


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-135405- -00000-0000

 Fecha 2007-12-21 16:47:57 Dep 2020 NULCRACION
 Dep 11 PATENTILYI Lve 378 FASLNACIONALI
 Act 411 PRESENTACION Folios 133

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

22 Enero 2008

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

 Nombre: **TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED.**

 sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Japón.

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

 Domicilio: Osaka,
Japón

IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☐ NIT ☐

 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

 Nombre: **EMILIO FERRERO**

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 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**
1. Shigeyuki MARUNAKA

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

2. Makoto FUKUTA

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

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. PCT/JP2006/312419

 Fecha: 21 de junio de 2006

 Publicación Internacional No. WO 2006/137443 A1

 Fecha: 28 de diciembre de 2006

6

Título (54)
TABLETA QUE CONTIENE UN INGREDIENTE DIFICILMENTE SOLUBLE

7

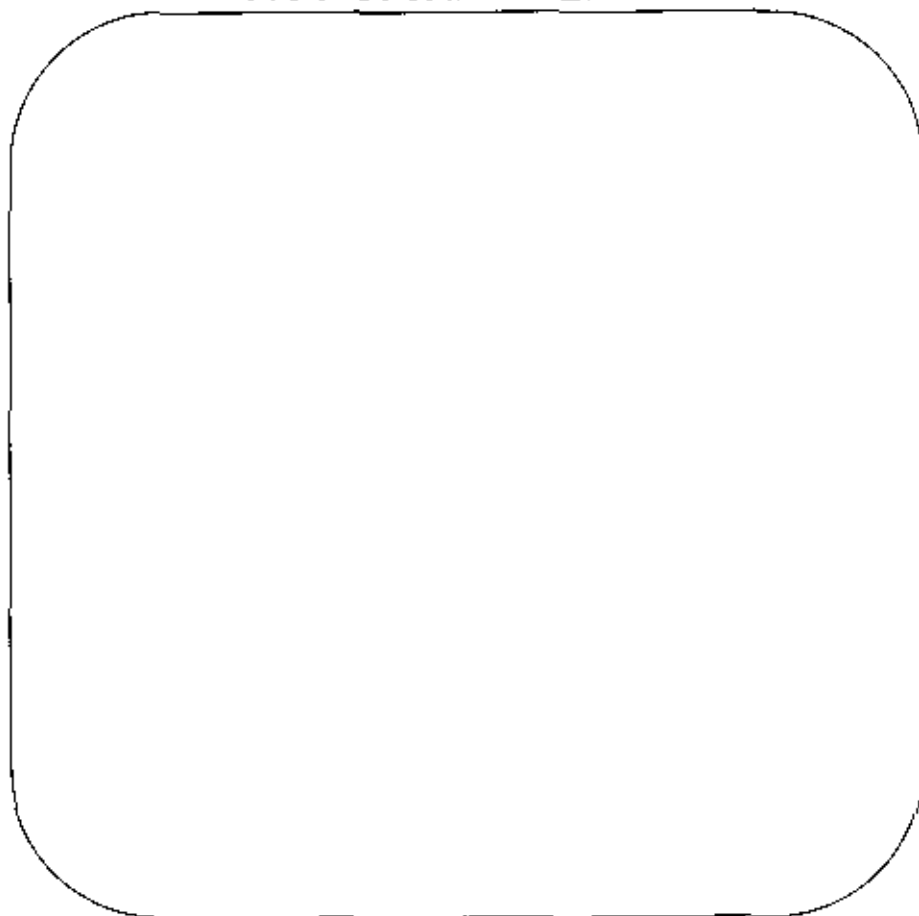
Clasificación Internacional (51) A61K 031/407

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

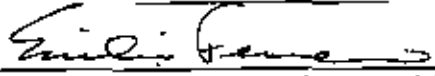
12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:


C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/137443 A1

Descripción:

Páginas 54 en el idioma original

Páginas 48 en español

Reivindicaciones: Número (s) 1

Figuras: Número (s) 1

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, 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

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, enseñanzas, 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 of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall not constitute any

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, especially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

promueven. 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 oficiales.

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

Hiroshi Akimoto
Firma Signature

Hiroshi Akimoto Ph. D.
Executive Director
Member of the Board, General Manager,
Intellectual Property Dept.
Authorized Signing Officer

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
13 DIC 2007
PABLO MENCER HORAJAS
NOTARIO (E)



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**

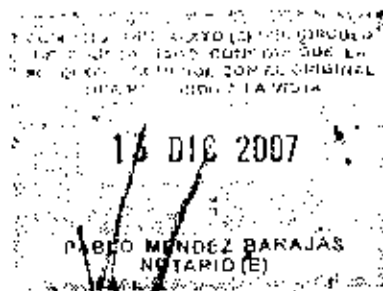
9. Seal/stamp:

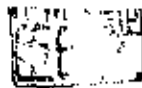


10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs





7



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

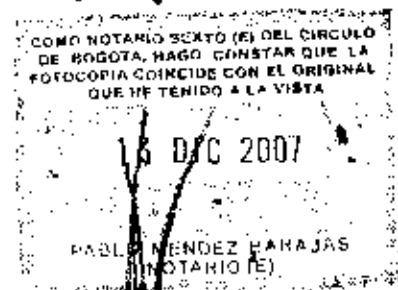
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人殖産ビル内）

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



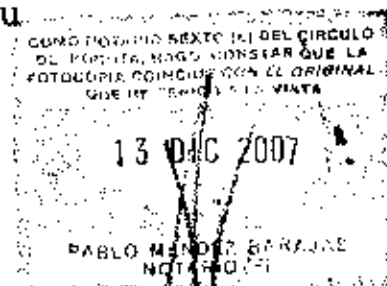
REGISTER NUMBER 334 / 2004

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

Dated this 14th day of December, 2004

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

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





THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

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

FAX : (06) 6944-6248 TEL : (06) 6944-~~8442~~ 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

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

13 DIC 2007

PABLO MENDEZ PARAJAS
NOTARIO

A 0008149

NOTA: EL PRESENTE DOCUMENTO SE EMITE EN VISTA DE LA PRESENTACION DEL ORIGINAL

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL FOTOCOPIADO

2005 FEB -4 A 2:33

Jefe de Legalizaciones
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

DE RELACIONES
EXTERIORES

085749

LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO AL TEXTO (EL DEL CIRCULO)
DE FORTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

13 DEC 2007

PAULO MENDEZ ROSALES
NOTARIO

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japon, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

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

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

Firma del Encargado de Funciones Consulares

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario

Derechos: US\$23.00



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 登録 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

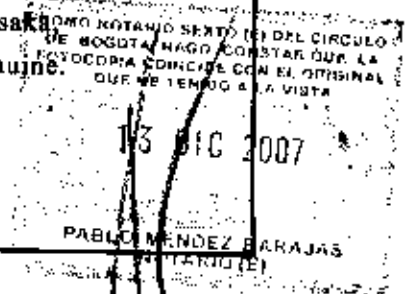


CERTIFICATE

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

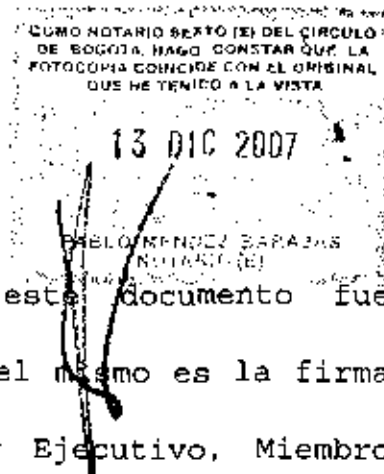
Signatario Autorizado

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



12
12

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

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

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

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

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

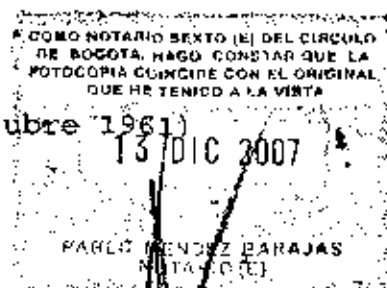
1. País: **JAPÓN**

Este documento público

2. ha sido firmado por **Kiyoomi FUJITA**

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

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



La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

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

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

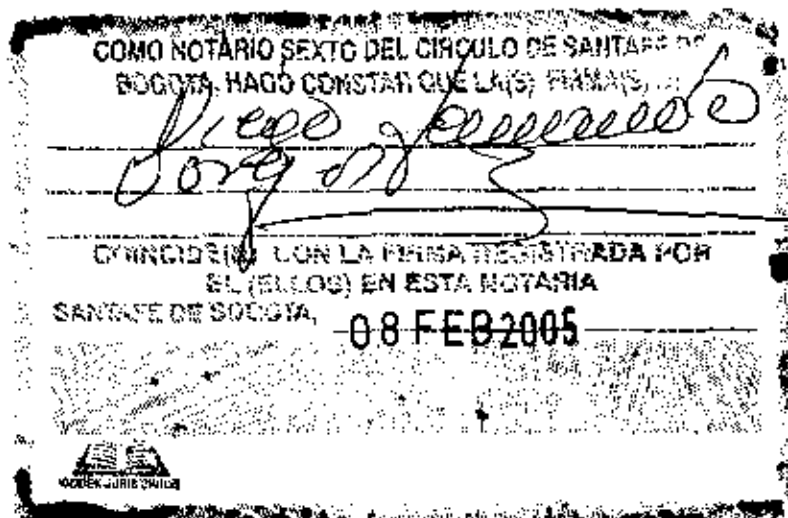
Pagados los derechos consulares.

