 mg como amlodipina)
D-manitol	86,165 mg
Celulosa microcristalina	20 mg
Hidroxipropilcelulosa	4 mg
Macrogol 6000	1,8 mg
Croscarmelosa sodio	5,6 mg
Estearato de magnesio	0,9 mg
Oxido férrico amarillo	0,065 mg
Total	130 mg

(1) Se disolvió hidroxipropilcelulosa (720,0 gramos) y macrogol 6000 (324,0 gramos) en agua purificada (9900 mg) para dar la solución I de fijación. Se dis-

persó óxido férrico amarillo (11,70 gramos) en agua purificada (1800 gramos) para dar la dispersión I. Se mezcló a la solución I de fijación con la dispersión I y agua purificada (540,0 gramos) para dar la solución II de fijación. Se mezcló uniformemente besilato de amlodipina (627,7 gramos), compuesto A (1449 gramos), D-manitol (15550 gramos) y celulosa microcristalina (3600 gramos) en un granulador con lecho fluido (FD-S2, POWREX Co., Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba a la solución II de fijación, después de lo cual se secó para obtener un gránulo. Una parte del gránulo así obtenido fue molida con un tamiz de troquelado de 1,5 mmf, en un molino de tamizado (P-3, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) a fin de obtener un gránulo molido.

(2) Al gránulo molido así obtenido (40760 gramos (2 tandas)) se agregó croscarmelosa sodio (1848 gramos) y estearato de magnesio (297,0 gramos) y se mezclaron en un mezclador giratorio (TM20-0-0, Suehiro Kakoki Co., Ltd.) para obtener un gránulo mezclado.

(3) El gránulo mezclado obtenido anteriormente fue transformado en tabletas mediante una máquina giratoria (AQUARIUS-36K, Kikusui Seisakusho) con un diámetro largo de 8,5 mm y un diámetro corto de 5,0 mm de

troquel (presión para formar las tabletas: 8 kN; peso por tableta: 130 mg) a fin de obtener tabletas simples con la composición ilustrada en la Tabla 3.

Ejemplo 4

Tabla 4

Composición por preparación (130 mg)

Compuesto A	4 mg
Besilato de amlodipina	6,93 mg (5 mg como amlodipina)
D-manitol	86,705 mg
Celulosa microcristalina	20 mg
Hidroxipropilcelulosa	4 mg
Macrogol 6000	1,8 mg
Croscarmelosa sodio	5,6 mg
Estearato de magnesio	0,9 mg
Oxido férrico rojo	0,065 mg
Total	130 mg

(1) Se disolvió hidroxipropilcelulosa (720,0 gramos) y macrogol 6000 (324,0 gramos) en agua purificada (9900 mg) para dar la solución I de fijación. Se dispersó óxido férrico rojo (11,70 gramos) en agua purificada (1800 gramos) para dar la dispersión I. Se mezcló a la solución I de fijación con la dispersión I y agua purificada (540,0 gramos) para dar la solución II de

fijación. Se mezcló uniformemente besilato de amlodipina (1253 gramos), compuesto A (724,3 gramos), D-manitol (15600 gramos) y celulosa microcristalina (3600 gramos) en un granulador con lecho fluido (FD-S2, POWREX Co., Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba a la solución II de fijación, después de lo cual se secó para obtener un gránulo. Una parte del gránulo así obtenido fue molida con un tamiz de troquelado de 1,5 mmf, en un molino de tamizado (P-3, Showa Kagakukai Co., Ltd.) a fin de obtener un gránulo molido.

(2) Al gránulo molido así obtenido (40760 gramos (2 tandas)) se agregó croscarmelosa sodio (1848 gramos) y estearato de magnesio (297,0 gramos) y se mezclaron en un mezclador giratorio (TM20-0-0, Suehiro Kakoki Co., Ltd.) para obtener un gránulo mezclado.

(3) El gránulo mezclado obtenido anteriormente fue transformado en tabletas mediante una máquina giratoria (AQUARIUS-36K, Kikusui Seisakusho) con un diámetro de troquel de 7 mm (presión para formar las tabletas: 10 kN; peso por tableta: 130 mg) a fin de obtener tabletas simples con la composición ilustrada en la Tabla 4.

Ejemplo 5

Tabla 5

Composición por preparación (130 mg)

Compuesto A	4 mg
Besilato de amlodipina	3,47 mg (2,5 mg como amlodipina)
D-manitol	90,165 mg
Celulosa microcristalina	20 mg
Hidroxipropilcelulosa	4 mg
Macrogol 6000	1,8 mg
Croscarmelosa sodio	5,6 mg
Estearato de magnesio	0,9 mg
Oxido férrico amarillo	0,065 mg
Total	130 mg

(1) Se disolvió hidroxipropilcelulosa (720,0 gramos) y macrogol 6000 (324,0 gramos) en agua purificada (9900 mg) para dar la solución I de fijación. Se dispersó óxido férrico amarillo (11,70 gramos) en agua purificada (1800 gramos) para dar la dispersión I. Se mezcló a la solución I de fijación con la dispersión I y agua purificada (540,0 gramos) para dar la solución II de fijación. Se mezcló uniformemente besilato de amlodipina (627,7 gramos), compuesto A (724,3 gramos), D-manitol (16220 gramos) y celulosa microcristalina (3600 gramos) en un granulador con lecho fluido (FD-S2, POWREX Co., Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se

rociaba a la solución II de fijación, después de lo cual se secó para obtener un gránulo. Una parte del gránulo así obtenido fue molida con un tamiz de troquelado de 1,5 mmf, en un molino de tamizado (P-3, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) a fin de obtener un gránulo molido.

(2) Al gránulo molido así obtenido (40760 gramos (2 tandas)) se agregó croscarmelosa sodio (1848 gramos) y estearato de magnesio (297,0 gramos) y se mezclaron en un mezclador giratorio (TM20-0-0, Suehiro Kakoki Co., Ltd.) para obtener un gránulo mezclado.

(3) El gránulo mezclado obtenido anteriormente fue transformado en tabletas mediante una máquina giratoria (AQUARIUS-36K, Kikusui Seisakusho) con un diámetro de troquel de 7 mm (presión para formar las tabletas: 10 kN; peso por tableta: 130 mg) a fin de obtener tabletas simples con la composición ilustrada en la Tabla 5.

Ejemplo 6

Tabla 6

Composición por preparación (130 mg)

Compuesto A	8 mg
-------------	------

Besilato de amlodipina	6,93 mg (5 mg como amlodipina)
D-manitol	82,666 mg
Celulosa microcristalina	20 mg
Hidroxipropilcelulosa	4 mg
Macrogol 6000	1,8 mg
Croscarmelosa sodio	5,6 mg
Estearato de magnesio	0,9 mg
Oxido férrico rojo	0,104 mg
Total	130 mg

(1) Se disolvió hidroxipropilcelulosa (720,0 gramos) y macrogol 6000 (324,0 gramos) en agua purificada (9900 mg) para dar la solución I de fijación. Se dispersó óxido férrico rojo (18,72 gramos) en agua purificada (1800 gramos) para dar la dispersión I. Se mezcló a la solución I de fijación con la dispersión I y agua purificada (540,0 gramos) para dar la solución II de fijación. Se mezcló uniformemente besilato de amlodipina (1248 gramos), compuesto A (1446 gramos), D-manitol (14870 gramos) y celulosa microcristalina (3600 gramos) en un granulador con lecho fluido (FD-S2, POWREX Co., Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba a la solución II de fijación, después de lo cual se secó para obtener un gránulo. Una parte del gránulo

así obtenido fue molida con un tamiz de troquelado de 1,5 mmf, en un molino de tamizado (P-3, Showa Kagakukai Co., Ltd.) a fin de obtener un gránulo molido.

(2) Al gránulo molido así obtenido (20380 gramos) se agregó croscarmelosa sodio (924,0 gramos) y estearato de magnesio (148,5 gramos) y se mezclaron en un mezclador giratorio (TM20-0-0, Suehiro Kakoki Co., Ltd.) para obtener un gránulo mezclado.

(3) El gránulo mezclado obtenido anteriormente fue transformado en tabletas mediante una máquina giratoria (AQUARIUS-36K, Kikusui Seisakusho) con un diámetro largo de 8,5 mm y un diámetro corto de 5,0 mm de troquel (presión para formar las tabletas: 8 kN; peso por tableta: 130 mg) a fin de obtener tabletas simples con la composición ilustrada en la Tabla 6.

Ejemplo 7

Tabla 7

Composición por preparación (130 mg)

Compuesto A	8 mg
Besilato de amlodipina	3,47 mg (2,5 mg como amlodipina)
D-manitol	86,126 mg
Celulosa microcristalina	20 mg
Hidroxipropilcelulosa	4 mg
Macrogol 6000	1,8 mg

Croscarmelosa sodio	5,6 mg
Estearato de magnesio	0,9 mg
Oxido férrico amarillo	0,104 mg
Total	130 mg

(1) Se disolvió hidroxipropilcelulosa (720,0 gramos) y macrogol 6000 (324,0 gramos) en agua purificada (9900 mg) para dar la solución I de fijación. Se dispersó óxido férrico amarillo (18,72 gramos) en agua purificada (1800 gramos) para dar la dispersión I. Se mezcló a la solución I de fijación con la dispersión I y agua purificada (540,0 gramos) para dar la solución II de fijación. Se mezcló uniformemente besilato de amlodipina (625,2 gramos), compuesto A (1446 gramos), D-manitol (15500 gramos) y celulosa microcristalina (3600 gramos) en un granulador con lecho fluido (FD-S2, POWREX Co., Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba a la solución II de fijación, después de lo cual se secó para obtener un gránulo. Una parte del gránulo así obtenido fue molida con un tamiz de troquelado de 1,5 mmf, en un molino de tamizado (P-3, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) a fin de obtener un gránulo molido.

