

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
TABLETA

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. 12-032481- -00000-0000

Fecha: 2012-02-24 11:00:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ 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,
Japón

Domicilio: Osaka,
Japón

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Yusuke MURAKAWA
c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,
17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka 532-0024,
Japón

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

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2010/062568 Fecha: 27 de julio de 2010
Publicación Internacional No. WO 2011/013639 A1 Fecha: 03 de febrero de 2011

6

Título (54)

TABLETA

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 031/506

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

JP

28 de julio de 2009

2009-175695

9

Comprobante de pago No.:

12-0016612 Fecha: 20 de febrero de 2012
12-0013832 Fecha: 13 de febrero de 2012

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 590.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por una reivindicación adicional después de la décima reivindicación por \$30.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poder 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 2011/013639 A1.
- ☒ 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: <u>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</u> FIRMA : <u>Luz Clemencia de Paez</u> C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555  SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2011/013639 A1

Descripción:

Páginas 50 en español

Reivindicaciones: Número (s) 11

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

22 5

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

FE

C

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

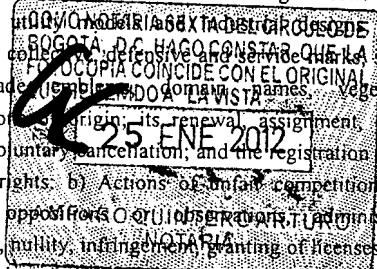
14656
08085

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

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

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

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, trademarks, utility models and industrial designs, the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade names, lemas, commercial names, trade names, vegetable varieties and denomination 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, precautionary measures, 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



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

25 ENE 2012

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

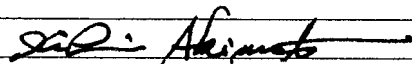
promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

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

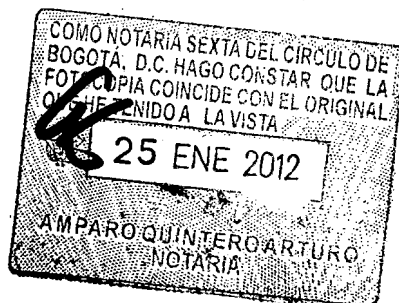
Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004

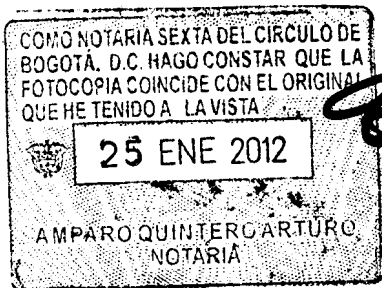
en/in Osaka, Japan

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





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

25 ENE 2012

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

[Handwritten signature]



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by **Kiyoomi FUJITA**

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

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

Certified

5. at **Osaka**

6. **DEC. 17. 2004**

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. **04149**

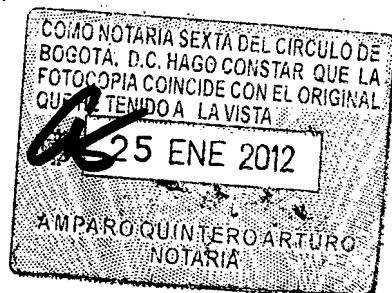
9. Seal/stamp:



10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs





大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成16年 第 334 号

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

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 16 年 12 月 14 日

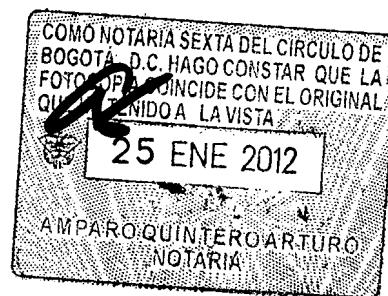
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人殖産ビル内）

公証人 藤田清臣 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

藤田清臣



COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCUITO DE
BOGOTÁ, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

 25 ENE 2012

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.

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

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

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

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

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

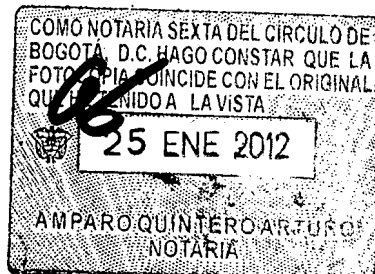
(The former company name in English was
Takeda Chemical Industries, Ltd.
until June 29, 2004.)

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

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry


Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory

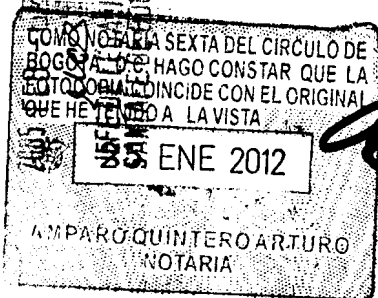


A 2009149

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TERCERO

A 2:33

RELACIONES
OSAKA D.C.



DE RELACIONES
EXTERIORES

M. R. C.

085749

OSAKA
FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

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

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

Firma del Encargado de Funciones Consulares

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

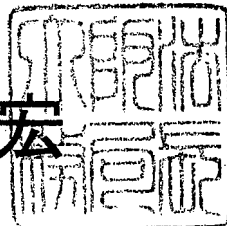
平成 16 年 登簿 第 334 号

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

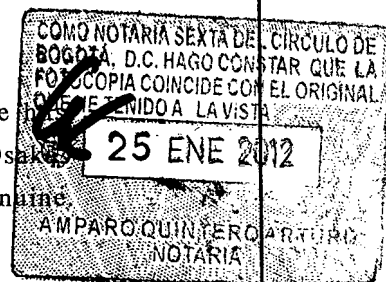


CERTIFICATE

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 diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

13
Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

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

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

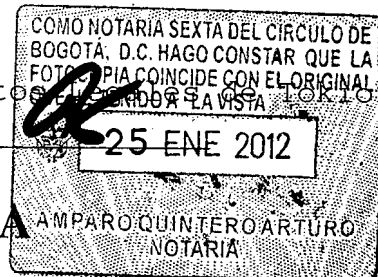
Texto en Japonés

CERTIFICADO

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

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos



APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA

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

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

La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

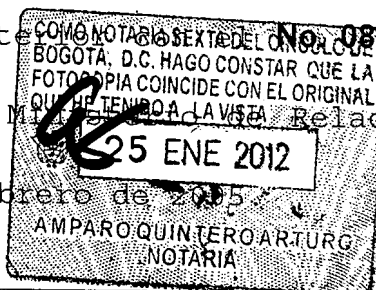
(Respaldo)

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.

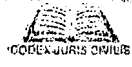
Legalización de la firma ante el **Notario Sexto del Consulado de Bogotá, D.C.** No. 085749 expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafé de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

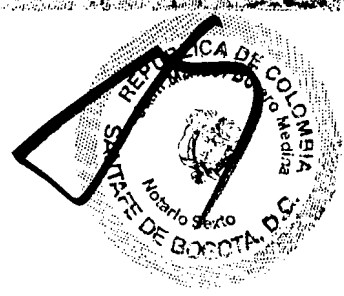


Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

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

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

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTANA DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S), *[Signature]*
COINCIDEN CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTANA DE SOCOTA, 08 FEB 2005




NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2005 FEB - 8 P 2:40
1103
DIRECCION DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
313395
Diego V. Lopez
CUNA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
25 ENE 2012
AMPARO QUINTERO DARTURO
NOTARIA

Certificado

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

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

9. Sello/estampilla

10. Firma:



Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-6412 6411
URL: <http://www.osaka.cci.or.jp/>



Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA

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

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

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

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

Número de Membresía: KT-01-00080

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

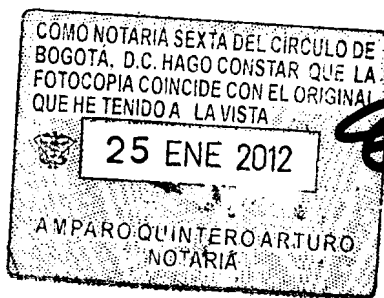
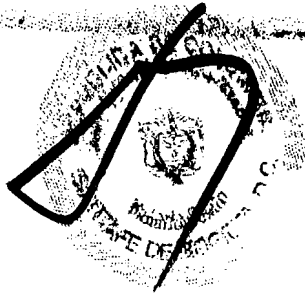
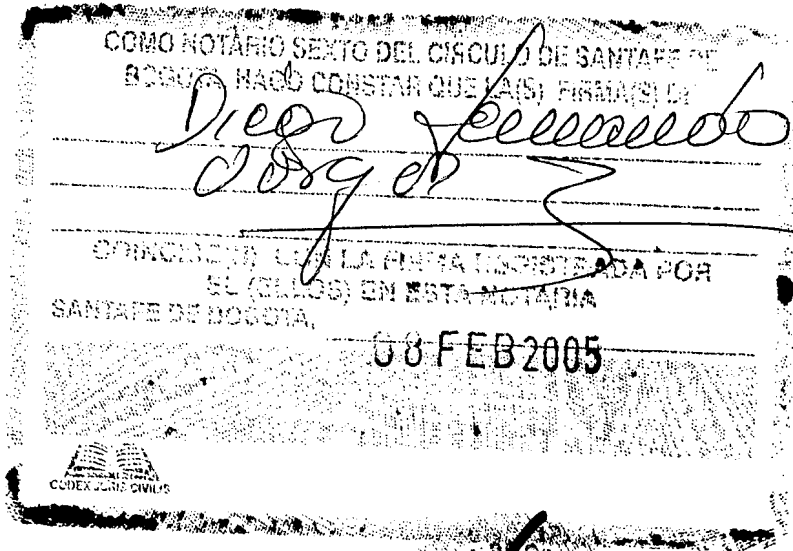
2005 FEB - 8 P 2:39

ues
FIC DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313391

Diego Vargas
CUALQUIER APARECER EN EL
DOCUMENTO DESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS



CAVELIER

ABOGADOS

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

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

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

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

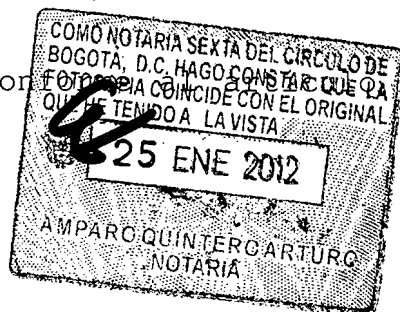
Poderdante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

Poder conferido el : 14/12/2004

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

Hago la anterior sustitución con el fin de que la copia del presente escrito sea válida para los efectos del artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



Emilio Ferrero

EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

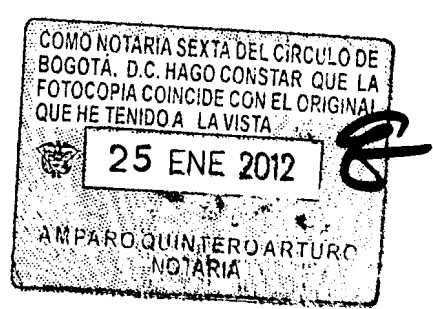
Luz Clemencia de Paez
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

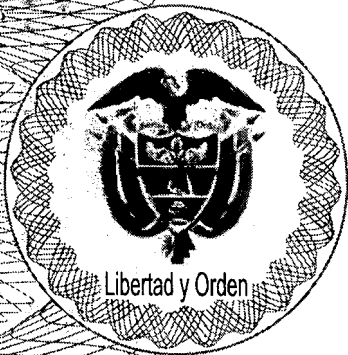
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **05 NOV 2009**
 Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Comparando(aron) *Guillermo Barrera*
Williamson Luz Clemencia
Suarez de Paez
 Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
438019 TP 31929
35456344 TP 23555
 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 Barrera
Luz Clemencia Suarez de Paez





17

REPÚBLICA DE COLOMBIA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

LEGALIZACION

País: **REPUBLICA DE COLOMBIA**
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: **AGUILERA DE PIEDRAHITA HILDA KUCIA**
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: **TRADUCTOR OFICIAL**
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: **TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL**
(Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: **BOGOTA D.C**
(At: - Á:)

El: **2/8/2012 13:13:33 p.m.**
(On: - Le:)

Por: **APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN**
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

Nº: **LMCI131333882**
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: **8355**
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: **TRADUCCION APOSTILLA**
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: **2**
(Number of pages: - Nombre de pages:)

01304100117774901407

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
AMPARO DE LA CRUZ TAMAYO RODRIGUEZ
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'autauthenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CALLE 4a N° 72-25
BOGOTÁ 8 - COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1.
2.