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

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

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

COMO NOTARIO SEFETO (E) DEL CIRCULO
DE EDUCACION, HAGO CONSTAR QUE LA
COPIA QUE SE ME PRESENTA ES UNA
Copia fiel y completa de la original
13 DIC 2007
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB - 8 P 2:40

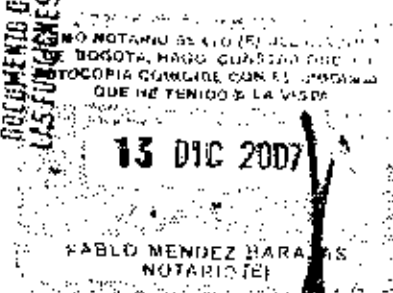
1403
DIRECCION DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395

Diego V. Rojas
CUALQUIER APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



Certificado

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

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

9. Sello/estampilla

10. Firma:



Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

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

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO
DE ROSOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

13 DIC 2007

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

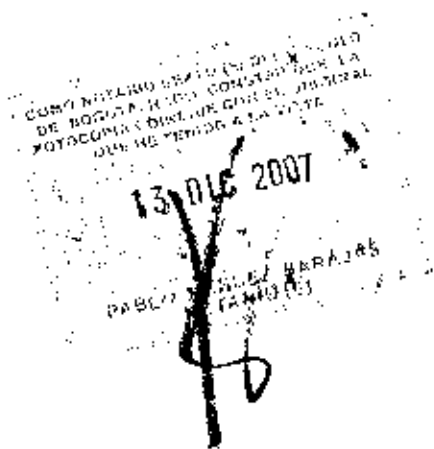
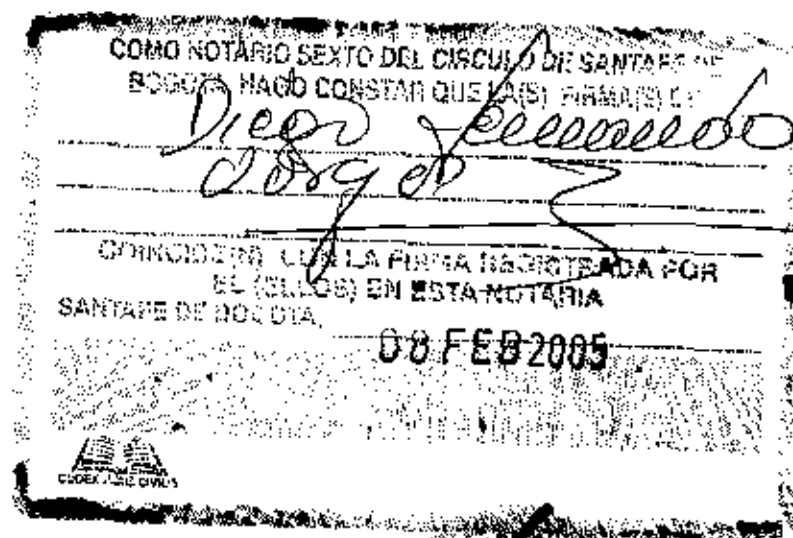
08 FEB - 8 P 2:39

nos
Jefe de Legalizaciones
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313396

Diego Vargas
CRA FINE AFRELE EN EL
DOCUMENTO DE EMPLEO
LAS FUNCIONES INDICADAS



ABOGADOS
EDIFICIO BISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

domiciliado(s) en

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)
de la invención:

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

constituida y existente de conformidad con las leyes de

domiciliada en

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

Dado y firmado hoy/ Given and signed this

24th day of October, 2007

en/in Osaka, Japan

Firma

Shigeyuki Marunaka
Shigeyuki MARUNAKA

Makoto Fukuta
Makoto FUKUTA

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

Shigeyuki MARUNAKA and Makoto FUKUTA

of c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-
85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-
8686 Japan (all inventors) respectively

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

TABLET CONTAINING HARDLY SOLUBLE ACTIVE
INGREDIENT

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

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
Japan

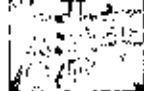
domiciled in

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka

541-0045 Japan

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

Signature



16
16

大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成19年第 355 号



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by Masaharu KEMMA

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

4. bears the seal/stamp of Masaharu KEMMA, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6. OCT. 25. 2007

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 4995

9. Seal/stamp:



10. Signature:

T. Tanaka

Toshihiko TANAKI

For the Minister for Foreign Affairs

総 第 4 0 8 2 号

証 明

大阪法務局所属公証人 見 満 正 治

平成 19 年 10 月 24 日付

平成 19 年 登簿 第 355 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 19 年 10 月 25 日

大阪法務局長 高 野



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 07.10.25

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

16
19

TRADUCCIÓN OFICIAL 299/2007 DE UN DOCUMENTO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL AUTORIZADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA. DE ACUERDO CON DICHO DOCUMENTO 1) **SHIGEYUKI MARUNAKA y MAKOTO FUKUTA**, RESIDENTES EN C/O TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85 JUSOHONMACHI 2-CHOME, YODOGAWA-KU, OSAKA-SHI, OSAKA 532-8686, JAPÓN, DECLARAN BAJO JURAMENTO SER LOS INVENTORES ÚNICOS Y VERDADEROS DE LA INVENCION **TABLETA QUE CONTIENE UN INGREDIENTE ACTIVO DIFÍCILMENTE SOLUBLE**. ADEMÁS QUE CEDEN SIN RESERVAS NI LIMITACIONES EN FAVOR DE **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**, UNA SOCIEDAD 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 INVENCION Y QUE LA CITADA COMPAÑIA QUEDA FACULTADA PARA SOLICITAR EN SU NOMBRE LA PATENTE CORRESPONDIENTE EN LA REPUBLICA DE COLOMBIA. DADO Y FIRMADO EL 24 DE OCTUBRE DE 2007 EN OSAKA, JAPÓN.

FIRMADO: SHIGEYUKI MARUNAKA

FIRMADO: MAKOTO FUKUTA

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por MASAHARU KEMMA

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO DE LA OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE OSAKA

4. lleva el sello/estampilla de MASAHARU KEMMA, NOTARIO
PÚBLICO

CERTIFICADO

5. en OSAKA 6. el 25 de octubre de 2007

7. por el Ministerio de Asuntos Exteriores

8. No.4995

9. Sello/estampilla: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES,
JAPÓN

10. Firma: TOSHIHIKO TANAKI, A NOMBRE DEL MINISTERIO DE
ASUNTOS EXTERIORES.

COLO-14656-841-031-1

ECN\ECN\ID-114538\WPCL002G

Bogotá, 11 de diciembre de 2007.

130538
Eduardo Calado

Eduardo Calado

130538
Eduardo Calado

21

(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
2006年12月28日 (28.12.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/137443 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/407 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)

(MARUNAKA, Shigeyuki) [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). 福田 誠人 (FUKUTA, Makoto) [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).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/312419

(22) 国際出願日: 2006年6月21日 (21.06.2006)

(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2005-182415 2005年6月22日 (22.06.2005) 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): 丸中 成之

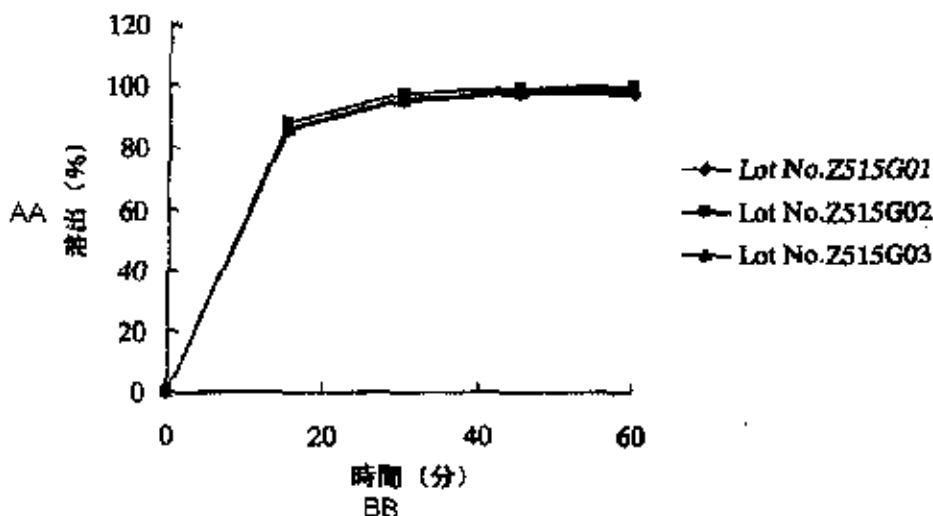
(74) 代理人: 河宮 治, 外 (KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: TABLET CONTAINING HARDLY SOLUBLE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: 難溶性の有効成分を含有する錠剤



AA... ELUTION (%)
BB... TIME (MIN)

(57) Abstract: A tablet showing regulated variation in elution from lot to lot which contains from about 3 to about 50% by weight (w/w), based on the whole tablet, of (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide, magnesium stearate and hydroxypropylcellulose having a viscosity of about 1 to about 4 mPa.s.

[続葉有]

WO 2006/137443 A1



22

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(57) 要約: 錠剤全体の約3〜約50重量% (w/w) の (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデン[5, 4-b]フラン-8-イル) エチル] プロピオンアミド、ステアリン酸マグネシウム、および粘度約1〜約4 mPa・s のヒドロキシプロピルセルロースを含有する、ロット間の溶出変動が抑制された錠剤。

23
23

TABLET CONTAINING HARDLY SOLUBLE ACTIVE INGREDIENT

Technical Field

5 The present invention relates to a tablet, particularly a tablet containing a hardly soluble active ingredient.

Background Art

10 In a tablet containing a hardly soluble active ingredient, a variation arises in dissolution behavior of an active ingredient in some cases. Since this variation is associated with a variation in absorption of the active ingredient, the range of the variation reaching to a certain level or more may result in a variation in efficacy
15 of a medicament as well. In addition, even when there is not such a substantial problem, it is more desirable that there is no variation in quality in products, if at all possible. This is not limited to a medicament, but is also true in all products.