(2) Al gránulo molido así obtenido (20380 gramos) se agregó croscarmelosa sodio (924,0 gramos) y estearato de magnesio (148,5 gramos) y se mezclaron en un mezclador giratorio (TM20-0-0, Suehiro Kakoki Co., Ltd.) para obtener un gránulo mezclado.

(3) El gránulo mezclado obtenido anteriormente fue transformado en tabletas mediante una máquina giratoria (AQUARIUS-36K, Kikusui Seisakusho) con un diámetro largo de 8,5 mm y un diámetro corto de 5,0 mm de troquel (presión para formar las tabletas: 8 kN; peso por tableta: 130 mg) a fin de obtener tabletas simples con la composición ilustrada en la Tabla 7.

Ejemplo 8

Tabla 8
Composición por preparación (130 mg)

Compuesto A	8 mg
Besilato de amlodipina	6,93 mg (5 mg como amlodipina)
D-manitol	83,166 mg
Celulosa microcristalina	20 mg
Hidroxipropilcelulosa	4 mg
Macrogol 6000	1,3 mg
Croscarmelosa sodio	5,6 mg
Estearato de magnesio	0,9 mg
Oxido férrico amarillo	0,104 mg

Total	130 mg
-------	--------

(1) Se disolvió hidroxipropilcelulosa (144,0 gramos) en agua purificada (1980 mg) para dar la solución I de fijación. Se dispersó óxido férrico amarillo (3,744 gramos) en agua purificada (360,0 gramos) para dar la dispersión I. Se mezcló a la solución I de fijación con la dispersión I y agua purificada (108,0 gramos) para dar la solución II de fijación. Se disolvió macrogol 6000 (4,680 gramos) en la solución II de fijación (259,6 gramos) para dar la solución III de fijación. Se mezcló uniformemente besilato de amlodipina (24,95 gramos), compuesto A (28,80 gramos), D-manitol (299,4 gramos) y celulosa microcristalina (72,00 gramos) en un granulador con lecho fluido (Lab-1, POWREX Co., Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba a la solución III de fijación, después de lo cual se secó para obtener un gránulo. Una parte del gránulo así obtenido fue tamizada con un tamiz (tamaño de malla 16) para dar un gránulo molido.

(2) Al gránulo molido así obtenido (370,5 gramos) se agregó croscarmelosa sodio (16,80 gramos) y estearato de magnesio (2,700 gramos) y se mezclaron en una

bolsa de polietileno (4,9 litros) para obtener un gránulo mezclado.

(3) El gránulo mezclado obtenido anteriormente fue transformado en tabletas mediante una máquina giratoria (Correct 19K, Kikusui Seisakusho) con un diámetro largo de 8,5 mm y un diámetro corto de 5,0 mm de troquel (presión para formar las tabletas: 7,5 kN; peso por tableta: 130 mg) a fin de obtener tabletas simples con la composición ilustrada en la Tabla 8.

Ejemplo 9

Tabla 9

Composición por preparación (130 mg)

Compuesto A	8 mg
Besilato de amlodipina	6,93 mg (5 mg como amlodipina)
D-manitol	80,566 mg
Celulosa microcristalina	20 mg
Hidroxipropilcelulosa	4 mg
Macrogol 6000	3,9 mg
Croscarmelosa sodio	5,6 mg
Estearato de magnesio	0,9 mg
Oxido férrico rojo	0,104 mg
Total	130 mg

(1) Se disolvió hidroxipropilcelulosa (144,0 gramos) en agua purificada (1980 mg) para dar la solución I de fijación. Se dispersó óxido férrico rojo (3,744 gramos) en agua purificada (360,0 gramos) para dar la dispersión I. Se mezcló a la solución I de fijación con la dispersión I y agua purificada (108,0 gramos) para dar la solución II de fijación. Se disolvió macrogol 6000 (14,04 gramos) en la solución II de fijación (259,6 gramos) para dar la solución III de fijación. Se mezcló uniformemente besilato de amlodipina (24,95 gramos), compuesto A (28,80 gramos), D-manitol (290,0 gramos) y celulosa micro-cristalina (72,00 gramos) en un granulador con lecho fluido (Lab-1, POWREX Co., Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba a la solución III de fijación, después de lo cual se secó para obtener un gránulo. Una parte del gránulo así obtenido fue tamizada con un tamiz (tamaño de malla 16) para dar un gránulo molido.

(2) Al gránulo molido así obtenido (370,5 gramos) se agregó croscarmelosa sodio (16,80 gramos) y estearato de magnesio (2,700 gramos) y se mezclaron en una bolsa de polietileno (4,9 litros) para obtener un gránulo mezclado.

(3) El gránulo mezclado obtenido anteriormente fue transformado en tabletas mediante una máquina giratoria (Correct 19K, Kikusui Seisakusho) con un diámetro largo de 8,5 mm y un diámetro corto de 5,0 mm de troquel (presión para formar las tabletas: 7,5 kN; peso por tableta: 130 mg) a fin de obtener tabletas simples con la composición ilustrada en la Tabla 9.

Ejemplo 10

Tabla 10

Composición por preparación (130 mg)

Compuesto A	8 mg
Besilato de amlodipina	6,93 mg (5 mg como amlodipina)
D-manitol	77,966 mg
Celulosa microcristalina	20 mg
Hidroxipropilcelulosa	4 mg
Macrogol 6000	6,5 mg
Croscarmelosa sodio	5,6 mg
Estearato de magnesio	0,9 mg
Oxido férrico rojo	0,104 mg
Total	130 mg

(1) Se disolvió hidroxipropilcelulosa (144,0 gramos) en agua purificada (1980 mg) para dar la solución

I de fijación. Se dispersó óxido férrico rojo (3,744 gramos) en agua purificada (360,0 gramos) para dar la dispersión I. Se mezcló a la solución I de fijación con la dispersión I y agua purificada (108,0 gramos) para dar la solución II de fijación. Se disolvió macrogol 6000 (23,40 gramos) en la solución II de fijación (259,6 gramos) para dar la solución III de fijación. Se mezcló uniformemente besilato de amlodipina (24,95 gramos), compuesto A (28,80 gramos), D-manitol (280,7 gramos) y celulosa micro-cristalina (72,00 gramos) en un granulador con lecho fluido (Lab-1, POWREX Co., Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba a la solución III de fijación, después de lo cual se secó para obtener un gránulo. Una parte del gránulo así obtenido fue tamizada con un tamiz (tamaño de malla 16) para dar un gránulo molido.

(2) Al gránulo molido así obtenido (370,5 gramos) se agregó croscarmelosa sodio (16,80 gramos) y estearato de magnesio (2,700 gramos) y se mezclaron en una bolsa de polietileno (4,9 litros) para obtener un gránulo mezclado.

(3) El gránulo mezclado obtenido anteriormente fue transformado en tabletas mediante una máquina giratoria (Correct 19K, Kikusui Seisakusho) con un diáme-

tro largo de 8,5 mm y un diámetro corto de 5,0 mm de troquel (presión para formar las tabletas: 7,5 kN; peso por tableta: 130 mg) a fin de obtener tabletas simples con la composición ilustrada en la Tabla 10.

Ejemplo 11

Tabla 11

Composición por preparación (130 mg)

Compuesto A	8 mg
Besilato de amlodipina	6,93 mg (5 mg como amlodipina)
D-manitol	74,066 mg
Celulosa microcristalina	20 mg
Hidroxipropilcelulosa	4 mg
Macrogol 6000	10,4 mg
Croscarmelosa sodio	5,6 mg
Estearato de magnesio	0,9 mg
Oxido férrico rojo	0,104 mg
Total	130 mg

(1) Se disolvió hidroxipropilcelulosa (144,0 gramos) en agua purificada (1980 mg) para dar la solución I de fijación. Se dispersó óxido férrico rojo (3,744 gramos) en agua purificada (360,0 gramos) para dar la dispersión I. Se mezcló a la solución I de fijación con la dispersión I y agua purificada (108,0 gramos)

para dar la solución II de fijación. Se disolvió macrogol 6000 (37,44 gramos) en la solución II de fijación (259,6 gramos) para dar la solución III de fijación. Se mezcló uniformemente besilato de amlodipina (24,95 gramos), compuesto A (28,80 gramos), D-manitol (266,6 gramos) y celulosa micro-cristalina (72,00 gramos) en un granulador con lecho fluido (Lab-1, POWREX Co., Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba a la solución III de fijación, después de lo cual se secó para obtener un gránulo. Una parte del gránulo así obtenido fue tamizada con un tamiz (tamaño de malla 16) para dar un gránulo molido.

(2) Al gránulo molido así obtenido (370,5 gramos) se agregó croscarmelosa sodio (16,80 gramos) y estearato de magnesio (2,700 gramos) y se mezclaron en una bolsa de polietileno (4,9 litros) para obtener un gránulo mezclado.

(3) El gránulo mezclado obtenido anteriormente fue transformado en tabletas mediante una máquina giratoria (Correct 19K, Kikusui Seisakusho) con un diámetro largo de 8,5 mm y un diámetro corto de 5,0 mm de troquel (presión para formar las tabletas: 7,5 kN; peso por tableta: 130 mg) a fin de obtener tabletas simples con la composición ilustrada en la Tabla 11.