Inventado(s) en

Inventor:

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

constituida y existente de conformidad con las leyes de

domiciliada en

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this

day of 20.

en/a

Firma/Signature

1. Yusuke Murakawa
Yusuke MURAKAWA2. Takayuki Okabe
Takayuki OKABE

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Yusuke MURAKAWA
2. Takayuki OKABE

of

1. c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku,
Osaka-shi, Osaka 532-0024 Japan2. c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku,
Osaka-shi, Osaka 532-8686 Japanstate(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
TABLETstate as well, that assign, without reservations or limitations in favour
of

Takeda Pharmaceutical Company Limited

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
Japandomiciled in 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku,
Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japanall rights inherent to said invention and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply, in its name, for the
corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成23年 第 752 号



嘱託人 村川 祐介 及び 岡部 貴幸 は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 23 年 12 月 22 日

大阪市西区江戸堀1丁目10番8号

公証人 高 田 泰 治 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

高田泰治





20

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by **Yasuharu TAKADA**

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

4. bears the seal/stamp of **Yasuharu TAKADA, Notary Public**

Certified

5. at **Osaka**

6. **DEC. 26. 2011**

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. **8355**

9. Seal/stamp:

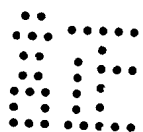
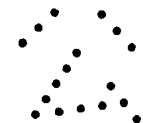


10. Signature:

Naomi ASANO

For the Minister for Foreign Affairs

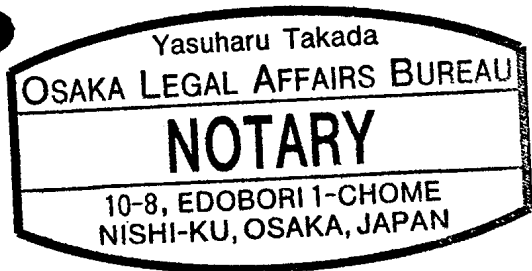
21
REGISTER NUMBER 752 / 2011



I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Mr. Yusuke MURAKAWA and Mr. Takayuki OKABE.

Dated this 22nd day of December, 2011

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



Yasuharu Takada

Yasuharu TAKADA

Notary attached

to The Osaka Legal Affairs Bureau

第 6721 号

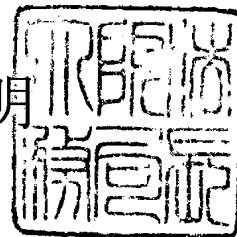


証 明

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

平成23年12月26日
平成 年 月 日

大阪法務局長 石 井 寛 明



Registration No.

CERTIFICATE

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

Date DEC. 26. 2011

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

23

Traducción Oficial No. 2012/038 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita, traductora oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio de Justicia y del Derecho por Resolución No. 323 de 1980.

Yo, (Nosotros) abajo firmado(s)

1. Yusuke MURAKAWA
2. Takayuki OKABE

Domiciliados en

1. c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85 Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-0024 JAPÓN
2. c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85 Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-0024 JAPÓN

Declaramo(s) bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de la invención:

TABLETA

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos, sin limitación, a favor de la sociedad TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED Constituida y existente de conformidad con las leyes de Japón

Domiciliada en 1-1, Doshomachi, 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japón

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

Dado y firmado el _____ en _____

Firma

1. (Firmado) Yusuke MURAKAWA
2. (Firmado) Takayuki OKABE

Registrado No. 752/2011

CERTIFICADO NOTARIAL

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mi y que las firmas que aparecen sobre el mismo son las firmas verdaderas del Sr. Yusuke MURAKAWA y del Sr. Takayuki OKABE

Fecha este 22 de Diciembre de 2011

(Firmado)

Yasaharu TAKADA

Notario adjunto a la oficina de Asuntos Legales de Osaka

Sello a tinta: Yasuharu Takada, Oficina de Asuntos Legales de Osaka, Notario, dirección de contacto.

Registro No.

CERTIFICADO

TRADUCCION OFICIAL No. 2012/038
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

El presente certifica que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un Notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es genuino.

Fecha Diciembre 26 de 2011.

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka.

APOSTILLA
(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

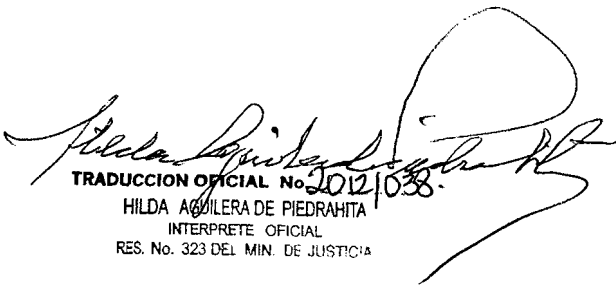
- 1. País: Japón
Este documento público
- 2. Ha sido firmado por Yasuharu TAKADA
- 3. Actuando en calidad de Notario de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka
- 4. Lleva el sello/estampilla de Yasuharu TAKADA, Notario Público

CERTIFICADO

- 5. En Osaka
- 6. el 26 de Diciembre de 2011
- 7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores
- 8. **No. 8355**
- 9. Sello/ estampilla (Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Japón)
- 10. Firma (Firmado)
Naomi ASANO
Por el Ministerio de Relaciones Exteriores

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

Bogotá, Febrero 6 de 2012.


TRADUCCION OFICIAL No. 2012/038.
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2011 年 2 月 3 日(03.02.2011)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2011/013639 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/506 (2006.01) A61K 47/04 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/062568
- (22) 国際出願日: 2010 年 7 月 27 日(27.07.2010)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2009-175695 2009 年 7 月 28 日(28.07.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社(TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 村川 祐介 (MURAKAWA, Yusuke) [JP/GB]; N12 7DP ロンドン エヌ 1 2 7 ディーピー、ウッドサイド パーク、ホールデン ロード 77、ウッドサイド グランジ 20 London (GB). 岡部 貴幸(OKABE, Takayuki) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 17 番 85 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: TABLET

(54) 発明の名称: 錠剤

(57) Abstract: Disclosed is a high-dose tablet which contains 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-methyl-2,4-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl]methyl]-4-fluorobenzonitrile (compound (A)) or a salt thereof as a pharmaceutically active ingredient. Specifically disclosed is a tablet which contains the compound (A) or a salt thereof, and a fluidizer, with the content of the compound (A) being 35-50% by weight.

(57) 要約: 2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-4-フルオロベンゾニトリル (化合物 (A)) またはその塩を医薬活性成分とする高用量の錠剤を提供する。化合物 (A) またはその塩、および流動化剤を含有し、かつ、化合物 (A) の含量が 35~50 重量%である、錠剤。



WO 2011/013639 A1

TABLETA

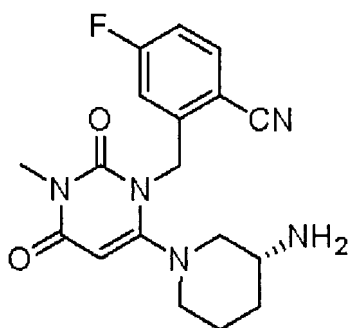
Campo de la Invención

La presente invención se refiere a una preparación que
5 tiene un alto contenido de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidin-il]-
3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-
fluorobenzonitrilo (que será abreviado como el "compuesto (A)"
en la presente especificación) o una sal del mismo, un método
de producción del mismo y similares.

Antecedentes de la Invención

El compuesto (A) es un compuesto representado por la
siguiente fórmula.

15



20

El compuesto (A) o una sal del mismo, se reporta como un
inhibidor de una enzima de peptidasa de dipeptidilo (DPP-IV)
que descompone el péptido-1 tipo glucagón (GLP-1), el cual es
una hormona que aumenta la secreción de insulina
(US2005/0261271).

25

Además, se ha reportado (W02008/033851) un método que
incluye administrar 1 a 250 mg del compuesto (A) o una sal del
mismo, a un paciente una vez a la semana. El compuesto (A) y
la sal del mismo están recomendados para ser administrados en
forma oral en virtud de la facilidad de autoadministración, y se
ha deseado una tableta, en particularmente una tableta en la
forma de dosificación de una vez a la semana.

30

La forma de dosificación de una vez a la semana se
espera que mejore el cumplimiento por parte de los pacientes;

por otra parte, requiere la provisión de una mayor dosis del compuesto (A) o una sal del mismo a los pacientes, en comparación con una forma de dosificación de una vez al día. En este caso, los pacientes pueden tener que tomar la tableta con un alto contenido de compuesto (A). Sin embargo, un mayor contenido del compuesto (A) en una tableta, incrementa el tamaño de la tableta, y por otra parte, puede disminuirse el cumplimiento por parte de los pacientes, particularmente niños y los pacientes de edad avanzada que tienen dificultad para tragar.

Breve Descripción de la Invención

Problemas que serán resueltos mediante la invención

Por consiguiente, se ha deseado el desarrollo de una tableta con un alto contenido del compuesto (A) o una sal del mismo y un tamaño que permita una fácil administración, en la forma de un producto farmacéutico con un alto nivel de cumplimiento por parte del paciente.

Para reducir el tamaño de la tableta, se consideró una tableta con un contenido disminuido de aditivo. Como resultado, una mezcla que contiene el compuesto (A) se aglomeró durante el granulado, originando de esta forma la falla en la fluidez y falla en el granulado. La falla en el granulado disminuye el rendimiento de los productos procedentes de un polvo de granulado, origina problemas en la generación de las tabletas en un paso de generación de tabletas lo cual disminuye el rendimiento de los productos de tabletas, y disminuye en forma marcada la productividad de la tableta. Por consiguiente, la presente invención tiene como objeto proporcionar una tableta con un alto contenido de compuesto (A) o una sal del mismo, y un tamaño que permita una fácil administración, lo cual no origine falla en la fluidez y falla en el granulado durante el

granulado.

Medios para resolver los problemas

Los inventores de la presente invención han llevado a cabo estudios intensos en un intento de resolver el problema antes mencionado, y encontraron que el uso de un fluidizador en la forma de un aditivo, previene la falla en la fluidez y la falla en el granulado durante el granulado, y se obtiene como resultado una disminución exitosa de tamaño de una tableta que tiene un alto contenido de compuesto (A) o una sal del mismo, lo cual dio como resultado la conclusión de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a los siguientes:

[1] una tableta que comprende el compuesto (A) o una sal del mismo, y un fluidizador, en donde el contenido del compuesto (A) es de 35 a 50% en peso (en lo sucesivo también será referida como "la tableta de la presente invención"),

[2] la tableta del inciso [1] antes mencionado, en donde el fluidizador es ácido silícico anhidro ligero,

[3] la tableta tal como se describe en los incisos [1] o [2] aquí mencionados, caracterizada porque comprende además celulosa cristalina y un enlazador además de celulosa cristalina,

[4] la tableta tal como se describe en cualesquiera de los incisos [1] a [3] anteriores, caracterizado porque comprende además celulosa cristalina e hidroxipropilcelulosa,

[5] la tableta tal como se describe en el inciso [4] anterior, caracterizada porque el contenido de celulosa cristalina es de 10 a 50% en peso, y el contenido de hidroxipropilcelulosa es de 3 a 10% en peso,

[6] la tableta tal como se describe en cualesquiera de los

incisos [1] a [5] anteriores, caracterizado porque el contenido del compuesto (A) es de más del 40% en peso, a no más del 50% en peso,

[7] la tableta tal como se describe en cualesquiera de los 5 incisos [1] a [6] anteriores, caracterizada porque tiene una forma de dosificación de una vez por semana.

[8] un método para producir una tableta que comprende 35 a 50% en peso del compuesto (A), que comprende el paso de granular una mezcla que comprende el compuesto (A) o una sal 10 del mismo y un fluidizador, y un paso para generar tabletas del producto de granulado obtenido a través del paso antes mencionado.

[8A] el método tal como se describe en el [8] anterior, caracterizado porque el paso de granulado es un paso de 15 granulado en seco,

[9] el método tal como se describe en los incisos [8] u [8A] antes mencionados, caracterizado porque comprende además el paso de mezclar, después del paso de granulado, el producto de granulado obtenido mediante el paso de granulado, la 20 celulosa cristalina y un enlazador además de la celulosa cristalina, caracterizado porque el producto de granulado obtenido a través del paso de mezclado se elabora en tabletas en el paso de generación de tabletas,

[10] el método tal como se describe en el inciso [9] antes 25 mencionado, caracterizado porque el enlazador además de celulosa cristalina es hidroxipropilcelulosa,

[11] una tableta obtenida a través del método de producción de los incisos [8], [8A], [9] o [10] antes mencionados,

30 [12] la tableta tal como se describe en los incisos [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7] u [11] antes mencionados, caracterizada

porque es oblonga,

[13] la tableta tal como se describe en los incisos [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7] o [11] antes mencionados, caracterizada porque es redonda,

5 [14] la tableta tal como se describe en el inciso [12] antes mencionado, caracterizado porque tiene un diámetro más largo no mayor a 4 mm y no mayor a 9 mm (preferentemente no menor a 5 mm y no mayor a 8 mm),

[15] la tableta tal como se describe en el inciso [13] antes
10 mencionado, caracterizada porque tiene un diámetro no menor a 4 mm y no mayor a 9 mm (preferentemente no menor a 5 mm y no mayor a 8 mm),

[16] la tableta tal como se describe en los incisos, [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [11], [12], [13], [14] ó [15], antes
15 mencionados, caracterizada porque es superior en la estabilidad en almacenamiento,
y similares.