20

Disclosure of the Invention

Problems to be solved by the invention

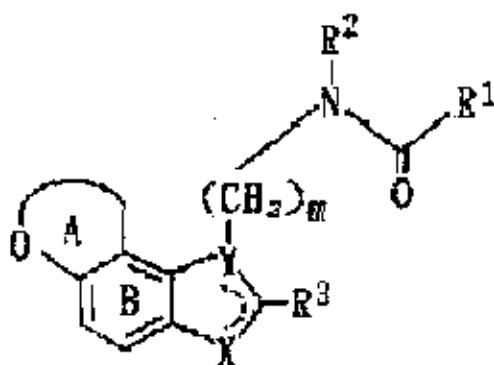
25 The present inventors intensively studied and, as a result, found out that a viscosity of a binder generally used in a tablet is associated with a variation in

dissolution behavior of an active ingredient, and further studied, resulting in completion of the present invention.

Means to solve the problems

5 The present invention provides:

- [1] a tablet containing from about 3 to about 50% weight (w/w) of a hardly soluble active ingredient based on the whole tablet, magnesium stearate, and hydroxypropylcellulose having a viscosity of about 1 to about 4 mPa·s,
- 10 [2] the tablet according to [1], wherein solubility of the hardly soluble active ingredient in water is about 0.005 to about 1 g/L,
- [3] the tablet according to [1], wherein the hardly soluble
- 15 active ingredient is a hardly soluble compound represented by the formula:



[wherein R¹ represents a hydrocarbon group optionally having a substituent, an amino group optionally having a substituent or a heterocyclic group optionally having a

substituent, R^2 represents a hydrogen atom or a hydrocarbon group optionally having a substituent, R^3 represents a hydrogen atom, a hydrocarbon group optionally having a substituent or a heterocyclic group optionally having a substituent, X represents CHR^4 , NR^4 , O or S (R^4 represents a hydrogen atom or a hydrocarbon group optionally having a substituent), Y represents C, CH or N (provided that when X represents CH_2 , Y is C or CH), represents a single bond or a double bond, the A ring represents a 5- to 7-membered oxygen atom-containing heterocycle optionally having a substituent, the B ring represents a benzene ring optionally having a substituent, and m represents an integer of 1 to 4]

or a salt thereof,

[4] the tablet according to [1], wherein the hardly soluble active ingredient is (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamide,

[5] a method of regulating variation in dissolution of a hardly soluble active ingredient in a tablet which comprises formulating hydroxypropylcellulose having a viscosity of 1 to 4 mPa·s into the tablet,

[6] the method according to [5], containing hydroxypropylcellulose having a viscosity of 1 to 4 mPa·s, wherein a similarity factor between preparations with the same formulation in arbitrarily selected different 2 lots,

represented by the following equation is 50 to 100:

$$f2=50 \log\{[1+(1/n) \sum_{t=1}^n (A_t-B_t)^2]^{-0.6} \times 100\}$$

wherein A_t and B_t are average dissolution rates of a test preparation A and a test preparation B, respectively, at each dissolution comparison time point, n is the number of the time points at which an average dissolution rate is compared, and is not less than 6,

the test preparation A and the test preparation B are preparations with the same formulation in arbitrarily selected different 2 lots,

the dissolution comparison time points are set as follows:

(1) when average 85% or more of a hardly soluble active ingredient in the test preparation A is eluted in 15 to 30 minutes: 15, 30, 45 minutes,

(2) when average 85% or more of a hardly soluble active ingredient in the test preparation A is eluted after 30 minutes or more but in a defined test time:

$T_a/4$, $2T_a/4$, $3T_a/4$, T_a , wherein T_a represents a suitable time point at which the average dissolution rate of the test preparation A attains about 85%,

(3) when average 85% or more of a hardly soluble active ingredient in the test preparation A is not eluted in a

defined test time;

Ta/4, 2Ta/4, 3Ta/4, Ta, wherein Ta represents a suitable time point at which an dissolution rate attains about 85% of an average dissolution rate of the test preparation A in a defined test time,

[7] a tablet which comprises a hardly soluble active ingredient, magnesium stearate, and hydroxypropylcellulose having a viscosity of about 1 to about 4 mPa·s, and in which variation in dissolution of the hardly soluble active ingredient is regulated,

[8] the tablet according to [1], wherein a similarity factor represented by the following equation is 50 to 100:

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (A_t - B_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

wherein At and Bt are average dissolution rates of a test preparation A and a test preparation B, respectively, at each dissolution comparison time point, n is the number of time points at which an average dissolution rate is compared, and is not less than 6,

the test preparation A and the test preparation B are preparations with the same formulation in arbitrarily selected different 2 lots,

the dissolution comparison time point is set as follows:

(1) when average 85% or more of a hardly soluble active ingredient in the test preparation A is eluted in 15 to 30 minutes: 15, 30, 45 minutes,

(2) when average 85% or more of a hardly soluble active ingredient in the test preparation A is eluted after 30 minutes or more but in a defined test time:

$Ta/4$, $2Ta/4$, $3Ta/4$, Ta , wherein Ta represents a suitable time point at which the average dissolution rate of the test preparation A attains about 85%,

(3) when average 85% or more of a hardly soluble active ingredient in the test preparation A is not eluted in a defined test time:

$Ta/4$, $2Ta/4$, $3Ta/4$, Ta wherein Ta represents a suitable time point at which an dissolution rate attains about 85% of an average dissolution rate of the test preparation A in a defined test time.

Effect of the Invention

According to the present invention, a tablet showing regulated variation in dissolution of a hardly soluble active ingredient is provided.

Brief description of the drawings

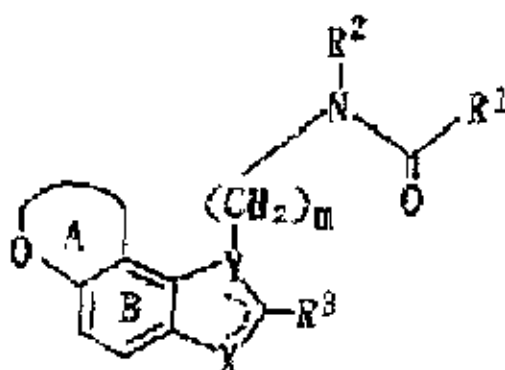
Fig. 1 is a graph showing dissolution behavior of a preparation of Comparative Example.

Fig. 2 is a graph showing dissolution behavior of a preparation of Example.

Best Mode for Carrying Out the Invention

5 In the present invention, the term "hardly soluble" means that an active ingredient is hardly soluble in an aqueous solvent such as a body fluid and the like. When the active ingredient is not hardly soluble, originally, a variation in dissolution behavior of the active ingredient is extremely small. Therefore, the present invention is preferably applied to a hardly soluble active ingredient. In the preset description, "hardly soluble" specifically means that solubility in water at 20°C is about 1 g/l or less. The present invention is more preferably applied to 10 the active ingredient having solubility in water (20°C) of about 0.7 g/L or less, still more preferably 0.5 g/L or less. An upper limit of a degree of hardly solubility (i.e. lower limit of solubility) is not particularly limited, but the present invention is usually applied to the active 15 ingredient having solubility in water (20°C) of about 0.005 g/L or more. 20

The hardly soluble active ingredient herein is a hardly soluble compound represented by the formula (I):



[wherein R^1 represents a hydrocarbon group optionally having a substituent, an amino group optionally having a substituent or a heterocyclic group optionally having a substituent, R^2 represents a hydrogen atom or a hydrocarbon group optionally having a substituent, R^3 represents a hydrogen atom, a hydrocarbon group optionally having a substituent or a heterocyclic group optionally having a substituent, X represents CHR^4 , NR^4 , O or S (R^4 represents a hydrogen atom or a hydrocarbon group optionally having a substituent), Y represents C , CH or N , $\cdots$ represents a single bond or a double bond, an A ring represents a 5- to 7-membered oxygen atom-containing heterocycle optionally having a substituent, a B ring represents a benzene ring optionally having a substituent, and m represents an integer of 1 to 4]

or a salt thereof (hereinafter, simply referred to as a compound of formula (I) in some cases). When X represents CH_2 , Y is preferably C or CH .

Examples of the "hydrocarbon group" of a term

24
31

"hydrocarbon group optionally having a substituent" as used herein include an aliphatic hydrocarbon group, a monocyclic saturated hydrocarbon group and an aromatic hydrocarbon group, which preferably have 1 to 16 carbon. Specifically, for example, an alkyl group, an alkenyl group, an alkynyl group, a cycloalkyl group and an aryl group are used. As "alkyl group", for example, a lower alkyl group is preferable and, for example, a C₁₋₆ alkyl group such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl and tert-butyl, pentyl and hexyl is generally used. As the "alkenyl group", for example, a lower alkenyl group is preferable, and, for example, a C₂₋₆ alkenyl group such as vinyl, 1-propenyl, allyl, isopropenyl, butenyl and isobutenyl is generally used. As the "alkynyl group", for example, a lower alkynyl group is preferable, and, for example, a C₂₋₆ alkynyl group such as ethynyl, propargyl and 1-propynyl is generally used. As the "cycloalkyl group", for example, a lower cycloalkyl group is preferable, and, for example a C₃₋₆ cycloalkyl group such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl is generally used. As the "aryl group", for example, a C₆₋₁₄ aryl group such as phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl and 2-anthryl is preferable, for example, a phenyl group generally is used.