Ejemplo 12

Tabla 12

Composición por preparación (135 mg)

Compuesto B	40 mg
Besilato de amlodipina	6,93 mg (5 mg como amlodipina)
D-manitol	40,1 mg
Celulosa microcristalina	9,72 mg
Hidroxipropilcelulosa	5,2 mg
Macrogol 6000	4 mg
Crospovidona	9,75 mg
Celulosa microcristalina	13 mg
Estearato de magnesio	1,3 mg
Premezcla I	5 mg
Total	135 mg

(1) Se disolvió hidroxipropilcelulosa (208,0 gramos) y macrogol 6000 (160,0 gramos) en agua purificada (2392,0 gramos) para dar una solución de fijación. Se mezcló uniformemente besilato de amlodipina (277,2 gramos), compuesto B (1605,0 gramos), D-manitol (1599,0 gramos) y celulosa microcristalina (388,8 gramos) en un granulador con lecho fluido (FD-5\$, POWREX Co., Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba a la solución de fijación, después de lo cual se secó pa-

ra obtener un gránulo. Una parte del gránulo así obtenido fue molido con un tamiz de troquelado de 1,5 mmf en un molino de tamizado (P-3, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) para dar un gránulo molido.

(2) Al gránulo molido así obtenido (3602,0 gramos) se agregó crospovidona (331,5 gramos), celulosa microcristalina (442,0 gramos) y estearato de magnesio (44,201 gramos) y se mezclaron en un mezclador giratorio (TM-15, Suehiro Kakoki Co., Ltd.) para obtener un gránulo mezclado.

(3) El gránulo mezclado obtenido anteriormente fue transformado en tabletas mediante una máquina gírtoria (Correct 19K, Kikusui Seisakusho) con un diámetro de troquel de 7,0 mm (presión para formar las tabletas: 4 kN; peso por tableta: 130 mg) a fin de obtener tabletas con núcleo.

(4) Se disolvió la Premezcla I (240,0 gramos) en agua purificada (2160,0 gramos) para obtener una solución de recubrimiento con película. Se formó este recubrimiento rociando uniformemente a la solución sobre las tabletas con núcleo (3120,0 gramos) en una máquina de recubrimiento con película (DRC-500, POWREX Co., Ltd.) para obtener las tabletas recubiertas con película de la composición ilustrada en la Tabla 12 (peso por

tableta: 135 mg). Aquí la ^{pre}mezcla I es un polvo premezclado. La composición de la premezcla I se muestra en la Tabla 12a.

Tabla 12a

Composición de la premezcla I

	Proporción por peso
hipromelosa	9,0
macrogol 6000	2,0
dióxido de titanio	1,0
óxido férrico amarillo	0,2

Ejemplo 13

Tabla 13

Composición por preparación (135 mg)

Compuesto B	20 mg
Besilato de amlodipina	6,93 mg (5 mg como amlodipina)
D-manitol	60,1 mg
Celulosa microcristalina	9,72 mg
Hidroxipropilcelulosa	5,2 mg
Macrogol 6000	4 mg
Crospovidona	9,75 mg
Celulosa microcristalina	13 mg
Estearato de magnesio	1,3 mg

Premezcla I	5 mg
Total	135 mg

(1) Se disolvió hidroxipropilcelulosa (20,80 gramos) y macrogol 6000 (16,00 gramos) en agua purificada (239,2 gramos) para dar una solución de fijación. Se mezcló uniformemente besilato de amlodipina (27,72 gramos), compuesto B (80,00 gramos), D-manitol (240,4 gramos) y celulosa microcristalina (38,88 gramos) en un granulador con lecho fluido (Lab-1, POWREX Co., Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba a la solución de fijación, después de lo cual se secó para obtener un gránulo. Una parte del gránulo así obtenido fue tamizada con un tamiz (tamaño de malla 16) para dar un gránulo molido.

(2) Al gránulo molido así obtenido (370,8 gramos) se agregó crospovidona (34,13 gramos), celulosa microcristalina (45,50 gramos) y estearato de magnesio (4,550 gramos) y se mezclaron en una bolsa de polietileno (4,9 litros) para obtener un gránulo mezclado.

(3) El gránulo mezclado obtenido anteriormente fue transformado en tabletas mediante una máquina giratoria (VEL-5, Kikusui Seisakusho) con un diámetro de troquel de 7,0 mm (presión para formar las tabletas: 4

KN; peso por tableta: 130 mg) a fin de obtener tabletas con núcleo.

(4) Se disolvió la premezcla I (40,0 gramos) en agua purificada (360,0 gramos) para obtener una solución de recubrimiento con película. Se formó este recubrimiento rociando uniformemente a la solución sobre las tabletas con núcleo (200,0 gramos) en una máquina de recubrimiento con película (DRC-200, POWREX Co., Ltd.) para obtener las tabletas recubiertas con película de la composición ilustrada en la Tabla 13 (peso por tableta: 135 mg). Aquí la premezcla I es un polvo premezclado. La composición de la premezcla I se muestra en la Tabla 13a.

Tabla 13a

Composición de la premezcla I

	proporción por peso
hipromelosa	9,0
macrogol	2,0
dióxido de titanio	1,0
óxido férrico amarillo	0,2

Ejemplo 14

Tabla 14

Composición por preparación (135 mg)

Compuesto B	20 mg
Besilato de amlodipina	3,47 mg (2,5 mg como amlodipina)
D-manitol	63,56 mg
Celulosa microcristalina	9,72 mg
Hidroxipropilcelulosa	5,2 mg
Macrogol 6000	4 mg
Crospovidona	9,75 mg
Celulosa microcristalina	13 mg
Estearato de magnesio	1,3 mg
Premezcla I	5 mg
Total	135 mg

(1) Se disolvió hidroxipropilcelulosa (20,80 gramos) y macrogol 6000 (16,00 gramos) en agua purificada (239,2 gramos) para dar una solución de fijación. Se mezcló uniformemente besilato de amlodipina (13,88 gramos), compuesto B (80,00 gramos), D-manitol (254,2 gramos) y celulosa microcristalina (38,88 gramos) en un granulador con lecho fluido (Lab-1, POWREX Co., Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba a la solución de fijación, después de lo cual se secó para obtener un gránulo. Una parte del gránulo así obtenido fue tamizada con un tamiz (tamaño de malla 16) para dar un gránulo molido.

(2) Al gránulo molido así obtenido (370,8 gramos) se agregó crospovidona (34,13 gramos), celulosa microcristalina (45,50 gramos) y estearato de magnesio (4,550 gramos) y se mezclaron en una bolsa de polietileno (4,9 litros) para obtener un gránulo mezclado.

(3) El gránulo mezclado obtenido anteriormente fue transformado en tabletas mediante una máquina giratoria (VEL-5, Kikusui Seisakusho) con un diámetro de troquel de 7,0 mm (presión para formar las tabletas: 4 kN; peso por tableta: 130 mg) a fin de obtener tabletas con núcleo.

(4) Se disolvió la premezcla I (40,0 gramos) en agua purificada (360,0 gramos) para obtener una solución de recubrimiento con película. Se formó este recubrimiento rociando uniformemente a la solución sobre las tabletas con núcleo (200,0 gramos) en una máquina de recubrimiento con película (DRC-200, POWREX Co., Ltd.) para obtener las tabletas recubiertas con película de la composición ilustrada en la Tabla 14 (peso por tableta: 135 mg).

Ejemplo 15

Tabla 15

Composición por preparación (135,154 mg)

Compuesto B	10 mg
-------------	-------

Besilato de amlodipina	3,465 mg (2.5 mg como amlodipina)
D-manitol	83,535 mg
Celulosa microcristalina	13 mg
Hidroxipropilcelulosa	3,9 mg
Macrogol 6000	1,8 mg
Hidroxipropil celulosa con baja sustitución	13 mg
Estearato de magnesio	1,3 mg
Hipromelosa	3,829 mg
Dióxido de titanio	0,512 mg
Macrogol 6000	0,768 mg
Oxido férrico rojo	0,011 mg
Oxido férrico amarillo	0,034 mg
Total	135,154 mg

(1) Se disolvió hidroxipropilcelulosa (35,10 gramos) y macrogol 6000 (16,20 gramos) en agua purificada (403,7 gramos) para dar una solución de fijación. Se mezcló uniformemente besilato de amlodipina (10,40 gramos), compuesto B (30,00 gramos), D-manitol (250,6 gramos) y celulosa microcristalina (39,00 gramos) en un granulador con lecho fluido (Lab-1, POWREX Co., Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba a la solución de fijación, después de lo cual se secó para obtener un gránulo. Una parte del gránulo así obte-

nido fue tamizada con un tamiz (tamaño de malla 16) para dar un gránulo molido.

(2) Al gránulo molido así obtenido (289,3 gramos) se agregó hidroxipropil celulosa con baja sustitución (32,50 gramos) y estearato de magnesio (3,250 gramos) y se mezcló en una bolsa de polietileno (4,9 litros) para obtener un gránulo mezclado.