Efecto de la Invención

De acuerdo con la presente invención, se puede
20 proporcionar una tableta con un alto contenido de compuesto (A), o una sal del mismo y un tamaño que permita la fase de administración, lo cual no origina y falla en la fluidez y falla en el granulado durante el granulado. Esto es, ya que la tableta de la presente invención tiene un tamaño que permite una fácil
25 administración, es útil como un producto farmacéutico con un cumplimiento de alto nivel por parte del paciente, y es particularmente útil para administrar una alta dosis del compuesto (A) o una sal del mismo al paciente.

De acuerdo con la presente invención, además, se puede
30 proporcionar una tableta superior en estabilidad en almacenamiento y propiedades de disolución durante un largo

tiempo, y similares, combinando el compuesto (A) y un fluidizador, preferentemente el compuesto (A), un fluidizador y un enlazador.

Además, la tableta de la presente invención que contiene
5 celulosa cristalina y un enlazador además de otra celulosa cristalina, en la forma de aditivos, tiene una dureza de tableta adecuada, evita el rompimiento de la superficie de la tableta y que ocurra el desquebrajamiento de la tableta durante el paso de producción, así como problemas en la generación de tabletas
10 (particularmente encapsulamiento), y muestra una productividad superior.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se explicará con detalle a continuación.

15 Ejemplos de la sal del compuesto (A), incluyen una sal farmacológicamente aceptable, tal como una sal con ácido inorgánico, una sal con ácido orgánico, una sal con aminoácido básico o ácido, y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con ácido inorgánico,
20 incluyen sales con ácido hidroclicóric, ácido hidrobrómico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con ácido inorgánico incluyen sales con ácido benzoico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido
25 tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con aminoácidos básicos incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares, y
30 preferentemente los ejemplos de la sal con aminoácido ácido, incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal del compuesto (A) incluyen sales con ácido trifluoroacético, ácido succínico, ácido hidroclicórico y similares. De estos, el succinato del compuesto (A) es preferido, el monosuccinato del compuesto (A) es más
5 preferido.

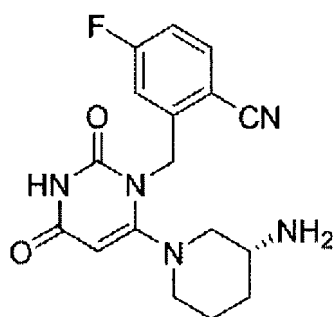
El compuesto (A) puede ser un solvato con solvente (por ejemplo solvato de agua) o solvato sin solvente (por ejemplo solvato sin agua).

El compuesto (A) puede ser etiquetado con un isotopo (por
10 ejemplo ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I).

Además, también está comprendida en el compuesto (A), una forma de conversión de deuterio, en donde ^1H ha sido convertido a $^2\text{H}(\text{D})$.

El metabolito del compuesto (A) o una sal del mismo,
15 incluye compuestos N-desmetilados representados mediante la siguiente fórmula, y el metabolito tiene actividad inhibidora de DPP-IV.

20



En la tableta de la presente invención, el compuesto (A) (forma libre) se utiliza en una cantidad que corresponde a un
25 contenido de 30 a 50% en peso, preferentemente de más del 40% en peso a no más del 50% en peso, más preferentemente de más de 40% en peso a no más del 45% en peso, por tableta de la presente invención.

Un fluidizador contenido en la tableta de la presente
30 invención, puede ser un aditivo (excluyendo celulosa cristalina) que suprime la aglomeración de una mezcla que contiene el

compuesto (A) o una sal del mismo, mejora la fluidez de la mezcla, y evita el bloqueo, durante el paso de producción (particularmente el paso de granulado) de la tableta de la presente invención.

5 Los ejemplos del fluidizador que serán utilizado en la presente invención incluyen ácido silícico anhidro ligero [por ejemplo, AEROSIL 50, AEROSIL 130, AEROSIL 150, AEROSIL 200, AEROSIL 380 (nombres comerciales); Nippon Aerosil Co., Ltd.], dióxido de silicón hidratado (por ejemplo, Silysia 350
10 (nombre comercial); FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD.) y similares. se prefiere ácido silícico anhidro ligero, y el más preferido es AEROSIL 200.

El fluidizador se utiliza en una cantidad que corresponde a un contenido preferentemente de 0.1 a 1% en peso, más
15 preferentemente 0.1 a 0.6% en peso, por tableta de la presente invención.

La proporción en peso del (A) (forma libre) al fluidizador (compuesto (A) es de preferentemente 1:0.001 a 1:0.1, más preferentemente 1:0.001 a 1:0.05, aún más preferentemente
20 1:0.005 a 1:0.02.

El enlazador que está contenido en la tableta de la presente invención, puede ser cualquier aditivo siempre que enlace partículas durante el granulado en seco o con humedad y la generación de tabletas directa. Sin embargo, se excluye el
25 ácido silícico anhidro ligero y el dióxido de silicón hidratado.

Los ejemplos del enlazador que será utilizado en la presente invención, incluyen celulosa cristalina [por ejemplo, celulosa cristalina (por ejemplo, CEOLUS KG-802 (grado:KG-802) (nombre comercial); CEOLUS PH-302 (grado:PH-302)
30 (nombre comercial); Asahi Kasei Chemicals Corporation), celulosa cristalina (gránulo), celulosa cristalina (partícula

fina)], hidroxipropilcelulosa [por ejemplo, grados: L, SL, SSL (nombre comerciales); Nippon Soda Co., Ltd.], hidroxipropilmetilcelulosa [por ejemplo, hipromellose2910, TC-5 (grados: MW, E, EW, R, RW) (nombre comercial); Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.], povidona (polivinilpirrolidona), copolividona y similares. La celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y povidona son los preferidos, y la celulosa cristalina y la hidroxipropilcelulosa son los más preferidos.

10 La cantidad del enlazador que estará contenido en una tableta de la presente invención es preferentemente 13 a 60% en peso, más preferentemente 30 a 40% en peso.

Para que la tableta de la presente invención tenga una dureza de tableta adecuada, que evite el rompimiento de la superficie de la tableta y el desquebrajamiento de la tableta durante el paso de producción, así como los problemas en la generación de tabletas (particularmente encapsulado), contiene preferentemente 2 o más tipos de enlazadores. En la presente especificación, el término "problema para generar tabletas" significa un fenómeno no preferido que ocurre durante la generación de tabletas, tal como el pegosteo (adhesión del polvo al punzón), enlace (fricción grande entre el troquel y la tableta), encapsulado (separación tipo cápsula de la tableta) laminado (separación de la tableta en capa) y similares.

25 Cuando la presente invención contiene dos o más tipos de enlazadores, la combinación de los enlazadores es preferentemente celulosa cristalina y un enlazador, además de celulosa cristalina (hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona), y más preferentemente, 30 celulosa cristalina e hidroxipropilcelulosa.

Ya que el contenido de cada enlazador en una tableta de

la presente invención es preferentemente 10 a 50% en peso de celulosa cristalina, y 3 a 10% en peso de un enlazador además de celulosa cristalina (preferentemente, hidroxipropilcelulosa), más preferentemente, 20 a 40% en peso de celulosa cristalina y 3 a 8% en peso de un enlazador además de celulosa cristalina (preferentemente, hidroxipropilcelulosa).

Aquí, la celulosa cristalina antes mencionada no está limitada particularmente siempre que se utilice como un aditivo para productos farmacéuticos, y un tipo de celulosa cristalina que tiene un tamaño de partícula no menor a un 95% (pase (pasaje de cernidor) de cernidor 100M, no menor a 95%) para no mayor a 150 μm y una densidad de volumen de 0.13 a 0.23 g/cm^3 [por ejemplo, CEOLUS KG-802 (grado:KG-802) (nombre comercial); Asahi Kasei Chemicals Corporation], celulosa cristalina que tiene un tamaño de partícula de 60 a 80% (pase (pasaje de cernidor) de cernidor 100M, 60 a 80%) para no más de 150 μm y una densidad de volumen de 0.35 a 0.46 g/cm^3 [por ejemplo, CEOLUS PH-302 (grado:PH-302) (nombre comercial); Asahi Kasei Chemicals Corporation], celulosa cristalina (gránulo), celulosa cristalina (partícula fina) y similares se pueden utilizar solas o dos o más tipos de los mismos se pueden mezclar y utilizar. Se prefieren la celulosa cristalina (KG-802) que tiene un tamaño de partícula no menor a 95% (pase (pasaje de cernidor) de cernidor 100M, no menor a 95%) para no más de 150 μm y una densidad de volumen de 0.13 a 0.23 g/cm^3 y celulosa cristalina (PH-302) que tiene un tamaño de partícula de 60 a 80% (pase (pasaje de de cernidor) de cernidor 100M, 60 a 80%) para no más de 150 μm y una densidad de volumen de 0.35 - 0.46 g/cm^3 .

Además, la hidroxipropilcelulosa antes mencionada no se limita particularmente siempre que se utilice como un aditivo

para productos farmacéuticos. Se prefiere la hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad en una solución de agua al 2% a una temperatura de 20°C de 6.0 a 10.0 mPas, hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad en una solución de agua al 2% a una temperatura de 20°C de 3.0 a 5.9 mPas, hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad en una solución de agua al 2% a una temperatura de 20°C de 2.0 a 2.9 mPas y similares, y es más preferida la hidroxipropilcelulosa (preferentemente, polvo fino) que tiene una viscosidad en una solución de agua al 2% a una temperatura de 20°C of 6.0 a 10.0 mPas.

Además, el polvo fino de hidroxipropilcelulosa tiene una viscosidad de 6.0 a 10.0 mPas en una solución de agua al 2% a una temperatura de 20°C, tiene preferentemente el tamaño de partícula no menor a 95% (pase (pasaje de cernidor) de cernidor 100M, no menor a 95%), más preferentemente no menor a 97% (pase (pasaje de cernidor) de cernidor 100M, no menor a 97%), para no más de 150 µm. El tamaño de partícula, se obtiene, por ejemplo, mediante cernido utilizando un cernidor estándar inhibiendo el peso de los gránulos que permanecen en el cernidor.

La tableta de la presente invención, puede contener en forma adicional un aditivo utilizado en forma convencional en el campo de la preparación farmacéutica. Los ejemplos de aditivo incluyen excipientes, desintegrantes, lubricantes, colorantes, agentes de ajuste de pH, tensoactivos, estabilizadores, acidulantes, saborizantes, base de recubrimiento, aditivos de recubrimiento y similares. A menos que se indique de manera particular, estos aditivos se utilizan en una cantidad empleada convencionalmente en el campo de la preparación farmacéutica.

Los ejemplos preferidos del excipiente incluyen manitol;

almidones tales como almidón de maíz, almidón de papa, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón parcialmente pregelatinizado, almidón pregelatinizado, almidón perforado y similares; fosfato de calcio anhidro, carbonato de calcio precipitado; silicato de calcio y similares.

Los ejemplos preferidos del desintegrante incluyen almidón de maíz, carboximetilcelulosa, calcio de carboximetilcelulosa, sodio de almidón de carboximetilo, sodio de croscarmelosa (por ejemplo, Ac-Di-Sol), crospovidona, hidroxipropilcelulosa (L-HPC), almidón de hidroxipropilo y similares.

Como un desintegrante para la tableta de la presente invención, se prefiere el sodio de croscarmelosa.

La cantidad de desintegrante que estará conteniendo una tableta de la presente invención es preferentemente 1 a 10% en peso, más preferentemente 2 a 5% en peso.

Los ejemplos preferidos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, fumarato de estearilo de sodio y similares.

Como un lubricante para la tableta de la presente invención, se prefiere estearato de magnesio.

La cantidad de un lubricante que será contenido en una tableta de la presente invención es preferentemente 0.3 a 2% en peso, más preferentemente 0.5 a 1.7% en peso.

Los ejemplos preferidos del colorante incluyen colores para alimentos tales como Color Para Alimento Amarillo No. 5, Color para Alimento Rojo No. 2, Color para Alimento Azul No. 2 y similares, colores de laca para alimentos, óxido férrico en rojo (trióxido de dihierro), óxido férrico amarillo y similares.

Los ejemplos preferidos del agente de ajuste de pH incluyen ácido cítrico o una sal del mismo, ácido fosfórico o una

sal del mismo, ácido carbónico o una sal del mismo, ácido tartárico o una sal del mismo, ácido fumárico o una sal del mismo, ácido acético o una sal del mismo, aminoácido o una sal del mismo y similares.