As a substituent which may be possessed by the "hydrocarbon group" of the "hydrocarbon group optionally

having a substituent", for example, a halogen atom (e.g. fluorine, chlorine, bromine and iodine), a nitro group, a cyano group, a hydroxy group, an optionally halogenated lower alkyl group (e.g. an optionally halogenated C₁₋₆ alkyl group such as methyl, chloromethyl, difluoromethyl, trichloromethyl, trifluoromethyl, ethyl, 2-bromoethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, pentafluoroethyl, propyl, 3,3,3-trifluoropropyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, 4,4,4-trifluorobutyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 5,5,5-trifluoropentyl, hexyl and 6,6,6-trifluorohexyl), a lower alkoxy group (e.g. a C₁₋₆ alkoxy group such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, pentyloxy and hexyloxy), an amino group, a mono-lower alkylamino group (e.g. a mono-C₁₋₆ alkylamino group such as methylamino and ethylamino), a di-lower alkylamino group (e.g. a di-C₁₋₆ alkylamino group such as dimethylamino and diethylamino), a carboxyl group, a lower alkylcarbonyl group (e.g. a C₁₋₆ alkyl-carbonyl group such as acetyl and propionyl), a lower alkoxycarbonyl group (e.g. a C₁₋₆ alkoxy-carbonyl group such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl and butoxycarbonyl), a carbamoyl group, a mono-lower alkylcarbamoyl group (e.g. a mono-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl group such as methylcarbamoyl and ethylcarbamoyl), a di-lower alkylcarbamoyl group (e.g. a di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl group such as dimethylcarbamoyl and

diethylcarbamoyl), an arylcarbamoyl group (e.g. a C₆₋₁₀ aryl-carbamoyl group such as phenylcarbamoyl and naphthylcarbamoyl), an aryl group (e.g. a C₆₋₁₀ aryl group such as phenyl and naphthyl), an aryloxy group (e.g. a C₆₋₁₀ aryloxy group such as phenyloxy and naphthyloxy), an optionally halogenated lower alkylcarbonylamino group (e.g. an optionally halogenated C₁₋₆ alkyl-carbonylamino group such as acetylamino and trifluoroacetylamino), and an oxo group are used. The "hydrocarbon group" of the "hydrocarbon group optionally having a substituent" may have 1 to 5, preferably 1 to 3 of the above-described substituents at replaceable positions of the hydrocarbon group and, when the number of substituents is 2 or more, respective substituents may be the same or different.

Examples of the "heterocyclic group" of the term "heterocyclic group optionally having a substituent" as used herein include a 5- to 14-membered (preferably 5- to 10-membered) (monocyclic to tricyclic, preferably monocyclic or bicyclic) heterocyclic group containing 1 to 4 (preferably 1 to 3) of one or two different heteroatoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom in addition to carbon atoms. For example, a 5-membered cyclic group containing 1 to 4 heteroatoms selected from an oxygen atom, a sulfur atom and a nitrogen atom in addition to carbon atoms such as 2- or 3-thienyl,

2- or 3-furyl, 1-, 2- or 3-pyrrolyl, 1-, 2- or 3-pyrrolidinyl, 2-, 4- or 5-oxazolyl, 3-, 4- or 5-isoxazolyl, 2-, 4- or 5-thiazolyl, 3-, 4- or 5-isothiazolyl, 3-, 4- or 5-pyrazolyl, 2-, 3- or 4-pyrazolidinyl, 2-, 4- or 5-imidazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1H- or 2H-tetrazolyl and the like, a 6-membered cyclic group containing 1 to 4 heteroatoms selected from an oxygen atom, a sulfur atom and a nitrogen atom in addition to carbon atoms such as 2-, 3- or 4-pyridyl, N-oxide-2-, 3- or 4-pyridyl, 2-, 4- or 5-pyrimidinyl, N-oxide-2-, 4- or 5-pyrimidinyl, thiomorpholinyl, morpholinyl, piperidino, 2-, 3- or 4-piperidyl, thiopyranyl, 1,4-oxadiazinyl, 1,4-thiadiazinyl, 1,3-thiadiazinyl, piperazinyl, triazinyl, 3- or 4-pyridazinyl, pyrazinyl, N-oxide-3- or 4-pyridazinyl and the like, a dicyclic or tricyclic fused cyclic group containing 1 to 4 heteroatoms selected from an oxygen atom, a sulfur atom and a nitrogen atom in addition to carbon atoms such as indolyl, benzofuryl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, quinolyl, isoquinolyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, indoliziny, quinoliziny, 1,8-naphthyridinyl, dibenzofuranyl, carbazolyl, acridinyl, phenanthridinyl, chromanyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl and the like (preferably a group formed by fusing the above 5- to 6-membered ring with 1 or 2 of 5- to 6-membered cyclic groups optionally containing 1 to 4 heteroatoms selected from an

oxygen atom, a sulfur atom and a nitrogen atom in addition to carbon atoms) and the like are used. Among them, a 5- to 7-membered (preferably 5- or 6-membered) heterocyclic group containing 1 to 3 heteroatoms selected from an oxygen atom, a sulfur atom and a nitrogen atom in addition to carbon atoms is preferable.

As a substituent which may be possessed by "heterocyclic group" of the "heterocyclic group optionally having a substituent", for example, a halogen atom (e.g. fluorine, chlorine, bromine and iodine), a lower alkyl group (e.g. a C₁₋₆ alkyl group such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, and hexyl), a cycloalkyl group (e.g. a C₃₋₆ cycloalkyl group such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl), a lower alkynyl group (e.g. a C₂₋₆ alkynyl group such as ethynyl, 1-propynyl and propargyl), a lower alkenyl group (e.g. a C₂₋₆ alkenyl group such as vinyl, allyl, isopropenyl, butenyl and isobutenyl), an aralkyl group (e.g. a C₇₋₁₁ aralkyl group such as benzyl, α -methylbenzyl and phenethyl), an aryl group (e.g. a C₆₋₁₀ aryl group such as phenyl and naphthyl, preferably a phenyl group), a lower alkoxy group (e.g. a C₁₋₆ alkoxy group such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy and tert-butoxy), an aryloxy group (e.g. a C₆₋₁₀ aryloxy group such as phenoxy), a lower alkanoyl group (e.g.

formyl; a C₁₋₆ alkylcarbonyl group such as acetyl, propionyl, butyryl and isobutyryl), an arylcarbonyl group (e.g. a C₁₋₆ aryl-carbonyl group such as a benzoyl group and a naphthoyl group), a lower alkanoyloxy group (e.g. formyloxy; a C₁₋₆ alkyl-carbonyloxy group such as acetyloxy, propionyloxy, butyryloxy and isobutyryloxy), an arylcarbonyloxy group (e.g. a C₆₋₁₀ aryl-carbonyloxy group such as benzoyloxy and naphthoyloxy), a carboxyl group, a lower alkoxycarbonyl group (e.g. a C₁₋₆ alkoxy-carbonyl group such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl and tert-butoxycarbonyl), an aralkyloxycarbonyl group (e.g. a C₇₋₁₁ aralkyloxycarbonyl group such as benzyloxycarbonyl etc.), a carbamoyl group, a mono-, di- or tri-halogeno-lower alkyl group (e.g. a mono-, di- or tri-halogeno-C₁₋₄ alkyl group such as chloromethyl, dichloromethyl, trifluoromethyl and 2,2,2-trifluoroethyl), an oxo group, an amidino group, an imino group, an amino group, a mono-lower alkylamino group (e.g. a mono-C₁₋₄ alkylamino group such as methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino and butylamino), a di-lower alkylamino group (e.g. a di-C₁₋₄ alkylamino group such as dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, diisopropylamino, dibutylamino and methylethylamino), a 3- to 6-membered cyclic amino group optionally containing 1 to 3 heteroatoms selected from an

oxygen atom, a sulfur atom and a nitrogen atom in addition to carbon atoms and one nitrogen atom (e.g. a 3- to 6-membered cyclic amino group such as aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, imidazolidinyl, piperidyl, morpholinyl, dihydropyridyl, pyridyl, N-methylpiperazinyl and N-ethylpiperazinyl), an alkylenedioxy group (e.g. a C₁₋₃ alkylenedioxy group such as methylenedioxy and ethylenedioxy), a hydroxy group, a nitro group, a cyano group, a mercapto group, a sulfo group, a sulfino group, a phosphono group, a sulfamoyl group, a monoalkylsulfamoyl group (e.g. mono-C₁₋₆ alkylsulfamoyl group such as N-methylsulfamoyl, N-ethylsulfamoyl, N-propylsulfamoyl, N-isopropylsulfamoyl and N-butylsulfamoyl), a dialkylsulfamoyl group (e.g. a di-C₁₋₆ alkylsulfamoyl group such as N,N-dimethylsulfamoyl, N,N-diethylsulfamoyl, N,N-dipropylsulfamoyl and N,N-dibutylsulfamoyl), an alkylthio group (e.g. a C₁₋₆ alkylthio group such as methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, sec-butylthio and tert-butylthio), an arylthio group (e.g. a C₆₋₁₀ arylthio group such as phenylthio and naphthylthio), a lower alkylsulfinyl group (e.g. a C₁₋₆ alkylsulfinyl group such as methylsulfinyl, ethylsulfinyl, propylsulfinyl and butylsulfinyl), an arylsulfinyl group (e.g. a C₆₋₁₀ arylsulfinyl group such as phenylsulfinyl and naphthylsulfinyl), a lower alkylsulfonyl group (e.g. a C₁₋₆

alkylsulfonyl group such as methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl and butylsulfonyl), an arylsulfonyl group (e.g. a C₆₋₁₀ arylsulfonyl group such as phenylsulfonyl and naphthylsulfonyl) are used. The "heterocyclic group" of the "heterocyclic group optionally having a substituent" may have 1 to 5, preferably 1 to 3 of the above-described substituents at replaceable positions of the heretocyclic group and, when the number of substituents is 2 or more, respective substituents may be the same or different.

Examples of the term "amino group optionally having a substituent" as used herein include an amino group optionally having, for example, 1 to 2 of the above-described "hydrocarbon groups optionally having a substituent" as a substituent. A preferable substituent which may be possessed by the "amino group" is, for example, a C₁₋₆ alkyl group optionally having a substituent, and a C₆₋₁₀ aryl group optionally having a substituent. As a substituent which may be possessed by the "C₁₋₆ alkyl group" or the "C₆₋₁₀ aryl group", the same substituents as those which may be possessed by the "hydrocarbon group" as described above are used. The "lower alkyl group" of a term "lower alkyl group optionally having a substituent" as used herein refers to, for example, a C₁₋₆ alkyl group such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, and tert-butyl, and may have, for example, 1 to 3 of

substituents which may be possessed by the "hydrocarbon group" as described above. The "lower alkoxy group" of the term "lower alkoxy group optionally having a substituent" as used herein refers to, for example, C₁₋₆ alkoxy group
5 such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy and tert-butoxy and may have, for example, 1 to 3 of substituents which may be possessed by the "hydrocarbon group" as described above.