(3) El gránulo mezclado obtenido anteriormente fue transformado en tabletas mediante una máquina giratoria (VEL-5, Kikusui Seisakusho) con un diámetro de troquel de 6,5 mm (presión para formar las tabletas: 5 kN; peso por tableta: 130 mg) a fin de obtener tabletas con núcleo;

(4) Se disolvió hipromelosa (57,44 gramos) y macrogol 6000 (11,52 gramos) en agua purificada (375,0 gramos) para obtener una solución I de recubrimiento con película. Se dispersó dióxido de titanio (7,680 gramos), óxido férrico rojo (0,1650 gramos) y óxido férrico amarillo (0,5100 gramos) en agua purificada (330,0 gramos) para dar una dispersión I. Se mezcló a la solución I de recubrimiento con película, a la dispersión I y al agua purificada (68,25 gramos) para dar la solución II de recubrimiento con película. Se formó este recubrimiento de película rociando uniformemente a

la solución II sobre las tabletas con núcleo (120,0 gramos) en una máquina de recubrimiento con película (DRC-200, POWREX Co., Ltd.) para obtener las tabletas recubiertas con película con la composición ilustrada en la Tabla 15 (peso por tableta: 135,154 mg).

Ejemplo 16

Tabla 16

Composición por preparación (135,154 mg)

Compuesto B	10 mg
Besilato de amlodipina	6,93 mg (5 mg como amlodipina)
D-manitol	80,07 mg
Celulosa microcristalina	13 mg
Hidroxipropilcelulosa	3,9 mg
Macrogol 6000	1,8 mg
Hidroxipropil celulosa con baja sustitución	13 mg
Estearato de magnesio	1,3 mg
Hipromelosa	3,829 mg
Dióxido de titanio	0,512 mg
Macrogol 6000	0,768 mg
Oxido férrico rojo	0,011 mg
Oxido férrico amarillo	0,034 mg
Total	135,154 mg

(1) Se disolvió hidroxipropilcelulosa (35,10 gramos) y macrogol 6000 (16,20 gramos) en agua purificada (403,7 gramos) para dar una solución de fijación. Se mezcló uniformemente besilato de amlodipina (20,79 gramos), compuesto B (30,00 gramos), D-manitol (240,2 gramos) y celulosa microcristalina (39,00 gramos) en un granulador con lecho fluido (Lab-1, POWREX Co., Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba a la solución de fijación, después de lo cual se secó para obtener un gránulo. Una parte del gránulo así obtenido fue tamizada con un tamiz (tamaño de malla 16) para dar un gránulo molido.

(2) Al gránulo molido así obtenido (289,3 gramos) se agregó hidroxipropil celulosa con baja sustitución (32,50 gramos) y estearato de magnesio (3,250 gramos) y se mezcló en una bolsa de polietileno (4,9 litros) para obtener un gránulo mezclado.

(3) El gránulo mezclado obtenido anteriormente fue transformado en tabletas mediante una máquina giratoria (VEL-5, Kikusui Seisakusho) con un diámetro de troquel de 6,5 mm (presión para formar las tabletas: 5 kN; peso por tableta: 130 mg) a fin de obtener tabletas con núcleo;

(4) Se disolvió hipromelosa (57,44 gramos) y macrogol 6000 (11,52 gramos) en agua purificada (375,0 gramos) para obtener una solución I de recubrimiento con película. Se dispersó dióxido de titanio (7,680 gramos), óxido férrico rojo (0,1650 gramos) y óxido férrico amarillo (0,5100 gramos) en agua purificada (330,0 gramos) para dar una dispersión I. Se mezcló a la solución I de recubrimiento con película, a la dispersión I y al agua purificada (68,25 gramos) para dar la solución II de recubrimiento con película. Se formó este recubrimiento de película rociando uniformemente a la solución II sobre las tabletas con núcleo (120,0 gramos) en una máquina de recubrimiento con película (DRC-200, POWREX Co., Ltd.) para obtener las tabletas recubiertas con película con la composición ilustrada en la Tabla 16 (peso por tableta: 135,154 mg).

Ejemplo 17

Tabla 17

Composición por preparación (135,119 mg)

Compuesto B	20 mg
Besilato de amlodipina	3,465 mg (2,5 mg como amlodipina)
D-manitol	73,535 mg
Celulosa microcristalina	13 mg
Hidroxipropilcelulosa	3,9 mg
Macrogol 6000	1,8 mg
Hidroxipropil celulosa con baja sustitución	13 mg
Estearato de magnesio	1,3 mg
Hipromelosa	3,829 mg
Dióxido de titanio	0,512 mg
Macrogol 6000	0,768 mg
Oxido férrico rojo	0,01 mg
Total	135,154 mg

(1) Se disolvió hidroxipropilcelulosa (35,10 gramos) y macrogol 6000 (16,20 gramos) en agua purificada (403,7 gramos) para dar una solución de fijación. Se mezcló uniformemente besilato de amlodipina (10,40 gramos), compuesto B (60,00 gramos), D-manitol (220,6 gramos) y celulosa microcristalina (39,00 gramos) en un granulador con lecho fluido (Lab-1, POWREX Co.,

Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba a la solución de fijación, después de lo cual se secó para obtener un gránulo. Una parte del gránulo así obtenido fue tamizada con un tamiz (tamaño de malla 16) para dar un gránulo molido.

(2) Al gránulo molido así obtenido (289,3 gramos) se agregó hidroxipropil celulosa con baja sustitución (32,50 gramos) y estearato de magnesio (3,250 gramos) y se mezcló en una bolsa de polietileno (4,9 litros) para obtener un gránulo mezclado.

(3) El gránulo mezclado obtenido anteriormente fue transformado en tabletas mediante una máquina giratoria (VEL-5, Kikusui Seisakusho) con un diámetro de troquel de 6,5 mm (presión para formar las tabletas: 5 kN; peso por tableta: 130 mg) a fin de obtener tabletas con núcleo;

(4) Se disolvió hipromelosa (57,44 gramos) y macrogol 6000 (11,52 gramos) en agua purificada (375,0 gramos) para obtener una solución I de recubrimiento con película. Se dispersó dióxido de titanio (7,680 gramos) y óxido férrico rojo (0,1500 gramos) en agua purificada (330,0 gramos) para dar una dispersión I. Se mezcló a la solución I de recubrimiento con película, a la dispersión I y al agua purificada (68,25 gramos) pa-

ra dar la solución II de recubrimiento con película. Se formó este recubrimiento de película rociando uniformemente a la solución II sobre las tabletas con núcleo (120,0 gramos) en una máquina de recubrimiento con película (DRC-200, POWREX Co., Ltd.) para obtener las tabletas recubiertas con película con la composición ilustrada en la Tabla 17 (peso por tableta: 135,119 mg).

Ejemplo 18

Tabla 18
Composición por preparación (135,119 mg)

Compuesto B	20 mg
Besilato de amlodipina	6,93 mg (5 mg como amlodipina)
D-manitol	70,07 mg
Celulosa microcristalina	13 mg
Hidroxipropilcelulosa	3,9 mg
Macrogol 6000	1,8 mg
Hidroxipropil celulosa con baja sustitución	13 mg
Estearato de magnesio	1,3 mg
Hipromelosa	3,829 mg
Dióxido de titanio	0,512 mg
Macrogol 6000	0,768 mg
Oxido férrico rojo	0,01 mg

Total	135,119 mg
-------	------------

(1) Se disolvió hidroxipropilcelulosa (35,10 gramos) y macrogol 6000 (16,20 gramos) en agua purificada (403,7 gramos) para dar una solución de fijación. Se mezcló uniformemente besilato de amlodipina (20,79 gramos), compuesto B (60,00 gramos), D-manitol (210,2 gramos) y celulosa microcristalina (39,00 gramos) en un granulador con lecho fluido (Lab-1, POWREX Co., Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba a la solución de fijación, después de lo cual se secó para obtener un gránulo. Una parte del gránulo así obtenido fue tamizada con un tamiz (tamaño de malla 16) para dar un gránulo molido.

(2) Al gránulo molido así obtenido (289,3 gramos) se agregó hidroxipropil celulosa con baja sustitución (32,50 gramos) y estearato de magnesio (3,250 gramos) y se mezcló en una bolsa de polietileno (4,9 litros) para obtener un gránulo mezclado.

(3) El gránulo mezclado obtenido anteriormente fue transformado en tabletas mediante una máquina giratoria (VEL-5, Kikusui Seisakusho) con un diámetro de troquel de 6,5 mm (presión para formar las tabletas: 5

kN; peso por tableta: 130 mg) a fin de obtener tabletas con núcleo;

(4) Se disolvió hipromelosa (57,44 gramos) y macrogol 6000 (11,52 gramos) en agua purificada (375,0 gramos) para obtener una solución I de recubrimiento con película. Se dispersó dióxido de titanio (7,680 gramos) y óxido férrico rojo (0,1500 gramos) en agua purificada (330,0 gramos) para dar una dispersión I. Se mezcló a la solución I de recubrimiento con película, a la dispersión I y al agua purificada (68,25 gramos) para dar la solución II de recubrimiento con película. Se formó este recubrimiento de película rociando uniformemente a la solución II sobre las tabletas con núcleo (120,0 gramos) en una máquina de recubrimiento con película (DRC-200, POWREX Co., Ltd.) para obtener las tabletas recubiertas con película con la composición ilustrada en la Tabla 18 (peso por tableta: 135,119 mg).