- 5 Los ejemplos preferidos del tensoactivo active incluyen sulfato laurilo de sodio, polisorbato 80, polioxietilen(160)polioxipropilen(30)glicol y similares.

Los ejemplos preferidos del estabilizador incluyen ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido
10 fumárico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido acético, y aminoácido ácido (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico), sal inorgánica (por ejemplo, sal de metal álcali, sal de metal de tierra alcalina) de estos ácidos, sales con base inorgánica (por ejemplo, amonio) o base orgánica (por ejemplo,
15 meglumina) de estos ácidos, sales con aminoácido básico (por ejemplo, arginina, lisina, ornitina)), solvatos de agua de los mismos, solvatos de solvente de los mismos y similares.

Los ejemplos preferidos del acidulante incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico y
20 similares.

Los ejemplos preferidos del saborizante incluyen mentol, aceite de hierbabuena, aceite de limón, vainilla y similares.

Los ejemplos preferidos de la base de recubrimiento incluyen base de recubrimiento de azúcar, base de
25 recubrimiento de película acuosa, base de recubrimiento de película entérica, base o recubrimiento de película de liberación sostenida y similares.

Los ejemplos de la base de recubrimiento de azúcar incluyen sacarosa.

- 30 Además, se pueden utilizar en combinación uno o más tipos seleccionados de talco, carbonato de calcio precipitado,

gelatina, goma arábiga, pululan, cera de carnauba y similares.

Los ejemplos de la base de recubrimiento de película acuosa incluyen polímeros de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa [por ejemplo, grados: L, SL, SL-T, SSL
5 (nombre comercial); Nippon Soda Co., Ltd.], hidroxipropilmetilcelulosa [por ejemplo, hipromelosa2910, TC-5 (grados: MW, E, EW, R, RW) (nombre comercial); Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.], hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa y similares; polímeros sintéticos tales como dietilaminoacetato
10 de acetal de polivinilo, copolímero de aminoalquilmetacrilato E [Eudragit E (nombre comercial)], polivinilpirrolidona y similares; polisacáridos tales como pululan y similares, y similares.

Los ejemplos de la base de recubrimiento de película entérica incluyen polímeros de celulosa tales como ftalato de
15 hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, fatalato de acetato de celulosa y similares; polímeros de ácido acrílico tales como copolímeros de ácido metacrílico L. [Eudragit L (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico LD
20 [Eudragit L-30D55 (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico S [Eudragit S (nombre comercial)] y similares; sustancias que ocurren naturalmente tales como shelac y similares; y similares.

Los ejemplos de la base de recubrimiento de película de
25 liberación sostenida incluyen polímeros de celulosa tales como etilcelulosa y similares; polímeros de ácido acrílico tales como copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS [Eudragit RS (nombre comercial)], suspensión de copolímero de metilo de ácido metacrílico de acrilato de etilo [Eudragit NE (nombre
30 comercial)] y similares; y similares.

Los ejemplos preferidos de aditivos de recubrimiento

incluyen agentes de protección ligera tales como dióxido de titanio y similares, fluidizadores tales como talco y similares; colorantes tales como óxido férrico rojo (trióxido de dihierro), óxido férrico amarillo y similares; plastificantes tales como polietilenglicol (por ejemplo, macrogol 6000), citrato de trietilo, aceite de castor, polisorbatos y similares; ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido ascórbico y similares; y similares.

Dos o más tipos de los aditivos antes mencionados se pueden mezclar en una proporción adecuada, y utilizarse.

La tableta de la presente invención es preferentemente

(1) una tableta que contiene un compuesto (A) o una sal del mismo, un fluidizador, celulosa cristalina y un enlazador además de celulosa cristalina, en donde el contenido del compuesto (A) es 35 a 50% en peso;

(1A) una tableta que contiene el compuesto (A) o una sal del mismo, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina e hidroxipropilcelulosa, en donde el contenido del compuesto (A) es mayor al 45% en peso a no más del 50% en peso;

(1B) una tableta que contiene el compuesto (A) o una sal del mismo, un fluidizador, celulosa cristalina e hidroxipropilcelulosa, en donde el contenido del compuesto (A) es más del 45% en peso a no más del 50% en peso, y el contenido del fluidizador es de 0.1 a 1% en peso (preferentemente 0.1 a 0.6% en peso);

(1C) una tableta que contiene el compuesto (A) o una sal del mismo, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina e hidroxipropilcelulosa, en donde el contenido del compuesto (A) es más del 45% en peso a no más del 50% en peso y el contenido del ácido silícico anhidro ligero es 0.1 a 1% en peso (preferentemente 0.1 a 0.6% en peso); una tableta que contiene

el compuesto (A) o una sal del mismo, un fluidizador, celulosa cristalina e hidroxipropilcelulosa, en donde el contenido del compuesto (A) es de 35 a 50% en peso, el contenido de celulosa cristalina es de 10 a 50% en peso, y el contenido de
5 hidroxipropilcelulosa es de 3 a 10% en peso;

(2A) una tableta que contiene un compuesto (A) o una sal del mismo, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina e hidroxipropilcelulosa, en donde el contenido del compuesto (A) es más del 45% en peso, hasta no más del 50% en peso, el
10 contenido de la celulosa cristalina es de 10 a 50% en peso, y el contenido de hidroxipropilcelulosa es de 3 a 10% en peso;

(2B) una tableta que contiene el compuesto (A) o una sal del mismo, un fluidizador, celulosa cristalina e hidroxipropilcelulosa, en donde el contenido del compuesto (A) es más del 45% en peso, a no más del 50% en peso, el
15 contenido del fluidizador es de 0.1 a 1% en peso (preferentemente 0.1 a 0.6% en peso), y el contenido de celulosa cristalina es de 10 a 50% en peso, y el contenido de hidroxipropilcelulosa es de 3 a 10% en peso;

(2C) una tableta que contiene el compuesto (A) o una sal del mismo, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina e hidroxipropilcelulosa, en donde el contenido del compuesto (A) es más del 45% en peso, a no más del 50% en peso, el
20 contenido de ácido silícico anhidro ligero es de 0.1 a 1% en peso (preferentemente 0.1 a 0.6% en peso), el contenido de
25 celulosa cristalina es de 10 a 50% en peso, y el contenido de hidroxipropilcelulosa es de 3 a 10% en peso;

(3) una tableta que contiene el compuesto (A) o una sal del mismo, un fluidizador, celulosa cristalina, un enlazador
30 además de celulosa cristalina, un desintegrante y un lubricante, en donde el contenido del compuesto (A) es de 35 a 50% en

peso;

(3A) una tableta que contiene el compuesto (A) o una sal del mismo, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa, sodio de croscarmelosa y estearato de magnesio, en donde el contenido del compuesto (A) es más del 45% en peso, a no más de 50% en peso;

(3B) una tableta que contiene el compuesto (A) o una sal del mismo, un fluidizador, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa, un desintegrante y un lubricante, en donde el contenido del compuesto (A) es más del 45% en peso, a no más de 50% en peso, el contenido del fluidizador es de 0.1 a 1% en peso (preferentemente 0.1 a 0.6% en peso), el contenido de celulosa cristalina es de 10 a 50% en peso, y el contenido de hidroxipropilcelulosa es de 3 a 10% en peso;

(3C) una tableta que contiene el compuesto (A) o una sal del mismo, ácido silícico anhidro ligero celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa, un desintegrante y un lubricante, en donde el contenido del compuesto (A) es más del 45% en peso, a no más de 50% en peso, el contenido del ácido silícico anhidro ligero es de 0.1 a 1% en peso (preferentemente 0.1 a 0.6% en peso), el contenido de celulosa cristalina es de 10 a 50% en peso, y el contenido de hidroxipropilcelulosa es de 3 a 10% en peso;

(3D) una tableta que contiene el compuesto (A) o una sal del mismo, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa, un desintegrante y un lubricante, en donde el contenido del compuesto (A) es mayor al 45% en peso, a no más de 50% en peso, el contenido del ácido silícico anhidro ligero es de 0.1 a 1% en peso (preferentemente 0.1 a 0.6% en peso) el contenido de celulosa cristalina es de 10 a 50% en peso, el contenido de hidroxipropilcelulosa es 3 a 10%

en peso, y el contenido del desintegrannte es de 1 a 10% en peso;

(3E) una tableta que contiene el compuesto (A) o una sal del mismo, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa, un desintegrante y un lubricante, en donde el contenido del compuesto (A) es más del 45% en peso, a no más del 50% en peso, el contenido ácido silícico anhidro ligero es de 0.1 a 1% en peso (preferentemente 0.1 a 0.6% en peso), el contenido de celulosa cristalina es de 10 a 50% en peso, el contenido de hidroxipropilcelulosa es de 3 a 10% en peso, el contenido del desintegrante es de 1 a 10% en peso), y el contenido del lubricante es del 0.3 a 2% en peso; y similares.

La tableta de la presente invención incluye tableta sublingual, tableta de desintegración en forma oral y similares, y la forma de la tableta puede ser ya sea redonda, de cápsula, oblonga y similares.

La tableta de la presente invención se puede producir formulándola con aditivos adicionales, según sea necesario, y de acuerdo con un método utilizado convencionalmente en el campo técnico de las preparaciones farmacéuticas.

Aquí, el aditivo adicional incluye los que son similares a los aditivos antes mencionados.

Se pueden mezclar dos o más tipos de aditivos adicionales antes mencionados, en una proporción adecuada y utilizarse.

La tableta de la presente invención puede ser recubierta con una película para mejorar la capacidad de dosificación, resistencia de la preparación y similares.

La dureza de la tableta antes del recubrimiento con película, es preferentemente 2.1-5 N/mm², más preferentemente 2.3-4 N/mm², para evitar el rompimiento de la superficie de la tableta y desquebrajamiento de la tableta durante el paso de

producción. N/mm^2 muestra dureza por área de fractura de unidad de la tableta. Por ejemplo, cuando la dureza de la tableta es de 150N y el área de la fractura es de 60 mm^2 , la dureza de la tableta es de 2.5 N/mm^2 .

- 5 Los ejemplos preferidos de la base de recubrimiento y aditivo de recubrimiento utilizados para recubrir con película, incluyen los similares a la base de recubrimiento y aditivo de recubrimiento utilizados para los aditivos antes mencionados.

Cuando tableta de la presente invención se recubre con
10 película, la capa de recubrimiento de película generalmente se forma en la proporción de 1 a 10 partes en peso, preferentemente 2 a 6 partes en peso, por 100 partes en peso de la tableta.

La tableta de la presente invención, se produce
15 combinando en forma adecuada operaciones tales como granulado, mezclado, generación de tabletas (moldeo por compresión), recubrimiento y similares.

El paso de granulado se llevó a cabo utilizando un granulador, tal como un granulador con mezclador, granulador
20 de fluidos, granulador en seco y similares.

El paso de mezclado se lleva a cabo, por ejemplo, utilizando un mezclador tal como un mezclador tipo-V, mezclador de tambor y similares.

El paso de generación de tableta (moldeo por compresión)
25 se lleva a cabo, por ejemplo, utilizando una máquina de generación de tabletas de punzón simple, máquina de generación de tableta rotatoria, etc, y se generan las tabletas generalmente bajo una presión de $0.3 - 35 \text{ kN/cm}^2$.

Además, el recubrimiento se lleva a cabo, por ejemplo,
30 utilizando un aparato de recubrimiento con película. Como la base de recubrimiento, por ejemplo, se utiliza una base de

recubrimiento de azúcar, base de recubrimiento de película acuosa, base de recubrimiento de película entérica, base de recubrimiento de película de liberación sostenida y similares.

Los ejemplos de la base de recubrimiento de azúcar, base
5 de recubrimiento de película acuosa, base de recubrimiento de película entérica, base de recubrimiento de película de liberación sostenida y aditivos de recubrimiento, incluyen los similares a los aditivos antes mencionados.

Se puede mezclar dos o más tipos de las bases de
10 recubrimiento antes mencionadas en una proporción adecuada, y utilizarse. Además, el aditivo de recubrimiento puede ser utilizado para recubrimiento.

En una modalidad preferida, la tableta de la presente invención puede producirse de acuerdo con el siguiente paso de
15 producción: cada material de partida para el siguiente paso de producción, se utiliza en una cantidad tal que se logra el contenido antes mencionado, en la tableta obtenida finalmente.

1) El compuesto (A) o sal del mismo, o un fluidizador (por ejemplo, ácido silícico anhidro ligero) y, cuando es necesario,
20 otros aditivos (por ejemplo, enlazador, desintegrante, lubricante) se mezclan a través de una máquina de mezclado adecuada, la mezcla se granula mediante un compactador de rodillo, y el producto de granulado obtenido se desquebraja para proporcionar un polvo cernido.