The term "benzene ring optionally having a
10 substituent" as used herein refers to, for example, a benzene ring optionally having 1 to 2 substituents selected from a halogen atom (e.g. fluorine, chlorine, bromine and iodine), a hydrocarbon group optionally having a substituent, an amino group optionally having a substituent,
15 an amide group (e.g. a C₁₋₃ acylamino group such as formamide and acetamide), a lower alkoxy group optionally having a substituent, and a lower alkylenedioxy group (e.g. a C₁₋₃ alkylenedioxy group such as methylenedioxy and ethylenedioxy) at replaceable positions. As the
20 "hydrocarbon group optionally having a substituent", the "amino group optionally having a substituent" and the "lower alkoxy group optionally having a substituent", for example, the same groups as those specifically described above are used. When the number of substituents possessed
25 by the "hydrocarbon group", the "amino group" and the

"lower alkoxy group" is 2 or more, respective substituents may be the same or different. As the "benzene ring optionally having a substituent", for example, a benzene ring optionally substituted with 1 to 2 substituents selected from a halogen atom (e.g. fluorine, chlorine), a C₁₋₆ alkyl group (e.g. methyl, ethyl) and a mono-C₁₋₆ alkylamino group is preferable.

In the above formulas, R² represents a hydrocarbon group optionally having a substituent, an amino group optionally having a substituent or a heterocyclic group optionally having a substituent. As a preferable "hydrocarbon group" of the "hydrocarbon group optionally having a substituent" represented by R¹, for example, an alkyl group (e.g. a C₁₋₆ alkyl group such as methyl, ethyl, propyl and isopropyl), an alkenyl group (e.g. a C₂₋₆ alkenyl group such as vinyl), an alkynyl group (e.g. a C₂₋₆ alkynyl group such as ethynyl), a cycloalkyl group (e.g. a C₃₋₆ cycloalkyl group such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl) and an aryl group (e.g. a C₆₋₁₄ aryl group such as phenyl), particularly, an alkyl group (e.g. a C₁₋₆ alkyl group such as methyl) and a cycloalkyl group (e.g. a C₃₋₆ cyclopropyl such as cyclopropyl) are generally used. The "alkyl group", the "alkenyl group", the "alkynyl group", the "cycloalkyl group" and the "aryl group" may have, for example, 1 to 5, preferably 1 to 3 of

substituents which may be possessed by "hydrocarbon group" as described above (preferably, a halogen atom such as fluorine).

As a preferable substituent of the "amino group optionally having a substituent" represented by R^1 , for example, 1 or 2 of a lower alkyl group optionally having a substituent and an aryl group optionally having a substituent are used, particularly, one of a lower alkyl group optionally having a substituent is used. As the "lower alkyl group", for example, a C_{1-6} alkyl group such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl and tert-butyl is used. The "lower alkyl group" may have, for example, 1 to 3 of substituents that may be possessed by the "hydrocarbon group" as described above. As the "aryl group", for example, a C_{6-10} aryl group such as a phenyl group is used. The "aryl group" may have, for example, 1 to 5, preferably 1 to 3 of substituents that may be possessed by the "hydrocarbon group" as described above (preferably, a halogen atom such as fluorine and chlorine, and a C_{1-6} alkoxy group such as methoxy and ethoxy). As the "amino group optionally having a substituent", for example, a phenylamino group substituted with 1 to 3 of lower alkoxy groups (e.g. a C_{1-6} alkoxy group such as methoxy), or a monoalkylamino group substituted with a lower alkyl group (e.g. a C_{1-6} alkyl group such as methyl, ethyl, propyl,

butyl and tert-butyl) is generally used.

As a preferable "heterocyclic group" of the "heterocyclic group optionally having a substituent" represented by R^1 , for example, a 5- to 6-membered heterocyclic group containing 1 to 3 heteroatoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom in addition to carbon atoms is used. Specific examples include 1, 2 or 3-pyrrolidinyl, 2- or 4-imidazoliny, 2-, 3- or 4-pyrazolidinyl, piperidino, 2-, 3- or 4-piperidyl, 1- or 2-piperazinyl, morpholinyl, 2- or 3-thienyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-furyl or 3-furyl, pyrazinyl, 2-pyrimidinyl, 3-pyrrolyl, 3-pyridazinyl, 3-isothiazolyl and 3-isoxazolyl. Particularly preferably, a 6-membered nitrogen-containing heterocyclic group (e.g. pyridyl) is used. As a preferable substituent of the heterocyclic group optionally having a substituent" represented by R^1 , for example, a halogen atom (e.g. chlorine and fluorine), a C_{1-6} alkyl group (e.g. methyl and ethyl), a C_{1-6} alkoxy group (e.g. methoxy and ethoxy), an aralkyloxycarbonyl group (e.g. C_{7-12} aralkyloxy-carbonyl such as benzyloxycarbonyl) and the like are used.

As R^1 , for example, (i) a lower alkyl group optionally having a substituent, (ii) a lower cycloalkyl group optionally having a substituent, (iii) a lower alkenyl group optionally having a substituent, (iv) an aryl group optionally having a substituent, (v) a mono- or di-lower

alkylamino group optionally having a substituent, (vi) an arylamino group optionally having a substituent or (vii) a 5- or 6-membered nitrogen-containing heterocyclic group optionally having a substituent is preferable. As the

5 "lower alkyl group", for example, a C₁₋₆ alkyl group such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, pentyl and hexyl is preferable. As the "lower cycloalkyl group", for example, a C₃₋₆ cycloalkyl group such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl is preferable. As

10 the "lower alkenyl group", for example, a C₂₋₆ alkenyl group such as vinyl, 1-propenyl and butenyl is preferable. As the "aryl group", for example, a C₆₋₁₀ aryl group such as phenyl, 1-naphthyl and 2-naphthyl is preferable. As the "lower alkylamino group", for example, a mono-or di-C₁₋₆

15 alkylamino group such as methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, tert-butylamino, dimethylamino, diethylamino and methylethylamino is preferable. As the "arylamino group", for example, a C₆₋₁₀ arylamino group such as phenylamino is preferable. As the

20 "5- or 6-membered nitrogen-containing heterocyclic group", for example, a 5- or 6-membered nitrogen-containing heterocyclic group such as 2-, 3- or 4-pyridyl is preferable. As a substituent that may be possessed by these groups, for example, 1 to 5 substituents which may be

25 possessed by the "hydrocarbon group" as described above are

used.

Further preferable examples of R^i include i) a C_{1-6} alkyl group optionally substituted with 1 to 4 of each of halogen or a C_{1-6} alkoxy group, ii) a C_{3-6} cycloalkyl group, 5 iii) a C_{2-6} alkenyl group, iv) a C_{6-10} aryl group optionally substituted with 1 to 4 of each of C_{1-6} alkoxy, nitro, halogeno C_{1-6} alkyl-carbonylamino or halogen atom, v) a mono- or di- C_{1-6} alkylamino group, vi) a C_{6-10} arylamino group optionally substituted with 1 to 3 C_{1-6} alkoxy groups, and 10 vii) a 6-membered nitrogen-containing heterocyclic group optionally substituted with 1 to 2 C_{7-11} aralkyloxycarbonyl groups. Particularly, an optionally halogenated C_{1-6} alkyl group (e.g. methyl, chloromethyl, difluoromethyl, trichloromethyl, trifluoromethyl, ethyl, 2-bromoethyl, 15 2,2,2-trifluoroethyl, pentafluoroethyl, propyl, 3,3,3-trifluoropropyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, 4,4,4-trifluorobutyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 5,5,5-trifluoropentyl, hexyl, and 6,6,6-trifluorohexyl), a C_{3-6} cycloalkyl group (e.g. cyclopropyl, 20 cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl) or a mono- C_{1-6} alkylamino group (e.g. methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino and tert-butylamino) is generally used, and among them, an optionally halogenated C_{1-6} alkyl group or a mono- C_{1-6} alkylamino group, 25 particularly, an optionally halogenated C_{1-6} alkyl group,

inter alia, a C₁₋₃ alkyl group (e.g. methyl, ethyl and propyl) is preferable.

In the above formula, R² represents a hydrogen atom or a hydrocarbon group optionally having a substituent. As R²,
5 a hydrogen atom or a lower (C₁₋₆) alkyl group optionally having a substituent is preferably used, more preferably, a hydrogen atom or a lower (C₁₋₆) alkyl group, particularly, a hydrogen atom is generally used. In the above formula, R³ represents a hydrogen atom, a hydrocarbon group optionally
10 having a substituent or a heterocyclic group optionally having a substituent. As a preferable "hydrocarbon group" of the "hydrocarbon group optionally having a substituent" represented by R³, for example, an alkyl group (e.g. a C₁₋₆ alkyl group such as methyl, ethyl, propyl and isopropyl),
15 an alkenyl group (e.g. a C₂₋₆ alkenyl group such as vinyl), an alkynyl group (e.g. a C₂₋₆ alkynyl group such as ethynyl), and a cycloalkyl group (e.g. a C₃₋₆ cycloalkyl group such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl) and an aryl group (e.g. a C₆₋₁₄ aryl group such as phenyl),
20 particularly, an alkyl group (e.g. a C₁₋₆ alkyl group such as methyl) and an aryl group (e.g. a C₆₋₁₄ aryl group such as phenyl) are generally used. The "alkyl group", the "alkenyl group", the "alkynyl group", the "cycloalkyl group", and the "aryl group" may have, for example, 1 to 5,
25 preferably 1 to 3 substituents which may be possessed by

the "hydrocarbon group" as described above (preferably a halogen atom such as fluorine).