Ejemplo 19

Tabla 19

Composición por preparación (135,155 mg)

Compuesto B	40 mg
Besilato de amlodipina	3,465 mg (2,5 mg como amlodipina)
D-manitol	53,535 mg

Celulosa microcristalina	13 mg
Hidroxipropilcelulosa	3,9 mg
Macrogol 6000	1,8 mg
Hidroxipropil celulosa con baja sustitución	13 mg
Estearato de magnesio	1,3 mg
Hipromelosa	3,829 mg
Dióxido de titanio	0,512 mg
Macrogol 6000	0,768 mg
Oxido férrico amarillo	0,046 mg
Total	135,155 mg

(1) Se disolvió hidroxipropilcelulosa (35,10 gramos) y macrogol 6000 (16,20 gramos) en agua purificada (403,7 gramos) para dar una solución de fijación. Se mezcló uniformemente besilato de amlodipina (10,40 gramos), compuesto B (120,0 gramos), D-manitol (160,6 gramos) y celulosa microcristalina (39,00 gramos) en un granulador con lecho fluido (Lab-1, POWREX Co., Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba a la solución de fijación, después de lo cual se secó para obtener un gránulo. Una parte del gránulo así obtenido fue tamizada con un tamiz (tamaño de malla 16) para dar un gránulo molido.

(2) Al gránulo molido así obtenido (289,3 gramos) se agregó hidroxipropil celulosa con baja sustitución (32,50 gramos) y estearato de magnesio (3,250 gramos) y se mezcló en una bolsa de polietileno (4,9 litros) para obtener un gránulo mezclado.

(3) El gránulo mezclado obtenido anteriormente fue transformado en tabletas mediante una máquina giratoria (VEL-5, Kikusui Seisakusho) con un diámetro de troquel de 6,5 mm (presión para formar las tabletas: 5 kN; peso por tableta: 130 mg) a fin de obtener tabletas con núcleo;

(4) Se disolvió hipromelosa (57,44 gramos) y macrogol 6000 (11,52 gramos) en agua purificada (375,0 gramos) para obtener una solución I de recubrimiento con película. Se dispersó dióxido de titanio (7,680 gramos) y óxido férrico amarillo (0,6900 gramos) en agua purificada (330,0 gramos) para dar una dispersión I. Se mezcló a la solución I de recubrimiento con película, a la dispersión I y al agua purificada (68,25 gramos) para dar la solución II de recubrimiento con película. Se formó este recubrimiento de película rociando uniformemente a la solución II sobre las tabletas con núcleo (120,0 gramos) en una máquina de recubrimiento con película (DRC-200, POWREX Co., Ltd.) para

obtener las tabletas recubiertas con película con la composición ilustrada en la Tabla 19 (peso por tableta: 135,155 mg) .

Ejemplo 20

Tabla 20

Composición por preparación (135,155 mg)

Compuesto B	40 mg
Besilato de amlodipina	6,93 mg (5 mg como amlodipina)
D-manitol	50,07 mg
Celulosa microcristalina	13 mg
Hidroxipropilcelulosa	3,9 mg
Macrogol 6000	1,8 mg
Hidroxipropil celulosa con baja sustitución	13 mg
Estearato de magnesio	1,3 mg
Hipromelosa	3,829 mg
Dióxido de titanio	0,512 mg
Macrogol 6000	0,768 mg
Oxido férrico rojo	0,046 mg
Total	135,155 mg

(1) Se disolvió hidroxipropilcelulosa (35,10 gramos) y macrogol 6000 (16,20 gramos) en agua purificada (403,7 gramos) para dar una solución de fijación. Se mezcló uniformemente besilato de amlodipina (20,79 gra-

mos), compuesto B (120,0 gramos), D-manitol (150,2 gramos) y celulosa microcristalina (39,00 gramos) en un granulador con lecho fluido (Lab-1, POWREX Co., Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba a la solución de fijación, después de lo cual se secó para obtener un gránulo. Una parte del gránulo así obtenido fue tamizada con un tamiz (tamaño de malla 16) para dar un gránulo molido.

(2) Al gránulo molido así obtenido (289,3 gramos) se agregó hidroxipropil celulosa con baja sustitución (32,50 gramos) y estearato de magnesio (3,250 gramos) y se mezcló en una bolsa de polietileno (4,9 litros) para obtener un gránulo mezclado.

(3) El gránulo mezclado obtenido anteriormente fue transformado en tabletas mediante una máquina giratoria (VEL-5, Kikusui Seisakusho) con un diámetro de troquel de 7,0 mm (presión para formar las tabletas: 5 kN; peso por tableta: 130 mg) a fin de obtener tabletas con núcleo;

(4) Se disolvió hipromelosa (57,44 gramos) y macrogol 6000 (11,52 gramos) en agua purificada (375,0 gramos) para obtener una solución I de recubrimiento con película. Se dispersó dióxido de titanio (7,680 gramos) y óxido férrico amarillo (0,6900 gramos) en

agua purificada (330,0 gramos) para dar una dispersión I. Se mezcló a la solución I de recubrimiento con película, a la dispersión I y al agua purificada (68,25 gramos) para dar la solución II de recubrimiento con película. Se formó este recubrimiento de película rociando uniformemente a la solución II sobre las tabletas con núcleo (120,0 gramos) en una máquina de recubrimiento con película (DRC-200, POWREX Co., Ltd.) para obtener las tabletas recubiertas con película con la composición ilustrada en la Tabla 20 (peso por tableta: 135,155 mg).

Ejemplo 21

Tabla 21

Composición por preparación (135,119 mg)

Compuesto A	8 mg
Besilato de amlodipina	6,93 mg (5 mg como amlodipina)
D-manitol	92,554 mg
Celulosa microcristalina	20 mg
Hidrato de lactosa	89,384 mg
Hipromelosa	4 mg
Hidroxipropil celulosa	4 mg
Macrogol 6000	2,6 mg
Croscarmelosa sodio	11,2 mg

Estearato de magnesio	1,3 mg
Oxido férrico rojo	0,032 mg
Total	135,154 mg

(1) Se disolvió hipromelosa (720,0 gramos) en agua purificada (9000 gramos) para dar una solución I de fijación. Se dispersó óxido férrico rojo (2,880 gramos) en agua purificada (2880 gramos) para dar la dispersión I. Se mezcló a la dispersión I y agua purificada (720,0 gramos) en solución I de fijación para dar la solución II de fijación. Se mezcló uniformemente besilato de amlodipina (1249 gramos), D-manitol (16660 gramos) y celulosa microcristalina (3600 gramos) en un granulador con lecho fluido (FD-S2, POWREX Co., Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba a la solución II de fijación, después de lo cual se secó para obtener un gránulo. Una parte del gránulo así obtenido fue molida con un tamiz de troquelado de 1,5 mmf en un molino de tamizado (P-3, Showa Kagakukikai Co. Ltd.) para dar el gránulo molido I.

(2) Se disolvió hidroxipropil celulosa (720,0 gramos) y macrogol 6000 (468,0 gramos) en agua purificada (9000 gramos) para dar la solución III de fijación. Se dispersó óxido férrico rojo (2,880 gramos) en agua pu-

rificada (2880 gramos) para dar la dispersión II. Se mezcló a la dispersión II y al agua purificada (720,0 gramos) en la solución III de fijación para dar la solución IV de fijación. Se mezcló uniformemente al compuesto A (1436 gramos), hidrato de lactosa (16090 gramos) y almidón de maíz (3600 gramos) en un granulador con lecho fluidificado (FD-S2, POWREX Co., Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba la solución IV de fijación, después de lo cual se secó para dar un gránulo. Una parte del gránulo obtenido fue molida con un tamiz de troquelado de 1,5 mmf en un molino de tamizado (P-3, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) para dar el gránulo molido II.

(3) Al gránulo I molido así obtenido (20380 gramos) y al gránulo II molido (20460 gramos) se agregó croscarmelosa sodio (1848 gramos) y esteareato de magnesio (214,5 gramos) y se mezclaron en un mezclador giratorio (TM20-0-0, Suehiro Kakoki Co., Ltd.) para dar un gránulo mezclado.

(4) Se transformó en tabletas al gránulo mezclado obtenido anteriormente, utilizando una máquina giratoria productora de tabletas (AQUARIUS-36K, Kikusui Seisakusho) con un diámetro de troquel de 8,5 mm (presión para formar tabletas: 10 kN; peso por tableta: 260 mg)

a fin de dar tabletas con la composición indicada en la Tabla 21.

Ejemplo 22

Tabla 22

Composición por preparación (260 mg)

Compuesto A	8 mg
Besilato de amlodipina	6,93 mg (5 mg como amlodipina)
D-manitol	92,554 mg
Celulosa microcristalina	20 mg
Hidrato de lactosa	89,384 mg
Almidón de maíz	20 mg
Hipromelosa	4 mg
Hidroxipropil celulosa	4 mg
Macrogol 6000	2,6 mg
Croscarmelosa sodio	5,6 mg
Carmelosa calcio	5,6 mg
Estearato de magnesio	1,3 mg
Oxido férrico rojo	0,032 mg
Total	260 mg

(1) Se disolvió hipromelosa (720,0 gramos) en agua purificada (9000 gramos) para dar una solución I de fijación. Se dispersó óxido férrico rojo (2,880 gramos) en agua purificada (2880 gramos) para dar la dispersión

I. Se mezcló a la solución I de fijación con la dispersión I y agua purificada (720,0 gramos) para dar la solución II de fijación. Se mezcló uniformemente besilato de amlodipina (1249 gramos), D-manitol (16660 gramos) y celulosa microcristalina (3600 gramos) en un granulador con lecho fluido (FD-S2, POWREX Co., Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba a la solución II de fijación, después de lo cual se secó para obtener un gránulo. Una parte del gránulo así obtenido fue molida con un tamiz de troquelado de 1,5 mmf en un molino de tamizado (P-3, Showa Kagakukikai Co. Ltd.) para dar el gránulo molido I.