25 2) Al polvo cernido se le agrega un enlazador (por ejemplo, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa) y, cuando sea necesario, otros aditivos (por ejemplo lubricante), y se mezclan para proporcionar gránulos para generar tabletas.

3) Los gránulos se generan en tabletas mediante una
30 máquina de generación de tabletas para proporcionar una tableta no recubierta.

4) Cuando es deseado, se rocía una solución del recubrimiento de película sobre la tableta no recubierta obtenida, por ejemplo, en la máquina de recubrimiento con película para proporcionar una tableta recubierta con película.

5 En otra modalidad preferida, la tableta de la presente invención es

(1) una tableta que contiene el siguiente (a1), en donde el contenido del compuesto (A) es 35 a 50% en peso (preferentemente, más del 45% en peso a no más de 50% en
10 peso):

(a1) un gránulo que contiene el compuesto (A) o una sal del mismo, y fluidizador (preferentemente, ácido silícico anhidro ligero),

(2) una tableta que contiene los siguientes (a1) y (b1), en
15 donde el contenido del compuesto (A) es 35 a 50% en peso (preferentemente, más del 45% en peso a no más del 50% en peso):

(a1) un gránulo que contiene el compuesto (A) o una sal del mismo, y un fluidizador (preferentemente, ácido silícico
20 anhidro ligero);

(b1) un auxiliar de generación de tabletas que contiene un enlazador (preferentemente, celulosa cristalina e hidroxipropilcelulosa),

(3) una tableta que contiene los siguientes (a1) y (b2), en
25 donde el contenido del compuesto (A) es del 35 a 50% en peso (preferentemente, más del 45% en peso a no más de 50% en peso).

(a1) un gránulo que contiene el compuesto (A) o una sal del mismo, y un fluidizador (preferentemente, ácido silícico
30 anhidro ligero);

(b2) un auxiliar de generación de tabletas que contiene

celulosa cristalina y un enlazador además de celulosa cristalina (preferentemente, hidroxipropilcelulosa),

(4) una tableta que contiene los siguientes (a2) y (b3), en donde el contenido del compuesto (A) es de 35 a 50% en peso
5 (preferentemente más del 45% en peso a no más del 50% en peso):

(a2) un gránulo que contiene el compuesto (A) o una sal del mismo, un fluidizador (preferentemente, ácido silícico anhidro ligero) y un enlazador (preferentemente, celulosa
10 cristalina);

(b3) un auxiliar de generación de tableta que contiene celulosa cristalina, un enlazador además de celulosa cristalina (preferentemente hidroxipropilcelulosa) y un lubricante (preferentemente estearato de magnesio),

15 (5) una tableta que contiene los siguientes incisos (a3) y (b3), en donde el contenido del compuesto (A) es de 35 a 50% en peso (preferentemente más del 45% en peso, no más del 50% en peso):

(a3) un gránulo que contiene el (A) o una sal del mismo,
20 un fluidizador (preferentemente, ácido silícico anhidro ligero), un enlazador (preferentemente celulosa microcristalina), un desintegrante (preferentemente, sodio de croscarmelosa) y un lubricante (preferentemente, estearato de magnesio);

(b3) un auxiliar de generación de tabletas que contiene
25 celulosa cristalina, un enlazador además de celulosa (preferentemente, hidroxipropilcelulosa) y un lubricante (preferentemente estearato de magnesio),

y similares.

En esta modalidad, la tableta de la presente invención
30 contiene preferentemente 75 a 100% en peso, más preferentemente 75 a 95% en peso, más preferentemente en

forma adicional 80 a 90% en peso, de gránulos.

Aquí, el término "gránulo" significa un gránulo que tiene una forma y tamaño casi uniforme, que se obtiene granulando un material de partida de polvo, volumen, solución, líquido
5 derretido y similares a través de un método de granulado por humedad, método de granulado seco, método de granulado por calentamiento (preferentemente, método de granulado en seco) y similares.

El gránulo en esta modalidad, generalmente tiene un
10 tamaño de partícula no mayor al 20%, para no más del 1000 μm y no más del 65%, para no más de 150 μm (en (permaneciendo en el cernidor) de cernidor 16M: más del 20%; pase (pasaje del cernidor) de cernidor 100M, no más del 65%), preferentemente no más del 5% para no más de 1000 μm , no más del 40% a no
15 más de 150 μm (en (que permanece en el cernidor) del cernidor 16M: no más del 5%; pase (pasaje del cernidor) del cernidor 100M, no más del 40%). Aquí se obtiene el tamaño de partícula, por ejemplo, mediante cernido utilizando un cernidor estándar y midiendo el peso de los gránulos que permanecen en el
20 cernidor.

El gránulo puede tener una forma y tamaño que hayan cambiado durante el proceso de formulación (por ejemplo, paso de generación de tableta) para obtener la tableta de la presente invención.

25 El gránulo contiene un aditivo utilizado convencionalmente en el campo de la preparación farmacéutica. Los ejemplos del aditivo incluyen los mencionados anteriormente y similares. A menos que se indique de manera particular, estos aditivos se utilizan en una cantidad empleada convencionalmente en el
30 campo de la preparación farmacéutica. El gránulo puede contener dos o más tipos de estos aditivos en una proporción

adecuada.

El gránulo es preferentemente

(a1) un gránulo que contiene el compuesto (A) o una sal del mismo, y un fluidizador (preferentemente, ácido silícico anhidro ligero),

(a2) un gránulo que contiene el compuesto (A), o una sal del mismo, un fluidizador (preferentemente, ácido silícico anhidro ligero), y un enlazador (preferentemente, celulosa cristalina),

(a3) un gránulo que contiene el compuesto (A) o una sal del mismo, un fluidizador (preferentemente ácido silícico anhidro ligero), un enlazador (preferentemente, celulosa cristalina), un desintegrante (preferentemente, sodio de croscarmelosa) y un lubricante (preferentemente, estearato de magnesio), y similares.

En esta modalidad, la cantidad del compuesto (A) contenida en los gránulos en la tableta de la presente invención es de 40 a 60% en peso, preferentemente 45 a 60% en peso, más preferentemente 50 a 55% en peso.

La cantidad del fluidizador contenido en el gránulo es preferentemente 0.1 a 1.2, más preferentemente 0.1 a 0.8% en peso.

La cantidad de enlazador contenida en el gránulo es preferentemente 20 a 50% en peso, más preferentemente 20 a 30% en peso.

La cantidad del desintegrante contenida en el gránulo es preferentemente 1 a 10% en peso, más preferentemente 2 a 5% en peso.

La cantidad del lubricante contenida en el gránulo es preferentemente 0.1 a 2% en peso, más preferentemente 0.1 a 1% en peso.

Además, el "auxiliar de generación de tableta" significa un componente que será mezclado con un gránulo que contiene (A) o una sal del mismo, antes del paso de generación de tableta en la producción de una tableta. El componente puede contener
5 uno o más tipos de los aditivos que se mencionarán más adelante.

El auxiliar de generación de tableta contiene un aditivo utilizado convencionalmente en el campo farmacéutico. Los ejemplos del aditivo incluyen los aditivos antes mencionados, y
10 similares. A menos que se especifique de manera particular, estos aditivos utilizan una cantidad utilizada convencionalmente en el campo farmacéutico. El auxiliar de generación de tabletas puede contener dos o más tipos de estos aditivos en una proporción adecuada.

15 El auxiliar de generación de tabletas en esta modalidad, es preferentemente (b1), un auxiliar de generación de tabletas que contiene un enlazador (preferentemente, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa),

(b2) un auxiliar de generación de tabletas que contiene
20 celulosa cristalina y un enlazador, además de celulosa cristalina (preferentemente hidroxipropilcelulosa),

(b3) un auxiliar de generación de tabletas que contiene celulosa cristalina, un enlazador además de celulosa cristalina (preferentemente hidroxipropilcelulosa), y un lubricante
25 (preferentemente estearato de magnesio) y similares.

En esta modalidad, la cantidad de enlazador, contenido en el auxiliar de generación de tabletas, en la tableta de la presente invención, es preferentemente 85 a 95% en peso, más preferentemente 90 a 95% en peso.

30 Cuando el auxiliar de generación de tabletas contiene dos o más tipos de enlazadores, la combinación de los enlazadores

es preferentemente celulosa cristalina y un enlazador además de celulosa cristalina (hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona), y más preferentemente, celulosa cristalina y hidroxipropilcelulosa. La cantidad del enlazador que estará contenida en el auxiliar de generación de tabletas es preferentemente 50 a 70% en peso para celulosa cristalina, y 20 a 40% en peso para un enlazador además de celulosa cristalina (preferentemente, hidroxipropilcelulosa), más preferentemente, 55 a 65% en peso para celulosa cristalina, y 25 a 35% en peso para un enlazador, además de celulosa cristalina (preferentemente, hidroxipropilcelulosa).

La cantidad de lubricante que estará contenida en el auxiliar de generación de tableta es de preferentemente 5 a 15% en peso, más preferentemente 5 a 10% en peso.

En esta modalidad, la tableta de la presente invención contiene generalmente, preferentemente 75 a 95% en peso, más preferentemente 80 a 90% en peso, del gránulo y preferentemente 5 a 25% en peso, más preferentemente 10 a 20% en peso, del auxiliar de generación de tabletas.

En esta modalidad, la tableta de la presente invención puede ser producida mezclando el gránulo y un auxiliar de generación de tabletas, y generando tabletas de la mezcla.

En una modalidad preferida, se puede producir una tableta de acuerdo con el siguiente paso de producción. Se utiliza cada material de partida para el siguiente paso de producción, en una cantidad tal que se logre el contenido antes mencionado en la tableta obtenida finalmente.

1) Para el gránulo, por ejemplo, se mezclan el compuesto (A) o una sal del mismo, un fluidizador, y cuando es necesario, otros aditivos (por ejemplo, enlazador, desintegrante, lubricante) en una máquina de mezclado adecuada, la mezcla se

granula a través de un compactador de rodillo, y el producto granulado obtenido se desquebraja para proporcionar un polvo cernido.

2) Al polvo cernido, se le agrega un auxiliar de generación de tabletas (por ejemplo, enlazador, lubricante) y se mezclan para proporcionar gránulos para generación de tabletas.

3) Los gránulos se elaboran en tabletas mediante una máquina de generación de tabletas, para producir una tableta no recubierta.

4) Cuando se desea, se rocía una solución de recubrimiento con película sobre la tableta no recubierta obtenida, por ejemplo, en una máquina de recubrimiento con película para proporcionar una tableta recubierta con película.

La tableta de la presente invención puede recubrirse con película para mejorar la capacidad de dosificación, resistencia de la preparación y similares. Además, la tableta puede llenarse en una cápsula (por ejemplo, cápsula de gelatina) para proporcionar una cápsula.

La tableta de la presente invención puede estamparse o imprimirse con marcas o letras para diferenciación, o tener una línea de separación para dividir la tableta.

En los pasos de producción antes mencionados, se llevan a cabo las operaciones tales como mezclado, generación de tabletas, recubrimiento y similares en el paso de producción antes mencionado, de acuerdo con un método utilizado de manera convencional en el campo técnico de las preparaciones farmacéuticas.

La tableta de la presente invención es poco tóxica, y puede administrarse de manera segura en forma oral o parenteral a un mamífero (por ejemplo, ratón, rata, conejo, gato, perro, bovino, caballo, mono, humano).

La tableta de la presente invención es útil para la profilaxis o tratamiento, por ejemplo, de diabetes [por ejemplo, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes 1.5 (LADA (Diabetes Autoinmune Latente en Adultos)), diabetes gestacional, diabetes con secreción de insulina dañada, diabetes por obesidad, tolerancia a glucosa dañada (IGT (Tolerancia a Glucosa Dañada)), IFG (Glucosa en Ayuno Dañada), IFG (Glicemia en Ayuno Dañada)], complicaciones diabéticas [por ejemplo, neuropatía, nefropatía, retinopatía, cataratas, macroangiopatía, arterioesclerosis, osteopenia, coma diabético hiperosmolar, infecciones (por ejemplo, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección gastrointestinal, infecciones del tejido blando dérmico, infecciones de extremidad inferior), gangrena diabética, xerostemia, hipacusis, trastorno cerebrovascular, trastorno de circulación de sangre periférica], obesidad, hiperlipidemia (por ejemplo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipoHDL-emia, hiperlipidemia postprandial), arteriosclerosis, (por ejemplo, aterosclerosis), hipertensión, infarto del miocardio, angina pectoris, trastorno cerebrovascular (por ejemplo, infarto cerebral, apoplejía cerebral), síndrome de resistencia a insulina, síndrome X, síndrome dismetabólico) y similares.