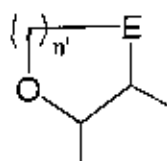
As a preferable "heterocyclic group" of the "heterocyclic group optionally having a substituent" represented by R^3 , for example, a 5- or 6-membered heterocyclic group containing 1 to 3 heteroatoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom in addition to carbon atoms is used. Specifically, examples include 1-, 2- or 3-pyrrolidinyl, 2- or 4-imidazolyl, 2-, 3- or 4-pyrazolidinyl, piperidino, 2-, 3- or 4-piperidyl, 1- or 2-piperazinyl, morpholinyl, 2- or 3-thienyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2- or 3-furyl, pyrazinyl, 2-pyrimidinyl, 3-pyrrolyl, 3-pyridazinyl, 3-isothiazolyl, and 3-isoxazolyl. Particularly preferably, a 6-membered nitrogen-containing heterocyclic group (e.g. pyridyl) is used. As a preferable substituent of the "heterocyclic group optionally having a substituent" represented by R^3 , for example, a halogen atom (e.g. chlorine and fluorine), a C_{1-6} alkyl group (e.g. methyl and ethyl), a C_{1-6} alkoxy group (e.g. methoxy and ethoxy), an aralkyloxycarbonyl group (e.g. C_{7-12} aralkyloxycarbonyl such as benzyloxycarbonyl), an amino group, a mono- C_{1-6} alkylamino group (e.g. methylamino and ethylamino), a di- C_{1-6} alkylamino group (e.g. dimethylamino and diethylamino) are used. R^3 is preferably, for example, (i) a hydrogen atom, (ii) a lower alkyl group optionally

having a substituent, (iii) an aryl group optionally having a substituent, and (iv) a 5- or 6-membered heterocyclic group optionally having a substituent, and, for example, (i) a hydrogen atom, (ii) a lower alkyl group, (iii) a C₆₋₁₀ aryl group optionally having a substituent, and (iv) a 6-membered nitrogen-containing heterocyclic group optionally having a substituent are more preferable. Examples of the substituent include a halogen atom, a C₁₋₆ alkyl group, a C₁₋₆ alkoxy group, an amino group, a mono-C₁₋₆ alkylamino group and a di-C₁₋₆ alkylamino group. More preferably, R³ is a hydrogen atom, a phenyl group, or a 2-, 3- or 4-pyridyl group. Particularly preferably, it is a hydrogen atom.

In the above formula, X represents CHR⁴, NR⁴, O or S (wherein R⁴ represents a hydrogen atom or a hydrocarbon group optionally having a substituent). X^a represents CHR^{4a}, NR^{4a}, O or S (wherein R^{4a} represents a hydrogen atom or a hydrocarbon group optionally having a substituent). As R⁴ or R^{4a}, a hydrogen atom or a lower (C₁₋₆) alkyl group optionally having a substituent is preferable, and a hydrogen atom is generally used. X is preferably CHR⁴ (wherein R⁴ is the same as defined above), O or S. Alternatively, X is preferably CHR⁴ or NR⁴ (wherein R⁴ is the same as defined above). X^a is preferably CHR^{4a} or NR^{4a} (wherein R^{4a} is the same as defined above). In the above formula, Y represents C, CH or N. Preferably, it is C or

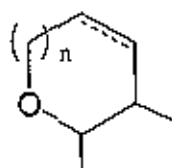
CH. Y^a represents C, CH or N. Preferably, it is C or CH.

In the above formula, the A ring or the A' ring represents a 5- to 7-membered oxygen atom-containing heterocycle optionally having a substituent. Examples of the "5- to 7-membered oxygen atom-containing heterocycle" include 5- to 7-membered (preferably 5- or 6-membered) heterocycle optionally containing 1 to 3 (preferably 1 or 2) of one or two different atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom in addition to hydrocarbon atoms and oxygen atoms. The ring is preferably a ring represented by the formula:



wherein E represents (i) CH_2CH_2 , (ii) $\text{CH}=\text{CH}$, (iii) CH_2O , (iv) OCH_2 , (v) $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})q'$ (wherein q' is an integer of 0 to 2), (vi) $\text{S}(\text{O})q'\text{CH}_2$ (wherein q' is the same as defined above), (vii) CH_2NH , (viii) NHCH_2 , (ix) $\text{N}=\text{N}$, (x) $\text{CH}=\text{N}$, (xi) $\text{N}=\text{CH}$ or (xii) CONH , and n' represents an integer of 0 to 2. E is preferably (i) CH_2CH_2 , (ii) $\text{CH}=\text{CH}$, (iii) CH_2O , (iv) OCH_2 , (v) CH_2NH , (vi) NHCH_2 , (vii) $\text{N}=\text{N}$, (viii) $\text{CH}=\text{N}$ or (ix) $\text{N}=\text{CH}$, and especially (i) CH_2CH_2 or (ii) $\text{CH}=\text{CH}$. Specifically, an oxygen atom-containing 5-membered heterocycle such as 2,3-dihydrofuran, furan, 1,3-dioxol, oxazoline, isoxazole, 1,2,3-oxadiazole and oxazole, and an oxygen atom-containing

6-membered heterocycle such as 2H-3,4-dihydropyran, 2H-pyran, 2,3-dehydro-1,4-dioxane and 2,3-dehydromorpholine are preferable. More preferably the ring is a ring represented by the formula:



5 wherein n is the same as defined above. Specifically, for example, 2,3-dihydrofuran, furan, 2H-3,4-dihydropyran, and 2H-pyran are generally used.

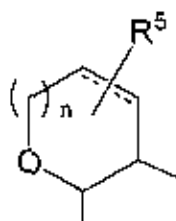
As a substituent of the A ring and the A' ring, for example, a halogen atom (e.g. fluorine, chlorine, bromine and iodine), a lower alkyl group optionally having a
10 substituent, a cycloalkyl group optionally having a substituent, a lower alkynyl group optionally having a substituent, a lower alkenyl group optionally having a substituent, an aryl group optionally having a substituent,
15 a lower alkoxy group (e.g. a C₁₋₆ alkoxy group such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy and tert-butoxy), an aryloxy group (e.g. a C₆₋₁₀ aryloxy group such as phenoxy), a lower alkanoyl group (e.g. formyl; a C₁₋₆ alkyl-carbonyl group such as acetyl,
20 propionyl, butyryl and isobutyryl), an arylcarbonyl group (e.g. a C₆₋₁₀ aryl-carbonyl group such as a benzoyl group and a naphthoyl group), a lower alkanoyloxy group (e.g.

formyloxy; a C₁₋₆ alkyl-carbonyloxy group such as acetyloxy, propionyloxy, butyryloxy and isobutyryloxy), an arylcarbonyloxy group (e.g. a C₆₋₁₀ aryl-carbonyloxy group such as benzoyloxy and naphthoyloxy), a carboxyl group, a
5 lower alkoxy-carbonyl group (e.g. a C₁₋₆ alkoxy-carbonyl group such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl and tert-butoxycarbonyl), an aralkyloxycarbonyl (e.g. a C₇₋₁₁ aralkyloxy-carbonyl group
10 such as benzyloxycarbonyl), a carbamoyl group, a mono-, di- or tri-halogeno-lower alkyl group (e.g. a mono-, di- or tri-halogeno-C₁₋₄ alkyl group such as chloromethyl, dichloromethyl, trifluoromethyl and 2,2,2-trifluoroethyl), an oxo group, an amidino group, an imino group, an amino
15 group, a mono-lower alkylamino group (e.g. a mono-C₁₋₄ alkylamino group such as methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino and butylamino), a di-lower alkylamino group (e.g. a di-C₁₋₄ alkylamino group such as dimethylamino, diethylamino, dipropylamino,
20 diisopropylamino, dibutylamino and methylethylamino), a 3- to 6-membered cyclic amino group optionally containing 1 to 3 heteroatoms selected from an oxygen atom, a sulfur atom and a nitrogen atom in addition to carbon atoms and one nitrogen atom (e.g. a 3- to 6-membered cyclic amino group
25 such as aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, pyrrolinyl,

pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, imidazolidinyl, piperidyl, morpholinyl, dihydropyridyl, pyridyl, N-methylpiperazinyl and N-ethylpiperazinyl), an alkylenedioxy group (e.g. a C₁₋₃ alkylenedioxy group such as methylenedioxy and ethylenedioxy), a hydroxy group, a nitro group, a cyano group, a mercapto group, a sulfo group, a sulfinio group, a phosphono group, a sulfamoyl group, a monoalkylsulfamoyl group (e.g. a mono-C₁₋₆ alkylsulfamoyl group such as N-methylsulfamoyl, N-ethylsulfamoyl, N-propylsulfamoyl, N-isopropylsulfamoyl and N-butylsulfamoyl), a dialkylsulfamoyl group (e.g. a di-C₁₋₆ alkylsulfamoyl group such as N,N-dimethylsulfamoyl, N, N-diethylsulfamoyl, N,N-dipropylsulfamoyl and N,N-dibutylsulfamoyl), an alkylthio group (e.g. a C₁₋₆ alkylthio group such as methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, sec-butylthio and tert-butylthio), an arylthio group (e.g. a C₆₋₁₀ arylthio group such as phenylthio and naphthylthio), a lower alkylsulfinyl group (e.g. a C₁₋₆ alkylsulfinyl group such as methylsulfinyl, ethylsulfinyl, propylsulfinyl and butylsulfinyl), an arylsulfinyl group (e.g. a C₆₋₁₀ arylsulfinyl group such as phenylsulfinyl and naphthylsulfinyl), a lower alkylsulfonyl group (e.g. a C₁₋₆ alkylsulfonyl group such as methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl and butylsulfonyl), and an arylsulfonyl group (e.g. a C₆₋₁₀ arylsulfonyl group such as

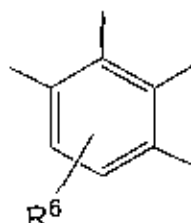
phenylsulfonyl and naphthylsulfonyl) are used. The "lower alkyl group", the "lower alkenyl group", the "lower alkynyl group", the "lower cycloalkyl group", and the "aryl group" may have, 1 to 5, preferably 1 to 3 substituents which may be possessed by the "hydrocarbon group" as described above.