(2) Al gránulo I molido así obtenido (20380 gramos) se agregó croscarmelosa sodio (924,0 gramos) y estearato de magnesio (148,5 gramos) y se mezclaron en un mezclador giratorio (TM-60, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) para dar el gránulo I mezclado.

(3) Se disolvió hidroxipropil celulosa (720,0 gramos) y macrogol 6000 (468,0 gramos) en agua purificada (9000 gramos) para dar la solución III de fijación. Se dispersó óxido férrico rojo (2,880 gramos) en agua purificada (2880 gramos) para dar la dispersión II. Se mezcló a la dispersión II y al agua purificada (720,0 gramos) en la solución III de fijación para dar la so-

lución IV de fijación. Se mezcló uniformemente al compuesto A (1436 gramos), hidrato de lactosa (16090 gramos) y almidón de maíz (3600 gramos) en un granulador con lecho fluidificado (FD-S2, POWREX Co., Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba la solución IV de fijación, después de lo cual se secó para dar un gránulo. Una parte del gránulo obtenido fue molida con un tamiz de troquelado de 1,5 mmf en un molino de tamizado (P-3, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) para dar el gránulo molido II.

(4) Al gránulo II molido así obtenido (20460 gramos) se agregó croscarmelosa calcio (924,0 gramos) y esteareato de magnesio (66,0 gramos) y se mezclaron en un mezclador giratorio (TM-60 Showa Kagakukikai Co., Ltd.) para dar el gránulo II mezclado.

(5) Se transformó en tabletas al gránulo I mezclado (130 mg) y al gránulo II mezclado (130 mg), utilizando una máquina giratoria productora de tabletas (HT-CVX54LS-UW/C&3L, HATA IRON WORKS Co., Ltd.) con un diámetro de troquel de 8,5 mm (presión para formar tabletas: 9 kN; peso por tableta: 260 mg) a fin de dar tabletas simples de varias capas con la composición indicada en la Tabla 22.

Ejemplo 23

Tabla 23

Composición por preparación (239 mg)

Compuesto B	40 mg
Hidrato de lactosa	29,33 mg
Almidón de maíz	13 mg
Celulosa microcristalina	13 mg
Hidroxipropil celulosa	4 mg
Macrogol 6000	4 mg
Hidroxipropil celulosa con baja sustitución	13 mg
Celulosa microcristalina	13 mg
Estearato de magnesio	0,7 mg
Besilato de amlopídina	6,93 mg
D-manitol	68,94 mg
Celulosa microcristalina	15,33 mg
Hidroxipropil celulosa	3,1 mg
Croscarmelosa calcio	5 mg
Estearato de magnesio	0,7 mg
Premezcla I	9 mg
Total	239 mg

(1) Se disolvió hidroxipropilcelulosa (155,0 gramos) en agua purificada (1395,0 gramos) para dar una solución I de fijación. Se mezcló uniformemente besi-

lato de amlodipina (346,7 gramos), D-manitol (2447,0 gramos) y celulosa microcristalina (766,7 gramos) en un granulador con lecho fluido (FD-5S, POWREX Co., Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba a la solución I de fijación, después de lo cual se secó para obtener un gránulo de una capa de besilato de amlodipina. Una parte del gránulo así obtenido fue molida con un tamiz de troquelado de 1,5 mmf en un molino de tamizado (P-3, Showa Kagakukikai Co. Ltd.) para dar un gránulo molido de la capa de besilato de amlodipina.

(2) Se disolvió hidroxipropil celulosa (280,1 gramos) y macrogol 6000 (280,0 gramos) en agua purificada (2520,2 gramos) para dar la solución II de fijación. Se mezcló uniformemente al compuesto B (2808,4 gramos), hidrato de lactosa (2043,5 gramos), almidón de maíz (910,3 gramos) y celulosa microcristalina (910,2 gramos) en un granulador con lecho fluidificado (FD-5S, POWREX Co., Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba la solución II de fijación, después de lo cual se secó para dar un gránulo de la capa del compuesto B. Una parte del gránulo obtenido fue molida con un tamiz de troquelado de 1,5 mmf en un molino de tamizado (P-3, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) para dar un gránulo molido de la capa de compuesto B.

(3) Al gránulo molido de la capa obtenida de besilato de amlodipina (3772,0 gramos) se agregó croscarmelosa calcio (200,0 gramos) y esteareato de magnesio (28,000 gramos) y se mezclaron en un mezclador giratorio (TM-15 Suehiro Kakoki Co., Ltd.) para dar un gránulo mezclado de la capa de besilato de amlodipina.

(4) Al gránulo mezclado de la capa del compuesto B obtenido (3616,1 gramos) se agregó hidroxipropil celulosa con baja sustitución (455,0 gramos), celulosa microcristalina (455,1 gramos) y estearato de magnesio (24,53 gramos) y se mezclaron en un mezclador giratorio (TM-15, Suehiro Kakoki Co. Ltd.) para dar un gránulo mezclado de la capa del compuesto B.

(5) Se transformó en tabletas al gránulo mezclado de la capa de besilato de amlodipina y al gránulo mezclado de la capa del compuesto B obtenidos anteriormente, utilizando una máquina giratoria productora de tabletas (HT-X12SS-UW&2L, HATA IRON WORKS Co., Ltd.) con un diámetro de troquel de 8,0 mm (presión para formar tabletas: 7 kN; peso por tableta: 230 (capa de besilato de amlodipina: 100 mg; capa del compuesto B: 130 mg)), a fin de obtener tabletas con núcleo de varias capas;

(6) Se disolvió la premezcla I (252,0 gramos) en agua purificada (2268,0 gramos) para dar una solución de recubrimiento con película. Se formó un recubrimiento de película mediante el rociado uniforme de la solución sobre las tabletas con núcleo (3120,0 gramos) en una máquina para producir tabletas (DRC-500, POWREX Co., Ltd.) para dar tabletas recubiertas con película que tienen la composición indicada en la Tabla 23 (peso por tableta: 239 mg). Aquí la premezcla es un polvo premezclado. La composición de la premezcla I se muestra en la Tabla 23a.

Tabla 23a

	proporción por peso
hipromelosa	9,0
macrogol 6000	2,0
dióxido de titanio	1,0
óxido férrico amarillo	0,2

Ejemplo 24

Tabla 24

Composición por preparación (130 mg)

Compuesto A	8 mg
Besilato de amlodipina	6,93 mg (5 mg como amlodipina)

D-manitol	82,666 mg
Celulosa microcristalina	20 mg
Hidroxipropil celulosa	4 mg
Macrogol 4000	1,8 mg
Croscarmelosa sodio	5,6 mg
Estearato de magnesio	0,9 mg
Oxido férrico rojo	0,104 mg
Total	239 mg

(1) Se disolvió hidroxipropilcelulosa (80,00 gramos) y macrogol 4000 (36,00 gramos) en agua purificada (1100,0 gramos) para dar una solución I de fijación. Se dispersó óxido férrico rojo (2,080 gramos) en agua purificada (200,1 gramos) para dar la dispersión I. Se mezcló a la solución I de fijación con la dispersión I y agua purificada (60,00 gramos) para dar la solución II de fijación. Se mezcló uniformemente besilato de amlodipina (24,95 gramos), compuesto A (28,80 gramos), D-manitol (297,6 gramos) y celulosa microcristalina (72,00 gramos) en un granulador con lecho fluido (Lab-1, POWREX Co., Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba a la solución II de fijación (266,1 gramos), después de lo cual se secó para obtener un gránulo. Una parte del gránulo así obtenido fue tamizada con un ta-

miz (tamaño de malla 16) para obtener un gránulo molido.

(2) Al gránulo molido así obtenido (370,5 gramos) se agregó croscarmelosa sodio (16,81 gramos) y estearato de magnesio (2,700 gramos) y se mezclaron en una bolsa de polietileno (4,9 litros) para dar un gránulo mezclado.

(3) El gránulo mezclado obtenido anteriormente fue transformado en tabletas mediante una máquina giratoria (Correct 19K, Kikusui Seisakusho) con un diámetro largo de 8,5 mm y un diámetro corto de 5,0 mm de troquel (presión para formar tabletas: 8,5 kN; peso por tableta: 130 mg), a fin de obtener tabletas simples con la composición indicada en la Tabla 24.

Ejemplo 25

Tabla 25

Composición por preparación (130 mg)

Compuesto A	8 mg
Besilato de amlodipina	6,93 mg (5 mg como amlodipina)
D-manitol	82,666 mg
Celulosa microcristalina	20 mg
Hidroxipropil celulosa	4 mg

Macrogol 10000	1,8 mg
Croscarmelosa sodio	5,6 mg
Estearato de magnesio	0,9 mg
Oxido férrico rojo	0,104 mg
Total	130 mg

(1) Se disolvió hidroxipropilcelulosa (80,00 gramos) y macrogol 10000 (36,00 gramos) en agua purificada (1100,0 gramos) para dar una solución I de fijación. Se dispersó óxido férrico rojo (2,080 gramos) en agua purificada (200,1 gramos) para dar la dispersión I. Se mezcló a la solución I de fijación con la dispersión I y agua purificada (60,10 gramos) para dar la solución II de fijación. Se mezcló uniformemente besilato de amlodipina (24,95 gramos), compuesto A (28,80 gramos), D-manitol (297,6 gramos) y celulosa microcristalina (72,00 gramos) en un granulador con lecho fluido (Lab-1, POWREX Co., Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba a la solución II de fijación (266,1 gramos), después de lo cual se secó para obtener un gránulo. Una parte del gránulo así obtenido fue tamizada con un tamiz (tamaño de malla 16) para obtener un gránulo molido.