Además, la tableta de la presente invención también es útil para prevención secundaria de diversas de las enfermedades antes mencionadas (por ejemplo, prevención secundaria de evento cardiovascular, tal como infarto del miocardio y similares) o supresión del progreso [por ejemplo, supresión del progreso de tolerancia a glucosa dañada para diabetes; supresión del progreso de diabetes para complicaciones diabéticas (preferentemente neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética,

arterioesclerosis)].

La dosis de la tableta de la presente invención puede ser una cantidad efectiva del compuesto (A), o una sal del mismo que estará contenida en la forma de un ingrediente farmacéuticamente activo. Por ejemplo, para administración a un adulto (peso corporal 60 kg) en intervalos más allá de un día (por ejemplo, una vez cada 3 días – una semana), la dosis generalmente es de 1 mg a 500 mg, preferentemente 1 mg a 400 mg, más preferentemente 25 a 250 mg, aún más preferentemente 50 mg a 200 mg, por administración con base en la forma libre del compuesto (A). Por ejemplo, cuando una sola dosis es de 50 mg con base en la forma libre del compuesto (A), se puede proporcionar una tableta que tenga un peso total por tableta de 150 mg o menos.

Ya que la tableta de la presente invención contiene una alta dosis de compuesto (A) o una sal del mismo y de un tamaño que permita una fácil administración, es preferible para administración de una alta dosis del compuesto (A) o una sal del mismo. Por ejemplo, es preferible para administración en intervalos más allá de un día (preferentemente, una vez por semana) y puede proporcionarse en una forma de dosificación de una vez cada 3 días o una vez cada 2 semanas (preferentemente, forma de dosificación de una vez por semana).

Aunque el tamaño de la tableta de la presente invención varía dependiendo de la forma de la tableta (redonda, de cápsula, oblonga, etc.) únicamente necesita tener un tamaño que pueda ser tomado fácilmente por los pacientes. Por ejemplo, cuando la forma de la tableta es oblonga, el tamaño de la tableta tiene preferentemente el diámetro más largo: no menos de 4 mm y no más de 9 mm, más preferentemente no

menos de 5 mm y no más de 8 mm. Cuando la forma de la tableta es redonda, el tamaño de la tableta tiene un diámetro preferentemente: no menor a 4 mm y no mayor a 9 mm, más preferentemente no menor a 5 mm y no mayor a 8 mm.

5 La modalidad particularmente preferida de la tableta de la presente invención incluye

“una tableta que contiene 50 mg del compuesto (A) (forma libre) por tableta”;

“una tableta que contiene 100 mg del compuesto (A)
10 (forma libre) por tableta”; y

“una tableta que contiene 200 mg del compuesto (A) (forma libre) por tableta”.

El compuesto (A) o una sal del mismo se pueden utilizar en combinación con uno o más tipos de otros fármacos (algunas
15 veces referidos en la presente invención como “fármaco concomitante”).

Como un ejemplo específico, el compuesto (A) o sal del mismo se puede utilizar en combinación con uno o más agentes farmacéuticos seleccionados de un agente terapéutico para
20 diabetes, agente terapéutico para complicaciones diabéticas, agente terapéutico para hiperlipidemia, un agente antihipertensión, un agente antiobesidad, un diurético, un agente antitrombótico y similares (fármaco concomitante).

Los ejemplos del agente terapéutico para diabetes
25 incluyen preparaciones de insulina (por ejemplo, preparación de insulina animal extractada del páncreas de bovino o cerdo; preparación de insulina humana sintetizada mediante ingeniería genética utilizando *Escherichia coli* o levadura; insulina de zinc; insulina de zinc de protamina; fragmento o derivado de insulina
30 (por ejemplo, INS-1), preparación de insulina oral), sensibilizadores de insulina (por ejemplo, pioglitazona o una sal

del mismo (preferentemente clorhidrato), rosiglitazona o una sal del mismo (preferentemente maleato), metaglidase AMG-131, balaglitazona, MBX-2044, rivoglitazona, aleglitazar, chiglitazar, loberglitazon, PLX-204, PN-2034, GFT-505, THR-0921, el
5 compuesto descrito en las Publicaciones Internacionales WO2007/013694, WO2007/018314, WO2008/099794 o WO2008/093639), inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitalto), biguanidas (por ejemplo metformina, buformina o sales de los mismos (por
10 ejemplo, clorhidrato, fumarato, succinato)), secretagogo de insulina sulfonilurea (por ejemplo tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o hidrato de sal de calcio del mismo),
15 inhibidores de peptidasa de dipeptidilo IV (por ejemplo, alogliptin o una sal del mismo (preferentemente, benzoato), vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin), BI1356, GRC8200, MP-513, PF-00734200, PHX1149, SK-0403, ALS2-0426, TA-6666, TS-021, KRP-104), agonistas β 3 (por ejemplo, N-5984), agonistas
20 GPR40 (por ejemplo el compuesto descrito en las Publicaciones Internacionales WO2004/041266, WO2004/106276, WO2005/063729, WO2005/063725, WO2005/087710, WO2005/095338, WO2007/013689 o WO2008/001931), agonistas de receptor GLP-1 (por ejemplo, GLP-1, agente GLP-1MR,
25 liraglutida, exenatida, AVE-0010, BIM-51077, Aib (8,35) hGLP-1 (7,37) NH₂, CJC-1131, Albiglutida), agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida), inhibidores de fosfatasa de fosfotirosina (por ejemplo, vanadato de sodio), inhibidores de gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidor de fosforilasa de
30 glucogen, inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, antagonista de glucagon, inhibidor FBPase), inhibidores de SGLT2

(cotransportador de sodio-glucosa 2) (por ejemplo, depagliflozin, AVE2268, TS-033, YM543, TA-7284, remogliflozin, ASP1941), inhibidores SGLT1, inhibidores de deshidrogenasa 11 β (por ejemplo, BVT-3498, INCB-13739), adiponectin o un
5 agonista del mismo, inhibidores IKK (por ejemplo, AS-2868), fármacos de mejoría de resistencia a leptin, agonistas de receptor de somatostatina, activadores de glucocinasa (por ejemplo, piragliatin, AZD1656, AZD6370, TTP-355, el compuesto descrito en la Publicación Internacional es WO2006/112549,
10 WO2007/028135, WO2008/047821, WO2008/050821, WO2008/136428 o WO2008/156757), GIP (péptido insulínico dependiente de glucosa), agonistas GPR119 (por ejemplo, PSN821), FGF21, análogo FGF y similares.

Los ejemplos de los agentes terapéuticos para
15 composiciones diabéticas incluyen inhibidores de reductasa de aldosa (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zopolrestat, fidarestat, CT-112, ranirestat (AS-3201), Lidorestat), factores neurotróficos y fármacos de incremento de los mismos (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF, agente de promoción de
20 producción/secreción de neurtrofina descrito en la Publicación Internacional WO01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol), el compuesto descrito en la Publicación Internacional WO2004/039365), inhibidores PKC (por ejemplo, mesilato de
25 ruboxistaurin), inhibidores AGE (por ejemplo, ALT946, bromuro de N-fenaciltiazolinio (ALT766), EXO-226, piridoxina, piridoxamina), agonistas de receptor GABA (por ejemplo, gabapentin, Pregabalin), inhibidores de recaptación de serotonina-noradrenalina (por ejemplo, duloxetina), inhibidores
30 de canal de sodio (por ejemplo Lacosamida), depuradores de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico), vasodilatadores

cerebrales (por ejemplo, tiapurida, mexiletino), agonistas de receptor de somatostatina (por ejemplo, BIM23190), inhibidor de cinasa de regulación de señal de apoptosis-1 (ASK-1) y similares.

5 Los ejemplos del agente terapéutico para hiperlipidemia incluyen inhibidores de reductasa HMG (por ejemplo, pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, pitavastatin o una sal del mismo (por ejemplo, sal de sodio, sal de calcio)), inhibidores de sintasa de escualeno
10 (por ejemplo, compuestos descritos en la Publicación Internacional No. 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]acetil]piperidina-4-acético), compuestos de fibrato (por ejemplo, bezafibrato,
15 clofibrato, simfibrato, clinofibrato), resinas de intercambio de aniones (por ejemplo, colestiramina), probucol, fármacos de ácido nicotínico (por ejemplo, nicomol, niceritrol, niaspan), icosapentato de etilo, fitoesterol (por ejemplo, soiesterol, orizanol gamma), inhibidores de absorción de colesterol (por
20 ejemplo, Zetia), inhibidores CETP (por ejemplo, dalcetrapib, anacetrapib), preparación de ácido graso ω -3 (por ejemplo, ésteres de etilo de ácido- ω -3 90) y similares.

Los ejemplos del agente antihipertensión incluyen inhibidores de enzima de conversión de angiotensina (por
25 ejemplo, captopril, enalapril y delapril), antagonistas de angiotensina II (por ejemplo, candesartan cilexetil, candesartan, losartan, potasio de losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, tasosartan, olmesartan, medoxomil de olmesartan, azilsartan, medoxomil de azilsartan, etc.), antagonistas de
30 calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina, amlodipina y cilnidipina etc.),

bloqueadores- α (por ejemplo, metoprolol, atenolol, propranolol, carvedilol, pindolol, etc.), clonidina y similares.

Los ejemplos del agente antiobesidad incluyen inhibidores de captación de monoamina (por ejemplo, fentermina, 5 sibutramina, mazindol, fluoxetina, tesofensina), agonistas de receptor de serotonina 2C (por ejemplo lorcaserin), antagonistas de receptor de serotonina 6, receptor de histamina H3, agentes de modulación GABA (por ejemplo, topiramato), antagonistas de neuropéptido Y (por ejemplo, velneperit), 10 antagonistas de receptor canabinoide (por ejemplo, rimonabant, Taranaban), antagonistas de grelin, antagonistas de receptor de grelin, inhibidor de enzima acilado de grelin, antagonistas de receptor opioide (por ejemplo, GSK-1521498), antagonistas de receptor de orexin, agonistas de receptor de malocortin 4, 15 inhibidores de deshidrogenasa hidroxiesteroide-11 α (por ejemplo, AZD-4017), inhibidores de lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat, cetilistat), agonistas β 3 (por ejemplo, N-5984), inhibidor de aciltransferasa de diacilglicerol 1 (DGAT1), inhibidor de carboxilasa acetil-CoA (ACC), inhibidor de 20 desaturasa de estearoilo CoA, inhibidores de proteína de transferencia de triglicérido microsomal (por ejemplo, R-256918), inhibidores de transportador de co-transporte de Na-glucosa (por ejemplo, JNJ-28431754, remogliflozina), inhibidores NF κ B (por ejemplo, HE-3286), agonistas PPAR (por 25 ejemplo, GFT-505, DRF-11605), inhibidores de fosfatasa de fosfotirosina (por ejemplo, vanadato de sodio, Trodusquemín), agonistas GPR119 (por ejemplo, PSN-821), activadores de glucocinasa (por ejemplo, AZD-1656), leptin, derivados de leptin (por ejemplo, metreleptin), CNTF (factor neurotrófico ciliar), 30 BDNF (factor neurotrófico derivado de cerebro), agonista de colecistoquinina, preparaciones de péptido-1 tipo glucagon

(GLP-1) (por ejemplo, preparación GLP-1 de animales tratada de páncreas de bovino o cerdo; preparación GLP-1 humana sintetizada mediante ingeniería genética utilizando *Escherichia coli* o levadura; fragmento GLP-1 o derivado (por ejemplo, 5 exenatida, liraglutida)), preparaciones de amilina (por ejemplo, pramlintida, AC-2307), agonistas de neuropéptido Y (por ejemplo, PYY3-36, derivado de PYY3-36, obineptida, TM-30339, TM-30335), preparación de oxintomodulin: preparaciones FGF21 (por ejemplo, preparación FGF21 animal extractada de páncreas 10 de bovino o cerdo; preparación FGF21 humana sintetizada mediante ingeniería genética utilizando *Escherichia coli* o levadura; fragmento FGF21 o derivado), agentes anorexigénicos (por ejemplo, P-57) y similares.

Los ejemplos del diurético incluyen derivados de xantina 15 (por ejemplo, salicilato de sodio de teobromo, salicilato de calcio de teobromo, etc.), preparaciones de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutiazida, poli5tiazida, meticlotiazida, etc.), preparaciones 20 de antialdosterona (por ejemplo, espironolactona, triamtereno etc.), inhibidores de anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida), agentes de clorobencenosulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida etc.), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida 25 y similares.

Los ejemplos del agente antitrombótico incluyen heparina (por ejemplo, sodio de heparina, calcio de heparina, sodio de enoxaparina, sodio de dalteparina), warfarina (por ejemplo, potasio de warfarina), fármacos anti-trombina (por ejemplo, 30 argatroban, dabigatran), inhibidores FXa (por ejemplo, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, YM150, el compuesto descrito

en las Publicaciones Internacionales WO02/06234, WO2004/048363, WO2005/030740, WO2005/058823 o WO2005/113504), agentes trombolíticos (por ejemplo, urocinasa, tisoquinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa), inhibidores de agregación de plaqueta (por ejemplo, clorhidrato de ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, E5555, SHC530348, cilostazol, eicosapentato de etilo, sodio de beraprost, clorhidrato de sarpogrelato) y similares.