Preferable substituents of the A ring and the A' ring include a halogen atom, a C₁₋₆ alkyl group optionally having a substituent, a C₁₋₆ alkoxy group optionally having a substituent, a hydroxyl group, a nitro group, a cyano group, an amino group optionally having a substituent, and an oxo group. The "substituent" of the "C₁₋₆ alkyl group optionally having a substituent", the "C₁₋₆ alkoxy group optionally having a substituent", and the "amino group optionally having a substituent" represents, for example, substituents that may be possessed by the "hydrocarbon group" as described above. The A ring and the A' ring may have 1 to 4, preferably 1 or 2 of the above-described substituents at replaceable positions depending on a size of the ring and, when the number of substituents is 2 or more, respective substituents may be the same or different. Examples of the A ring and the A' ring include, for example,



wherein n is as the same defined above, and R^5 represents a hydrogen atom or 1 or 2 substituents described as the "preferable substituents of the A ring and the A' ring". Among them, the ring wherein R^5 is a hydrogen atom, or a C_{1-6} alkyl group optionally having a substituent, particularly, R^5 is a hydrogen atom (an unsubstituted A ring and an unsubstituted A' ring) is generally used.

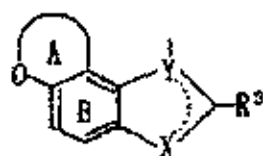
In the above formula, the B ring represents a benzene ring optionally having a substituent. The substituent of the B ring includes, for example, "substituents" of the "benzene ring optionally having a substituent" as described above. Among them, a halogen atom or a lower (C_{1-6}) alkyl group optionally having a substituent is preferable and, particularly, a halogen atom or a lower (C_{1-6}) alkyl group (preferably methyl) is generally used. The "substituent" of the "lower (C_{1-6}) alkyl group optionally having a substituent" represents, for example, substituents that may be possessed by the "hydrocarbon group" as described above. The B ring may have 1 or 2, preferably 1 of the substituents at replaceable positions and, when the number of substituents is 2, respective substituents may be the same or different. Preferably, the B ring is, for example,



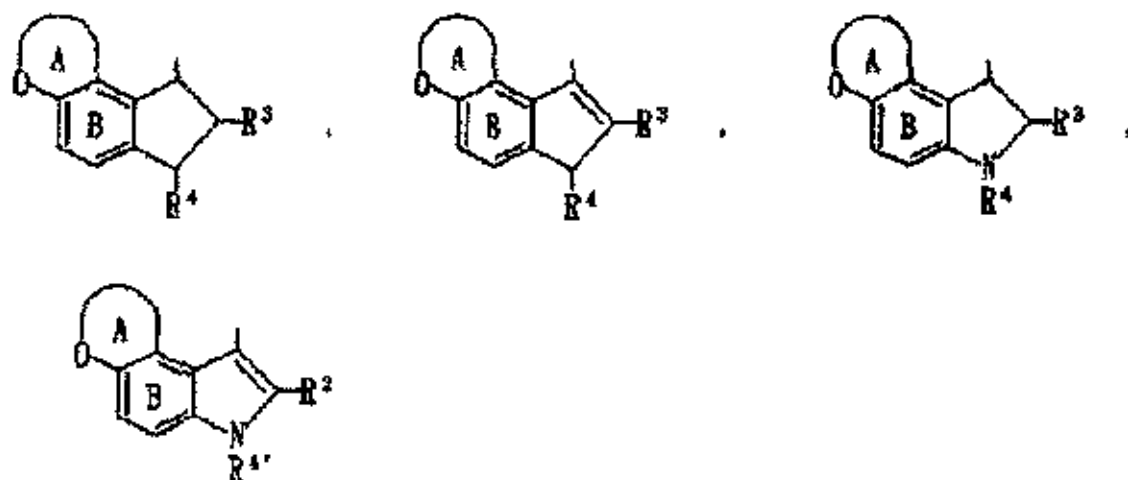
wherein R^6 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower (C_{1-6}) alkyl group optionally having a substituent or a lower (C_{1-6}) alkoxy group optionally having a substituent. R^6 is preferably, for example, a hydrogen atom, a halogen atom or a lower (C_{1-6}) alkyl group (preferably methyl). More preferably, it is a hydrogen atom.

In the above formula, m represents an integer of 1 to 4. Preferably, m is an integer of 1 to 3. More preferably, m is 2 or 3, particularly, m is preferably 2. In the above formula, n represents an integer of 0 to 2. Preferably, n is an integer of 0 or 1. Particularly, n is preferably 0.

Examples of

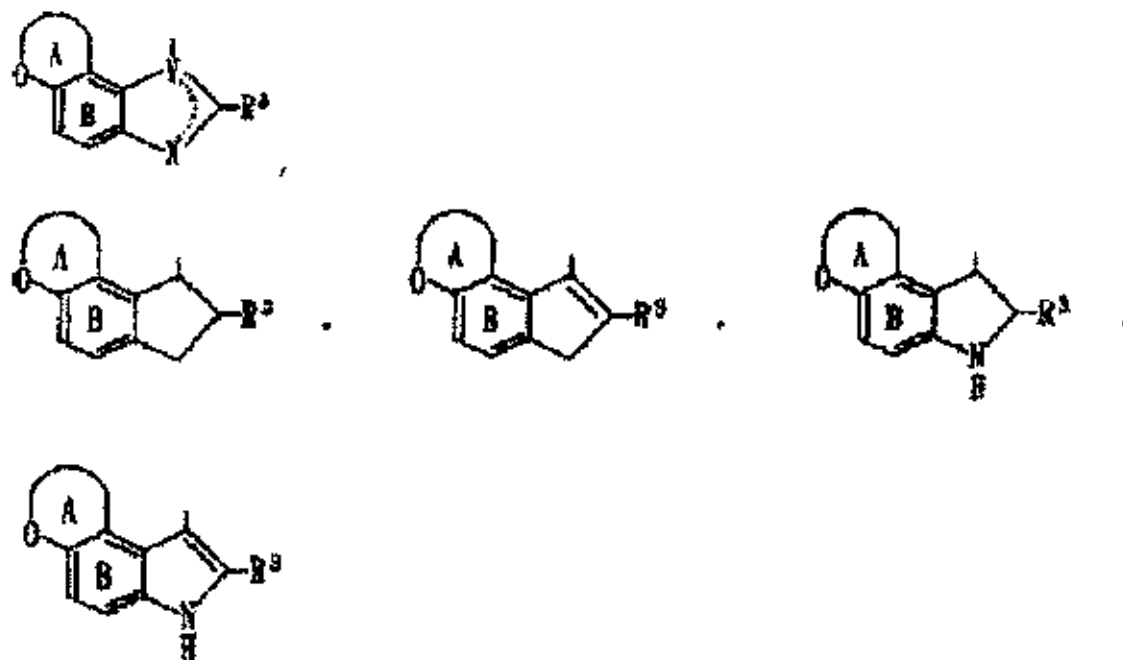


include

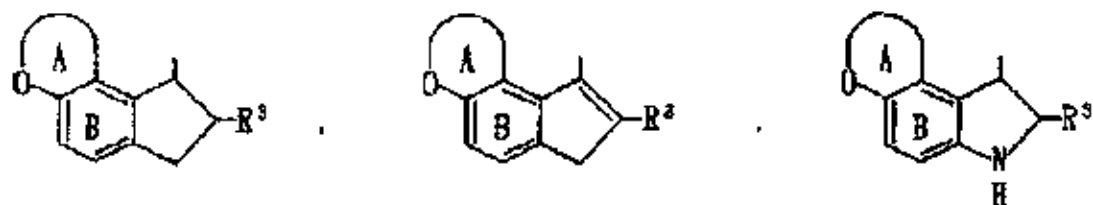


wherein R^{4'} represents a hydrocarbon group optionally having a substituent, and other respective symbols are the same as defined above. Preferably, R^{4'} is lower (C₁₋₃) alkyl optionally having a substituent.

As preferable examples of

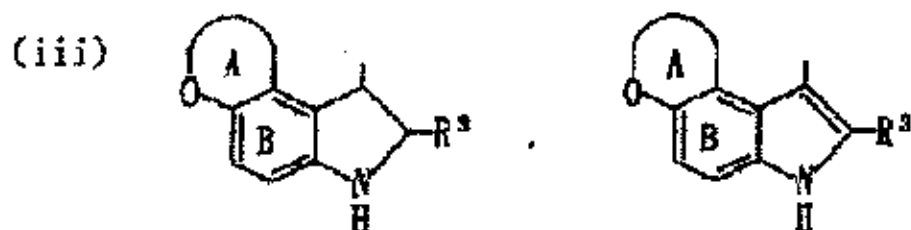
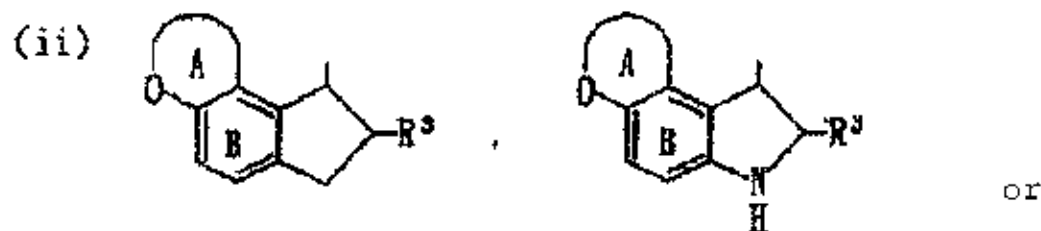
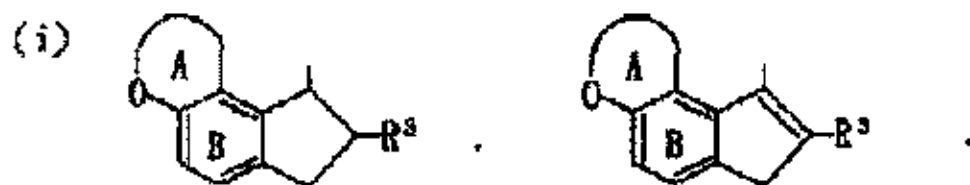


wherein respective symbols are the same as defined above are exemplified. Among them,

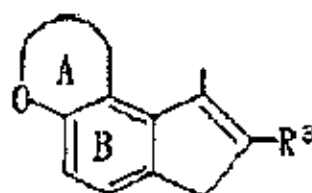
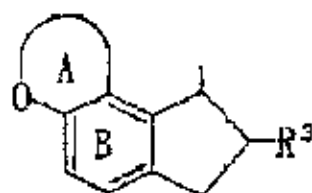


wherein respective symbols are the same as defined above are preferred.