(2) Al gránulo molido así obtenido (370,5 gramos) se agregó croscarmelosa sodio (16,80 gramos) y estearato de magnesio (2,710 gramos) y se mezclaron en una bolsa de polietileno (4,9 litros) para dar un gránulo mezclado.

(3) El gránulo mezclado obtenido anteriormente fue transformado en tabletas mediante una máquina giratoria (Correct 19K, Kikusui Seisakusho) con un diámetro largo de 8,5 mm y un diámetro corto de 5,0 mm de troquel (presión para formar tabletas: 8,5 kN; peso por tableta: 130 mg), a fin de obtener tabletas simples con la composición indicada en la Tabla 25.

Ejemplo Comparativo 1

Tabla 26

Composición por preparación (130 mg)

Compuesto A	8 mg
Besilato de amlodipina	6,93 mg (5 mg como amlodipina)
Hidrato de lactosa	82,454 mg
Almidón de maíz	20 mg

Hidroxipropil celulosa	4 mg
Macrogol 6000	2,6 mg
Croscarmelosa calcio	5,6 mg
Estearato de magnesio	0,4 mg
Oxido férrico rojo	0,016 mg
Total	130 mg

(1) Se disolvió hidroxipropil celulosa (720,0 gramos) y macrogol 6000 (468,0 gramos) en agua purificada (9000 gramos) para dar una solución I de fijación. Se dispersó óxido férrico rojo (2,8080 gramos) en agua purificada (2880 gramos) para dar la dispersión I. Se mezcló a la solución I de fijación con la dispersión I y agua purificada (720,0 gramos) para dar la solución II de fijación. Se mezcló uniformemente besilato de amlodipina (1253 gramos), compuesto A (1449 gramos), hidrato de lactosa (14830 gramos) y almidón de maíz (3600 gramos) en un granulador con lecho fluido (FD-S2, POWREX Co., Ltd.) y se granuló a la mezcla mientras se rociaba a la solución II de fijación, después de lo cual se secó para obtener un gránulo. Una parte del gránulo así obtenido fue molida con un tamiz de troquelado de 1,5 mmf en un molino de tamizado (P-3, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) para obtener un gránulo molido.

(2) Al gránulo molido así obtenido (40920 gramos (2 tandas)) se agregó croscarmelosa calcio (1848 gramos) y estearato de magnesio (132,0 gramos) y se mezclaron en un mezclador giratorio (TM-20-0-0, Suehiro Kakoki Co., Ltd.) para dar un gránulo mezclado.

(3) El gránulo mezclado obtenido anteriormente fue transformado en tabletas mediante una máquina giratoria (AQUARIUS-36K, Kikusui Seisakusho) con un diámetro de 7.0 mm de troquel (presión para formar tabletas: 9 kN; peso por tableta: 130 mg), a fin de obtener tabletas simples con la composición indicada en la Tabla 26.

Ejemplo Experimental 1

Prueba de disolución 1

Se evaluó la propiedad de disolución del ingrediente activo (compuesto A) a partir de tabletas simples obtenidas en los Ejemplos 1 a 11, 24, 25 y Ejemplo Comparativo 1, mediante una prueba de disolución (1,0 % (peso/peso) de solución de Polysorbate 30, 900 mL, 37°C, Método Paddle, número de revoluciones 50 rpm). Se realizó la prueba de disolución de acuerdo con la Japanese Pharmacopoeia, Edición 15, Prueba de Disolución, Aparato 2 (Método Paddle). Los resultados están contenidos en la Tabla 27, la cual presenta valores promedio, valores máximos y valores mínimos del régimen

de disolución después de 15 minutos desde el comienzo de la disolución. Los Ejemplos 1, 4, 5, 8 a 11, 24, 25 y Ejemplo Comparativo 1 presentan los valores promedio, valores máximos y valores mínimos de los regimenes de disolución de 6 tabletas; y los Ejemplos 2, 3, 6 y 7 indican los valores promedio, valores máximos y valores mínimos de los regimenes de disolución de 12 tabletas.

Tabla 27

Muestra	Régimen de disolución (%) después de 15 minutos		
	Valor promedio	Valor máximo	Valor mínimo
Ejemplo Comparativo 1	43	47	39
Ejemplo 1	56	60	51
Ejemplo 2	78	84	64
Ejemplo 3	75	81	70
Ejemplo 4	68	75	61
Ejemplo 5	67	72	64
Ejemplo 6	74	82	65
Ejemplo 7	74	79	69
Ejemplo 8	75	80	71
Ejemplo 9	74	78	71
Ejemplo 10	62	65	57
Ejemplo 11	49	56	39
Ejemplo 24	75	83	68

Ejemplo 25	82	85	75
------------	----	----	----

Tal como se ilustra en la Tabla 27, todas las tabletas simples de los Ejemplos 1 a 11, 24, 25, conteniendo alcohol de azúcar como un excipiente, presentaron buena propiedad de disolución del compuesto A en comparación a la tableta simple libre de alcohol de azúcar del Ejemplo Comparativo 1.

Ejemplo Experimental 2

Prueba de disolución 2

Se evaluó la propiedad de disolución del ingrediente activo (compuesto B) a partir de la tableta recubierta con película obtenida en el Ejemplo 20, mediante una prueba de disolución (Japanese Pharmacopoeia, Edición 15, segundo fluido para Prueba de Disolución, 900 mL, 37°C, Método Paddle, número de revoluciones 50 rpm). Se realizó la prueba de disolución de acuerdo con Japanese Pharmacopoeia, Edición 15, Prueba de Disolución, Aparato 2 (Método Paddle). Los resultados están contenidos en la Tabla 28, la cual presenta valores promedio, valores máximos y valores mínimos del régimen de disolución de 6 tabletas en cada punto de tiempo, después de 5 a 60 minutos desde el comienzo de la disolución.

Tabla 28

Tiempo de medición (mi-nutos más tarde)	Régimen de disolución (%)		
	Valor promedio	Valor máximo	Valor mínimo
5	34	30	37
10	77	74	81
15	90	88	92
20	92	90	95
25	94	92	96
30	95	93	96
45	96	94	99
60	97	95	101

Tal como se ilustra en la Tabla 28, la tableta recubierta con película del Ejemplo 20 presentó buena propiedad de distribución del compuesto B.

Ejemplo Experimental 3

Prueba de estabilidad

Las tabletas simples de los Ejemplos 1, 4 y 5 fueron preservadas bajo condiciones de frasco de vidrio sellado y 25°C/60% de humedad relativa durante 12 meses; se midió la masa de los análogos derivados a partir del compuesto A o besilato de amlodipina y se evaluó la estabilidad de preservación tomando como base esos datos. Los resultados están contenidos en la Ta-

bla 29. Los valores indicados en la Tabla 29 indican los regimenes (%) de los análogos totales derivados a partir del compuesto A o besilato de amlodipina cuando es 100% el contenido del compuesto A o besilato de amlodipina (compuesto A: 8 mg o 4 mg/besilato de amlodipina; 6,93 mg o 3,47 mg).

Tabla 29

Muestra	Condiciones	Análogo total derivado a partir del Compuesto A	Análogo total derivado a partir de besilato de amlodipina
Ejemplo 1	Cuando se inicio el experimento	0,21%	0,12%
	25°C/60% de humedad relativa - producto reser-vado durante 12 meses	0,86%	0,18%
Ejemplo 4	Cuando se inicio el experimento	0,49%	0,12%
	25°C/60% de humedad relativa - producto reser-vado durante 12 meses	1,21%	0,21%
Ejemplo 5	Cuando se inicio el experimento	0,48%	0,18%
	25°C/60% de humedad relativa - producto reser-vado durante 12 meses	1,12%	0,29%

	meses		
--	-------	--	--

Tal como se ilustra en la Tabla 29, las tabletas simples de los Ejemplos 1, 4 y 5 presentaron buena estabilidad de preservación.

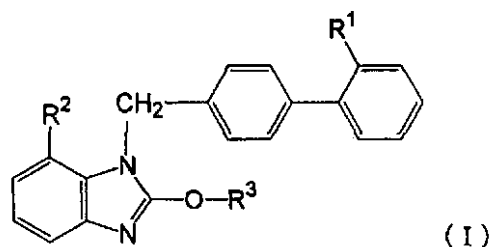
APLICABILIDAD INDUSTRIAL

La presente invención proporciona una preparación sólida que contiene un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo, alcohol de azúcar y un antagonista de calcio, el cual controla adecuadamente la disolución del compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo, y el antagonista de calcio procedente de la preparación sólida en el tracto gastrointestinal y mantiene buena estabilidad del mismo en la preparación sólida.

Esta solicitud se basa en las solicitudes de patente Nos. 2009-111381 y 2010-68625 presentadas en el Japón, cuyo contenido se incorpora aquí a modo de referencia.

REIVINDICACIONES

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



en la cual R^1 es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico que lleva un átomo de hidrógeno desprotonable, R^2 es un grupo carboxilo opcionalmente esterificado y R^3 es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, o una sal del mismo; (ii) un alcohol de azúcar y (iii) un antagonista de calcio.

2. La preparación sólida, de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo es 1-(ciclohexil oxycarboniloxi)etil 2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazola-7-carboxilato, 2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil]-1H-benzimidazola-7-carboxílico, ácido 2-etoxi-1-[[2'-(4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazola-7-carboxílico o una sal del mismo.