Entre los fármacos concomitantes antes mencionados, son preferidos los sintetizadores de insulina (preferentemente, clorhidrato de pioglitazona), preparación de insulina, inhibidores de α -glucosidasa (preferentemente, voglibosa, acarbosa), biguanida (preferentemente clorhidrato de metformina), sulfonilureas (preferentemente glimepirida), y similares.

Cuando la tableta de la presente invención y un fármaco concomitante se utilizan en combinación, el tiempo de administración de éstos no está limitado, y se pueden administrar en forma simultánea a un sujeto de administración, o pueden administrarse en una forma por etapas.

Además, la tableta de la presente invención y el fármaco concomitante se pueden administrar como preparaciones separadas a un sujeto de administración, o se pueden administrar como una preparación simple que contiene la tableta de la presente invención y el fármaco concomitante.

La dosis del fármaco concomitante puede determinarse en forma adecuada con base en la dosis empleada químicamente de cada fármaco. Además, la proporción de mezclado de la tableta de la presente invención y el fármaco concomitante pueden determinarse en forma adecuada de acuerdo con el sujeto de administración, ruta de administración, enfermedad

objetivo, condición, combinación y similares. Por ejemplo, cuando el sujeto de administración es un humano, el fármaco concomitante puede utilizar una cantidad de 0.01 a 100 partes en peso por 1 parte en peso de la tableta de la presente
5 invención.

El uso de fármaco concomitante en esta forma proporciona efectos superiores tales como a) acción mejorada del compuesto (A) (o una sal del mismo) o el fármaco concomitante (efecto sinérgico de las acciones de los agentes farmacéuticos),
10 2) dosis reducida del compuesto (A) (o sal del mismo) o el fármaco de combinación (efecto de reducción de la dosis de los agentes farmacéuticos en comparación con la administración del fármaco simple), 3) acción secundaria reducida de compuesto (A) (o sal del mismo) del fármaco concomitante y similares.

15 La presente invención se explica con mayor detalle a continuación, haciendo referencia a los Ejemplos, Ejemplos de Referencia y Ejemplos Experimentales, los cuales no serán contruidos como limitantes.

Como aditivos para las preparaciones farmacéuticas en los
20 siguientes Ejemplos y Ejemplos Experimentales, se utilizaron los productos compatibles con la Farmacopea Japonesa 5° edición, Código Farmacéutico Japonés de la Farmacopea Japonesa o Excipientes Farmacéuticos Japoneses 2003.

Ejemplo 1

25 De acuerdo con la formulación de la tabla 1, se mezclaron en forma uniforme en un mezclador (granulador vertical 50 L, Powrex Corporation) succinato (monosuccinato) del compuesto (A), celulosa cristalina (PH-302), sodio de croscarmelosa, estearoilo de magnesio y ácido silícico anhidro ligero, y se
30 granuló a través de un compactador de rodillo (Alexander). El producto granulado obtenido se cernió a través de un

granulador (molino de polvo P-3, Showa Fako Corporation), para proporcionar un polvo cernido. Al polvo cernido se le agregaron celulosa cristalina (KG-802), hidroxipropilcelulosa (HPC-L100M; Nippon Soda Co., Ltd.) y estearato de magnesio, y se mezclaron en una máquina de mezclado (tambor 60 L, Showa Kako Corporation) para proporcionar gránulos para la generación de tabletas. Los gránulos se elaboraron en tabletas y en una máquina de generación de tabletas rotatoria (AQUARIOUS3-A, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un punzón de 8x4.5 mm para un peso de 110 mg para proporcionar una tableta no recubierta. Por separado, se dispersaron óxido de titanio, trióxido de dihierro, óxido férrico amarillo y talco en una solución de hidroxipropilmetilcelulosa (TC-5RW; Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), para preparar una solución de recubrimiento con película. Sobre la tableta no recubierta antes mencionada, se roció la solución del recubrimiento antes mencionada en una máquina de recubrimiento con película (DRIACOATER DRC500, Powrex Corporation) para proporcionar 30,000 tabletas recubiertas con película que contienen 50 mg del compuesto (A) (forma libre) por tableta.

Tabla 1

5	ingredientes	forma libre del compuesto (A)
		50 mg tableta
		mg/tableta
10	(gránulo)	
	succinato del compuesto (A)	66.5
	celulosa microcristalina (PH-302)	23.35
	sodio de croscarmelosa	3
	estearato de magnesio	0.33
15	ácido silícico anhidro ligero	0.5
	(auxiliar de generación de tableta)	
	celulosa cristalina (KG-802)	10
	estearato de magnesio	1.32
20	hidroxipropilcelulosa	5
	(recubrimiento con película)	
	hipromelosa2910	3.12
	óxido de titanio	0.4
	trióxido de dihierro	0.004
25	óxido férrico amarillo	0.016
	talco	0.48
peso total		114.02

Ejemplo 2

20 De acuerdo con la formulación de la tabla 2, se mezclaron de manera uniforme succinato (monosuccinato) del compuesto (A), celulosa cristalina (PH-302), sodio de croscarmelosa, estearato de magnesio y ácido silícico anhidro ligero en un mezclador (granulador vertical 50 L, Powrex Corporation) y se

25 granuló mediante un compactador de rodillo (Alexander). El producto de granulado obtenido se cernió a través de un granulador (molino de polvo P-3, Showa Kako Corporation) para proporcionar un polvo cernido. Al polvo cernido se le agregó celulosa cristalina (KG-802), hidroxipropilcelulosa (HPC-L100M;

30 Nippon Soda Co., Ltd.) y estearato de magnesio, y se mezclaron en una máquina de mezclado (tambor 60 L, Showa Kako

Corporation) para proporcionar gránulos para generación de tabletas. Los gránulos se elaboraron de tabletas en una máquina de generación de tabletas rotatoria (AQUARIOUS3-A, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un punzón de 11x6 mm para un peso de 220 mg para proporcionar una tableta no recubierta. Por separado, se dispersaron óxido de titanio, trióxido de dihierro, óxido férrico amarillo y talco en una solución de hidroxipropilmetilcelulosa (TC-5RW; Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), para preparar una solución de recubrimiento con película. Sobre la tableta no recubierta antes mencionada, se roció la solución del recubrimiento antes mencionada en una máquina de recubrimiento con película (DRIACOATER DRC500, Powrex Corporation) para proporcionar 15,000 tabletas recubiertas con película que contienen 50 mg del compuesto (A) (forma libre) por tableta.

Tabla 2

ingredientes	forma libre del compuesto (A)
	100 mg tableta
	mg/tableta
(gránulo)	
succinato del compuesto (A)	133
celulosa microcristalina (PH-302)	46.7
sodio de croscarmelosa	6
estearato de magnesio	0.66
ácido silícico anhidro ligero	1
(auxiliar de generación de tableta)	
celulosa cristalina (KG-802)	20
estearato de magnesio	2.64
hidroxipropilcelulosa	10
(recubrimiento con película)	
hipromelosa2910	6.24
óxido de titanio	0.8
trióxido de dihierro	0.008
óxido férrico amarillo	0.032
talco	0.96
peso total	228.04

Ejemplo 3

De acuerdo con la formulación de la tabla 3, se mezclaron de manera uniforme en una bolsa de plástico succinato (monosuccinato) del compuesto (A), celulosa cristalina (PH-302), sodio de croscarmelosa, estearato de magnesio y ácido silícico anhidro ligero, y se granularon a través de un compactador de rodillo (Alexander). El producto de granulado obtenido se cernió a través de un granulador (molino de polvo P-3, Showa Kako Corporation) para proporcionar un polvo cernido. Al polvo cernido se le agregó celulosa cristalina (KG-802), hidroxipropilcelulosa (HPC-L100M; Nippon Soda Co., Ltd.) y estearato de magnesio, y se mezclaron en una bolsa de plástico para proporcionar gránulos para la generación de tabletas. Los gránulos se generaron en tabletas en una máquina de generación de tabletas rotatorias (AQUARIOUS19K, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un punzón de 13x8 mm para un peso de 440 mg para proporcionar una tableta no recubierta. Por separado, se dispersaron óxido de titanio, trióxido de dihierro, óxido férrico amarillo y talco en una solución de hidroxipropilmetilcelulosa (TC-5RW; Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), para preparar una solución de recubrimiento con película. Sobre la tableta no recubierta antes mencionada, se roció la solución del recubrimiento antes mencionada en una máquina de recubrimiento con película (mini recubridor de alto nivel, Freund Corporation) para proporcionar 700 tabletas recubiertas con películas que contienen 200 mg del compuesto (A) (forma libre) por tableta.

Tabla 3

ingredientes	forma libre del compuesto (A)
	200 mg tableta
	mg/tableta
5 (gránulo)	
succinato del compuesto (a)	266
celulosa microcristalina (PH-302)	93.4
sodio de croscarmelosa	12
estearato de magnesio	1.32
ácido silícico anhidro ligero	2
10 (auxiliar de generación de tableta)	
celulosa cristalina (KG-802)	40
estearato de magnesio	5.28
hidroxipropilcelulosa	20
(recubrimiento con película)	
15 hipromelosa2910	12.48
óxido de titanio	1.6
trióxido de dihierro	0.016
óxido férrico amarillo	0.064
talco	1.92
peso total	456.08

Ejemplo de Referencia 1

En un secador de granulado de cama fluidizada (FD-5S, Powrex Corporation) y de acuerdo con la formulación de la tabla 4, se mezclaron de manera uniforme succinato (monosuccinato) del compuesto (A), manitol y almidón de maíz, y la mezcla se granuló mientras se roció una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (HPC-L; Japan Nippon Soda Co., Ltd.) sobre la misma, y se secó en la misma máquina. El producto granulado obtenido se cernió a través de un granulador (molino de polvo P-3, Showa Fako Corporation), para proporcionar un polvo cernido. Al polvo cernido se le agregaron sodio de croscarmelosa, celulosa cristalina (KG-802), y estearato de magnesio, y se mezclaron en una máquina de mezclado (tambor 15 L, Showa Kako Corporation) para proporcionar gránulos para

la generación de tabletas. Los gránulos se elaboraron en tabletas y en una máquina de generación de tabletas rotatoria (CORRECT 12HUK, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un punzón de 6.5 mmφ para un peso de 121 mg para proporcionar una tableta no recubierta. Por separado, el óxido de titanio, óxido férrico amarillo y el talco se dispersaron en una solución de hipromelosa acuosa (TC-5RW; Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), para preparar una solución de recubrimiento con película. Sobre la tableta no recubierta antes mencionada, se roció la solución del recubrimiento antes mencionada en una máquina de recubrimiento con película (DRIACOATER DRC500, Powrex Corporation) para proporcionar 26,000 tabletas recubiertas con película que contienen 25 mg del compuesto (A) (forma libre) por tableta.

Tabla 4

ingredientes	forma libre del compuesto (A) 25 mg tableta
	mg/tableta
(gránulo)	
20 succinato del compuesto (A)	33.25
manitol	37.5
almidón de maíz	29.35
hidroxipropilcelulosa	3.3
(auxiliar de generación de tableta)	
25 sodio de croscarmelosa	5.5
celulosa cristalina (KG-802)	11
estearato de magnesio	1.1
(recubrimiento con película)	
hipromelosa	3.9
óxido de titanio	0.5
trióxido de dihierro	0.005
óxido férrico amarillo	0.02
30 talco	0.6
peso total	126.025

Ejemplo Experimental 1

(1) Producción de una formulación de comparación 1A

Se mezclaron de manera uniforme succinato
5 (monosuccinato) del compuesto (A) (333 g), celulosa cristalina
(PH-302, 119 g), sodio de croscarmelosa (15 g) y estearato de
magnesio (1.65 g) en un granulador vertical (Powrex
Corporation) y se granuló mediante un compactador de rodillo
(Alexander Verlag). Como resultado, el bloqueo del polvo
10 originó la falla en la fluidez, y no se pudo obtener el producto
de granulado objetivo.

(2) Producción de la formulación de comparación 1B

Se mezclaron de manera uniforme succinato
(monosuccinato) del compuesto (A) (200 g), celulosa cristalina
15 (PH-302, 252 g), sodio de croscarmelosa (15 g) y estearoilo de
magnesio (1.65 g) en un granulador vertical (Powrex
Corporation), y se granuló mediante un compactador de rodillo
(Alexander Verlag) para proporcionar un producto de granulado
(462 g). Durante la producción de la formulación de
20 comparación 1B, no se observó bloqueo ni falla de fluidez.

(3) Producción de formulación 1A

En la formulación 1A, se mezclaron de manera uniforme
succinato (monosuccinato) del compuesto (A) (333 g), celulosa
cristalina (PH-302, 117 g), sodio de croscarmelosa (15 g),
25 estearato de magnesio (1.65 g) y ácido silícico anhidro ligero
(2.5 g) en un granulador vertical (Powrex Corporation). La
mezcla obtenida (450 g) se procesó a través de un compactador
de rodillo (Alexander Verlag) para proporcionar un producto de
granulado (440.0 g). Durante la producción de la formulación
30 1A, no se observaron bloqueo ni falla en la fluidez.

En la tabla 5 se muestra el rango de procesamiento de

granulado de la formulación 1A, formulación de comparación 1A y formulación de comparación 1B. En la formulación de comparación 1A, la mezcla no procede hacia el paso de granulado debido a la falla de fluidez, y por consiguiente, la mezcla se empujó de manera forzada dentro de un compactador de rodillo (Alexander Verlag) para proporcionar el producto de granulado.

La formulación de la tabla 6, muestra la cantidad de cada componente contenida en una tableta no recubierta cuando se cernió cada producto de granulado obtenido como se indicó anteriormente, se mezclaron el polvo cernido (374.72 g), celulosa cristalina (40 g), hidroxipropilcelulosa (20 g) y estearato de magnesio (5.28 g), y se generaron en tabletas con un punzón de 8x4.5 mm para proporcionar un peso de tableta de 110 mg.

Tabla 5

	formulación 1A	formulación de comparación 1A	formulación de comparación 1B
rango de procesamiento de granulado (g/min)	458	306	462

Tabla 6

	componentes	formulación 1A	formulación de comparación 1A	formulación de comparación 1B
		mg/tableta	mg/tableta	mg/tableta
5	(gránulo)			
	succinato de compuesto (A)	66.5	66.5	40
	celulosa cristalina (A)	23.35	23.85	50.35
	sodio de croscarmelosa	3	3	3
	estearato de magnesio	0.33	0.33	0.33
	ácido silícico anhidro ligero	0.5	-	-
10	(auxiliar de generación de tableta)			
	celulosa cristalina (KG-802)	10	10	10
	hidroxipropilcelulosa	5	5	5
	estearato de magnesio	1.32	1.32	1.32
	peso total	110	110	110

15 Tal como queda claro a partir de la tabla 5, la formulación de comparación 1A mostró un rango de procesamiento de granulado disminuido, y la formulación 1A, en comparación con la formulación 1B, no mostró un rango de procesamiento de granulado disminuido, sino que mostró un rango de
20 procesamiento de granulado moderado.

A partir de los resultados anteriores, queda claro que el bloqueo y la falla en fluidez durante el granulado, ocurren cuando la mezcla que será granulada tiene un alto contenido del compuesto (A), y se puede evitar el surgimiento de dichos
25 inconvenientes mediante la adición de un fluidizador. Esto es, la tableta de la presente invención mostró inhibir el surgimiento de bloqueo y falla en fluidez y tiene productividad superior.

Ejemplo Experimental 2

En la formulación 2A, de acuerdo con la formulación de la
30 tabla 7, se mezclaron de manera uniforme succinato (monosuccinato) del compuesto (A), celulosa cristalina (PH-

302), sodio de croscarmelosa, estearato de magnesio y ácido silícico anhidro ligero en un granulador vertical (Powrex Corporation) y se procesó a través de un compactador de rodillo (Alexander Verlag) para proporcionar un producto de granulado.

5 El producto granulado obtenido se cernió a través de un granulador (molino de polvo P-3, Showa Fako Corporation), para proporcionar un polvo cernido. Al polvo cernido se le agregaron celulosa cristalina (KG-802), hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio, y se mezclaron en una bolsa de plástico para

10 proporcionar gránulos para la generación de tabletas. Estos gránulos se generaron en tabletas en un autógrafo (AG-1, SHIMADZU Corporation) con un punzón 11x6 mm para proporcionar una tableta no recubierta que pesa 220 mg. En la formulación 2B, de acuerdo con la formulación de la tabla 7, se

15 obtuvo una tableta no recubierta (220 mg) en la misma forma que la formulación 2A antes mencionada, excepto que no se agregó hidroxipropilcelulosa. La formulación de la tableta no recubierta obtenida se muestra en la tabla 7. Además, la dureza por área de fractura unitaria de la tableta no recubierta

20 obtenida, se muestra en la tabla 8.

Tabla 7

componentes	formulación 2A	formulación 2B
	mg/tableta	mg/tableta
(gránulo)		
succinato de compuesto (A)	133	133
25 celulosa cristalina (PH-302)	46.7	46.7
sodio de croscarmelosa	6	6
estearato de magnesio	0.66	0.66
ácido silícico anhidro ligero	1	1
(auxiliar de generación de tableta)		
celulosa cristalina (KG-802)	20	30
30 hidroxipropilcelulosa	10	-
estearato de magnesio	2.64	2.64
peso total	220	220

Tabla 8

5		formulación 2A	formulación 2B
	punzón y troquel utilizados	11x6 mm oval	
	grosor de tableta	4.2 mm	4.2 mm
	dureza promedio (N) (n=5)	119	90.8
	área de fractura (mm ²)	46.2	
	dureza (N/mm) de área de fractura unit	2.58	1.97

10 Tal como se muestra en la tabla 8, la formulación 2A que
contiene dos tipos de enlazadores (celulosa cristalina y
hidroxipropilcelulosa) tiene una dureza de tableta moderada (no
menor a 2.1 N/mm²). Los resultados antes mencionados
muestran que la tableta de la presente invención tiene una
15 dureza de tableta moderada cuando contiene celulosa cristalina
y un enlazador además de celulosa cristalina, evita el
rompimiento de la superficie de la tableta y el
desquebrajamiento de la tableta en el paso de recubrimiento
con película, y muestra una productividad superior.

20 Ejemplo Experimental 3

Las tabletas del Ejemplo 1 y Ejemplo 2 fueron empacadas
con burbuja de plástico, colocadas en una bolsa de aluminio, y
almacenadas durante 6 meses bajo condiciones de temperatura
de 40°C y humedad relativa de 75%. La masa del compuesto
25 restante (A) y los análogos totales derivados del compuesto (A),
se midió mediante HPLC para evaluar la estabilidad. Los
resultados se muestran en la tabla 9.

Tabla 9

5

	Ejemplo 1		Ejemplo 2	
	inicio del experimento de almacenamiento	después de almacenamiento durante 6 meses	inicio del experimento de almacenamiento	después de almacenamiento durante 6 meses
contenido (%)	99.0	100.0	99.9	100.1
análogos totales (%)	0.44	0.41	0.44	0.41

10

Tal como se muestra en la tabla 9, la tableta de la presente invención mostró ser superior en cuanto a estabilidad química.

Ejemplo Experimental 4

15

Las tabletas del Ejemplo 1 y Ejemplo 2, fueron evaluadas con respecto a la propiedad de disolución del compuesto (A) de acuerdo con el Método de Paleta (75 rpm) utilizando 0.01 N de ácido hidroclicrico (37°C, 900 mL). Los resultados se muestran en la tabla 10. Cada valor en la tabla muestra un rango de disolución promedio de 6 tabletas. Las condiciones de almacenamiento fueron las mismas que en el Ejemplo Experimental 3, y las tabletas del Ejemplo 1 y Ejemplo 2 fueron empacadas con burbuja de plástico, colocadas en una bolsa de aluminio, y almacenadas durante 6 meses bajo condiciones de temperatura a 40°C y humedad relativa 75%.

20

Tabla 10

25

		Ejemplo 1		Ejemplo 2	
		inicio del experimento de almacenamiento	después de almacenamiento durante 6 meses	inicio del experimento de almacenamiento	después de almacenamiento durante 6 meses
Rango de disolución (%)	0 minutos	0	0	0	0
	10 minutos	98	97	79	89
	15 minutos	99	99	90	95
	20 minutos	99	99	94	97
	30 minutos	100	99	97	99
	45 minutos	100	99	99	99

30

Tal como se muestra en la tabla 10, la tableta de la presente invención mostró ser estable, sin cambio en la propiedad de disolución del compuesto (A) antes y después del almacenamiento.

5

Aplicabilidad Industrial

La presente invención puede proporcionar una tableta con un alto contenido del compuesto (A) o una sal del mismo y un tamaño que permite una fase de administración.

10

La presente solicitud está basada en la Solicitud de Patente No. 2009-175695 (fecha de presentación: 28 de Julio de 2009) presentada en Japón, y sus contenidos están incorporados en su totalidad a la presente invención como referencia.

REIVINDICACIONES

1. Una tableta que comprende 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-fluorobenzonitrilo o una sal del mismo, y un fluidizador, en donde el contenido de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-fluorobenzonitrilo es de 35 a 50% en peso.

2. La tableta tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizada porque el fluidizador es ácido silícico anhidro ligero.

3. La tableta tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizada porque comprende además celulosa cristalina y un enlazador además de celulosa cristalina.

4. La tableta tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizada porque comprende además celulosa cristalina e hidroxipropilcelulosa.

5. La tableta tal como se describe en la reivindicación 4, caracterizada porque el contenido de la celulosa cristalina es de 10 a 50% en peso, y el contenido de hidroxipropilcelulosa es de 3 a 10% en peso.

6. La tableta tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 5, caracterizada porque el contenido de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-fluorobenzonitrilo es mayor al 40% en peso, hasta no mayor al 50% en peso.

7. La tableta tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 5, caracterizada porque tiene una forma de dosificación de una vez por semana.

8. Un método para producir una tableta que comprende el 35 a 50% en peso de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-

fluorobenzonitrilo, en donde el método comprende el paso de granular una mezcla que comprende 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-fluorobenzonitrilo o una sal del mismo y un fluidizador, y

5 un paso para generar tabletas del producto de granulado obtenido mediante el paso anterior.

9. El método tal como se describe en la reivindicación 8, caracterizado porque comprende además el paso de mezclar, después del paso de granulado, el producto de granulado
10 obtenido mediante el paso de granulado, celulosa cristalina y un enlazador además de celulosa cristalina, en donde el producto de granulado obtenido a través del paso de mezclado se genera en tabletas en el paso de generación de tabletas.

10. El método tal como se describe en la reivindicación
15 9, caracterizado porque el enlazador además de la celulosa cristalina es hidroxipropilcelulosa.

11. Una tableta obtenida a través de un método de producción tal como se describe en la reivindicación 8.

RESUMEN

Se describe una tableta con dosis de alto nivel, que contiene 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-fluorobenzonitrilo

- 5 (compuesto (A)) o una sal del mismo en la forma de un ingrediente farmacéuticamente activo. Se describe de manera específica una tableta que contiene el compuesto (A) o una sal del mismo, y un fluidizador, con el contenido del compuesto (A) siendo del 35 al 50% en peso.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/062568

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/506(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/04(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/506, A61K9/20, A61K47/04, A61K47/38

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

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2010 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2010

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

CAPLus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/114800 A2 (TAKEDA PHARM CO., LTD., JP), 25 September 2008 (25.09.2008), entire text; particularly, claims; pages 15, 21; examples & EP 2120885 A2 & JP 2010-521416 A	1-11
Y	JP 09-169641 A (TOYO YAKUHHIN KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 30 June 1997 (30.06.1997), entire text; particularly, claims; paragraph [0002]; examples & JP 2711528 B2	1-11
Y	JP 2007-211005 A (ONO PHARM CO., LTD.), 23 August 2007 (23.08.2007), entire text; particularly, claims; examples (Family: none)	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 September, 2010 (08.09.10)

Date of mailing of the international search report
21 September, 2010 (21.09.10)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/062568

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2006-070024 A (MEIJI MILK PROD CO., LTD.), 16 March 2006 (16.03.2006), entire text; particularly, claims; examples (Family: none)	1-11
Y	Edited by Japan Pharmaceutical Excipients Council, Iyakuhin Tenkabutsu Jiten 2007, 2007, Yakuji Nippo Ltd., pages 97, 100, 223, 382, 383, 402	1-11

82

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0016612
		Bogotá D.C., Febrero 20 de 2012 - 08:02:40

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	157716554	17/02/2012	38.708.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00 ✓
				\$590.000.00
=====				

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-032481- -00000-0000
Fecha: 2012-02-24 11:00:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83

Qlws: 14658-841-083-2

83

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

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0013832
		Bogotá D.C., Febrero 13 de 2012 - 07:43:05

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	157716532	10/02/2012	38.590.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	30.000.00
			\$30.000.00
=====			

SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-032481- -00000-0000

Fecha: 2012-02-24 11:00:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83

Cl: 14658 - 841 - 083 - 2

☐

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 ☐