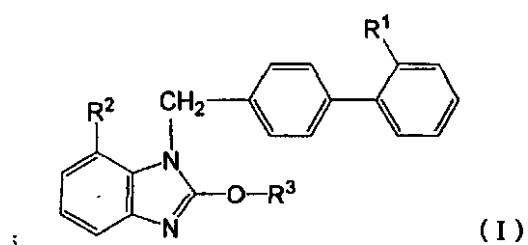
3. La preparación sólida, de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo es 1-(ciclohexil oxycarboniloxi)etil 2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazola-7-carboxilato o una sal del mismo.
4. La preparación sólida, de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo es ácido 2-etoxi-1-[[2'-(4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazola-7-carboxílico o una sal del mismo.
5. La preparación sólida, de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el alcohol de azúcar es manitol, sorbitol o eritritol.
6. La preparación sólida, de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el alcohol de azúcar es manitol.
7. La preparación sólida, de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el antagonista de calcio es azelnidipina, amlodipina, aranidipina, efonidipina, cilnidipina, nicardipina, nisoldipina, nitrendipina, nifedipina, nilvadipina, barnidipina, felodipina, benidipina, manidipina o una sal de la misma.

8. La preparación sólida, de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el antagonista de calcio es amlodipina o una sal de la misma.
9. La preparación sólida, de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo además un polietileno glicol.
10. La preparación sólida, de acuerdo con la reivindicación 9, en la cual el polietileno glicol tiene un peso molecular de 1.000 a 10.000.
11. Una preparación sólida que comprende (i) 1-(ciclohexil oxycarboniloxi)etil 2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazola-7-carboxilato o una sal del mismo, (ii) manitol y (iii) amlodipina o una sal de la misma.
12. Una preparación sólida que comprende (i) ácido 2-etoxi-1-[[2'-(4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazola-7-carboxílico o una sal del mismo y (iii) amlodipina o una sal de la misma.

PREPARACIÓN DE SÓLIDO

Resumen

Se proporciona una preparación sólida que comprende (i) un compuesto representado por la fórmula (I):



en la cual cada símbolo tiene la definición dada en la memoria descriptiva, o una sal de la misma; (ii) un alcohol de azúcar y (iii) un antagonista de calcio; la cual es superior en propiedad de disolución y estabilidad.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2010/057923

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61K9/20 A61K31/21 A61K31/4184 A61K31/4422
ADD.

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)

A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/001066 A1 (SANKYO CO [JP]; HAMAURA TAKESHI [JP]; KANNO MITSURU [JP]) 4 January 2007 (2007-01-04) pages 1-4, page 13, paragraph 2 page 14; claims 6,8,20,33	1-12
A	EP 1 369 130 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP]) 10 December 2003 (2003-12-10) paragraphs [0056], [0148], [0151], [0257]	1-12
A	EP 1 452 176 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP] TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 1 September 2004 (2004-09-01) paragraphs [0011], [0013]; claims 1-38	1-12
	-/--	

☒ 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 document 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.

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 December 2010

Date of mailing of the international search report

07/01/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kardas-Llorens, Eyüp

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/JP2010/057923

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 844 774 A2 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 17 October 2007 (2007-10-17) paragraphs [0043], [0049]; claims 1,13,18 -----	1-12
A	EP 0 753 301 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP]) 15 January 1997 (1997-01-15) pages 1,2,9; claims 13,19,21 -----	1-12
X,P	WO 2010/035806 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; HIRATA KAZUHIRO [JP]; NOMURA JUNYA [JP]; T) 1 April 2010 (2010-04-01) the whole document -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/JP2010/057923

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2007001066	A1	04-01-2007	BR	PI0612674 A2	30-11-2010
			CA	2613417 A1	04-01-2007
			CN	101247832 A	20-08-2008
			EP	1898951 A1	19-03-2008
			JP	2008543728 T	04-12-2008
			KR	20080016801 A	22-02-2008
			US	2009306151 A1	10-12-2009
			US	2008279942 A1	13-11-2008
EP 1369130	A1	10-12-2003	WO	02074340 A1	26-09-2002
			US	2004121008 A1	24-06-2004
EP 1452176	A1	01-09-2004	AU	2002349673 A1	17-06-2003
			CA	2468827 A1	12-06-2003
			WO	03047573 A1	12-06-2003
			US	2005032854 A1	10-02-2005
EP 1844774	A2	17-10-2007	NONE		
EP 0753301	A1	15-01-1997	EP	1306089 A1	02-05-2003
WO 2010035806	A1	01-04-2010	NONE		

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference 091527	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/JP2010/057923	International filing date (day/month/year) 28 April 2010 (28.04.2010)	Priority date (day/month/year) 30 April 2009 (30.04.2009)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☒	Box No. II	Priority
☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☒	Box No. VI	Certain documents cited
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

	Date of issuance of this report 01 November 2011 (01.11.2011)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Yukari Nakamura e-mail: pt07.pct@wipo.int

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/JP2010/057923

International filing date (day/month/year)
28.04.2010

Priority date (day/month/year)
30.04.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K9/00 A61K9/20 A61K31/21 A61K31/4184 A61K31/4422

Applicant
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Kardas-Llorens, Eyüp
Telephone No. +49 89 2399-8652



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/JP2010/057923

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/JP2010/057923

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-12</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-12</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-12</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/JP2010/057923

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2007/001066 A1 (SANKYO CO [JP]; HAMAURA TAKESHI [JP]; KANNO MITSURU [JP]) 4 January 2007 (2007-01-04)
- D2 EP 1 369 130 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP]) 10 December 2003 (2003-12-10)
- D3 EP 1 452 176 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP] TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 1 September 2004 (2004-09-01)
- D4 EP 1 844 774 A2 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 17 October 2007 (2007-10-17)
- D5 EP 0 753 301 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP]) 15 January 1997 (1997-01-15)
- D6 WO 2010/035806 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; HIRATA KAZUHIRO [JP]; NOMURA JUNYA [JP]; T) 1 April 2010 (2010-04-01)

Novelty:

A preparation comprising a benzimidazole as defined in (i) a sugar alcohol (ii) and a calcium antagonist according to present claim 1 is not disclosed in any one cited document D1-D5.

Thus, the subject-matter of independent claims 1, 11 and 12 is new.

Inventive Step:

The present problem to be solved is to provide a solid preparation comprising a specific benzimidazole compound as defined in (i) for the treatment of hypertension with improved dissolution properties.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/JP2010/057923

This has been achieved by combining said compound (i) with a sugar alcohol and a calcium antagonist. The improved dissolution properties of the claimed composition, in comparison to the prior art compositions (e.g. D1, D3 and/or D4) which use lactose has been presently demonstrated with comparative examples (in particular see present pages 73-77).

Thus, the requirements of inventive step have been fulfilled.

Re Item VI**Certain documents cited**

Application No	Publication date	Filing date	Priority date (<i>valid claim</i>)
Patent No	(<i>day/month/year</i>)	(<i>day/month/year</i>)	(<i>day/month/year</i>)

WO 2010/035806 01/04/2010

25/09/2009

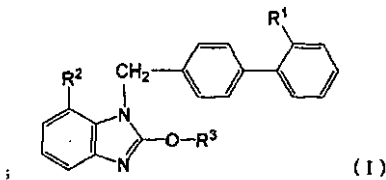
25/09/2008

154
153

 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 2009-111381 30/04/2009 JP 2010-068625 24/03/2010 JP		(51) Int Cl: A61K 009/000 (71) Solicitante(s) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (72) Inventor(es) WATARU HOSHINA Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 30/11/2011 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 28/04/2010 No. de solicitud PCT/JP2010/057923		(87) Publicación internacional: Fecha: 04/11/2010 N° publicación: WO 2010/126168 A3	
(54) Titulo: PREPARACIÓN DE SÓLIDO			

Resumen:

Se proporciona una preparación sólida que comprende (i) un compuesto representado por la fórmula



en la cual cada símbolo tiene la definición dada en la memoria descriptiva, o una sal de la misma; (ii) un alcohol de azúcar y (iii) un antagonista de calcio; la cual es superior en propiedad de disolución y estabilidad .

Sobra
con
Artas

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

No. 11 - 112902

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C., Noviembre 21 de 2011 - 07:19:51

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

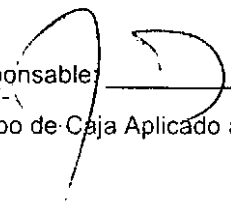
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	186849692	18/11/2011	29.317.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1622 TASA ANUAL C.RECARGO A#OS 9 a 12 PARA MANTENIMINETO DE	600.000.00	600.000.00
				\$600.000.00

SON: **SEISCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-164599- -00000-0000

Fecha: 2011-11-30 11:21:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 157

COLO: 14656 - 841 - 080 - 8

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

Noviembre 21 de 2011 - 07:19:58

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

157
156

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 112930
		Bogotá D.C., Noviembre 21 de 2011 - 07:19:51

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	186849692	18/11/2011	29.317.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20.000.00
			20.000.00
			\$20.000.00

SON: **VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Resibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-164599- -00000-0000

Fecha: 2011-11-30 11:21:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 157

COLO:14656-841-0800-8

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

Noviembre 21 de 2011 - 07:19:59

158
158

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 112926

Bogotá D.C., Noviembre 21 de 2011 - 07:19:51

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	186849692	18/11/2011	29.317.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00	5.000.00
				\$5.000.00
=====				

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable. _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-164599- -00000-0000

Fecha: 2011-11-30 11:21:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 157

COLO: 14656- 841-080-8.

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

Noviembre 21 de 2011 - 07:19:50



No. 11-164599- -00000-0000

Fecha: 2011-11-30 11:21:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 157

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE L

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