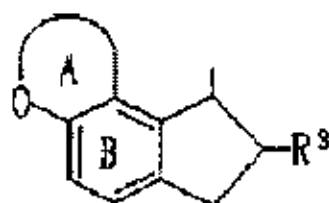
In addition,



5 wherein respective symbols are the same as defined above are preferably used. Among them,



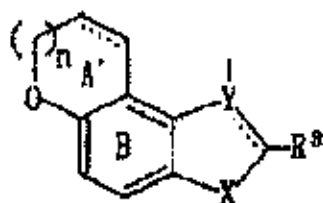
wherein respective symbols are the same as defined above are preferred. Particularly,



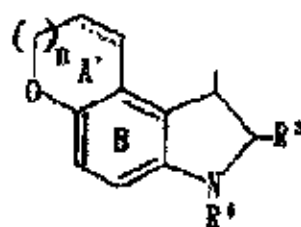
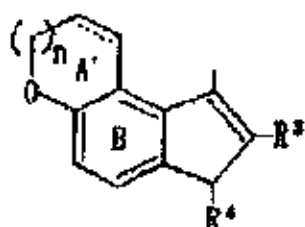
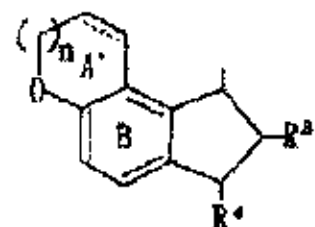
wherein respective symbols are the same as defined above is preferred.

5

Examples of

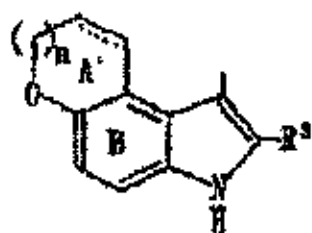
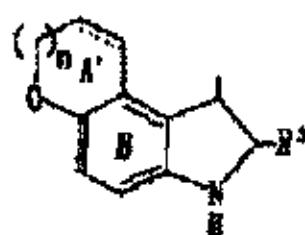
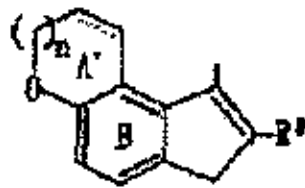
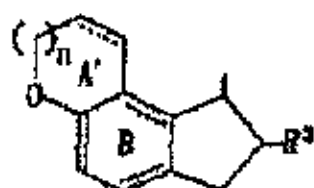
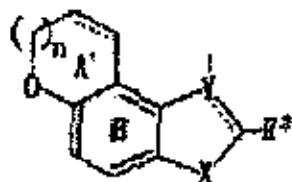


include

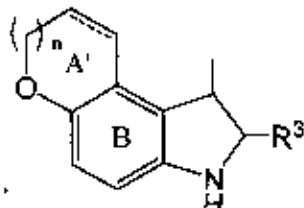
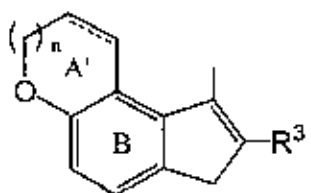
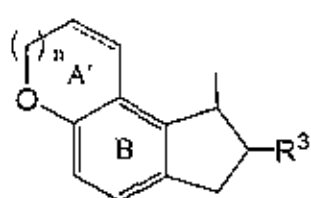


wherein respective symbols are the same as defined above.

As preferable examples of

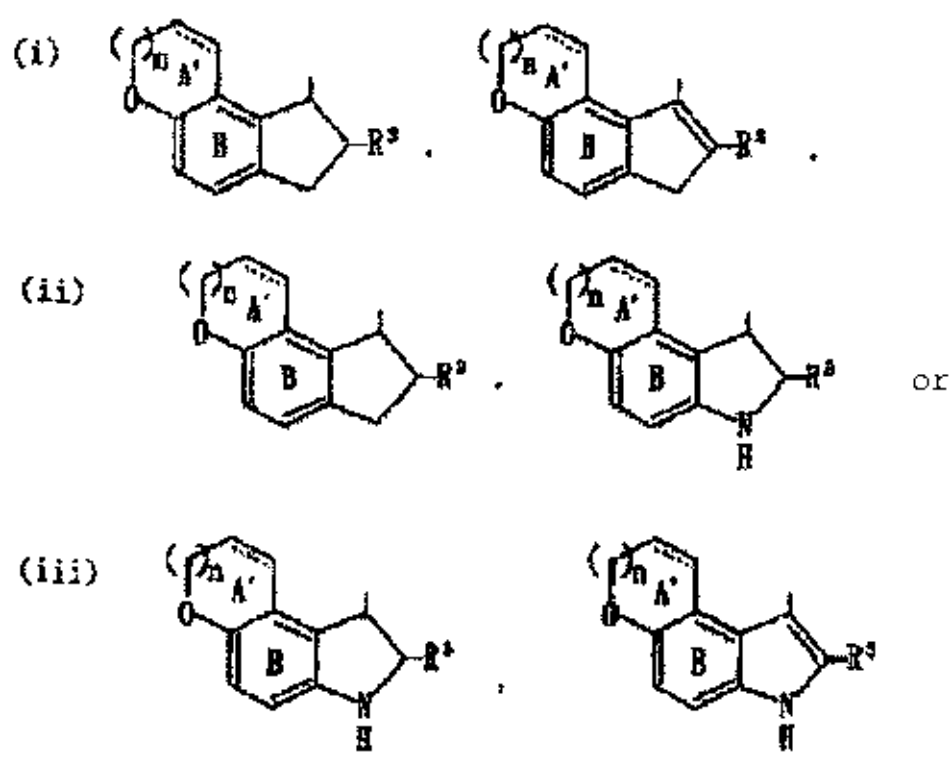


5 wherein respective symbols are the same as defined above are exemplified. Among them,

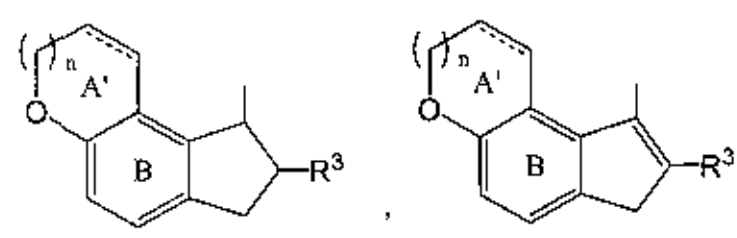


wherein respective symbols are the same as defined above is preferred.

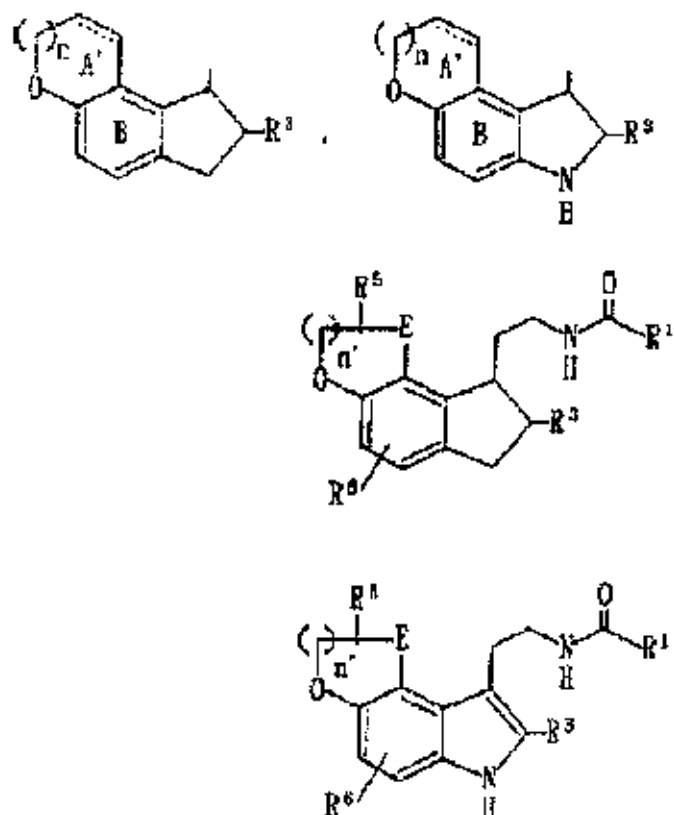
In addition,



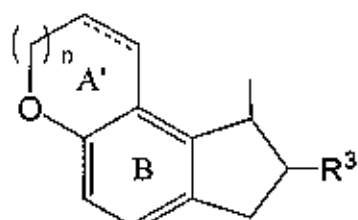
wherein respective symbols are the same as defined above are preferably used. Among them,



wherein respective symbols are the same as defined above are preferred. Further,

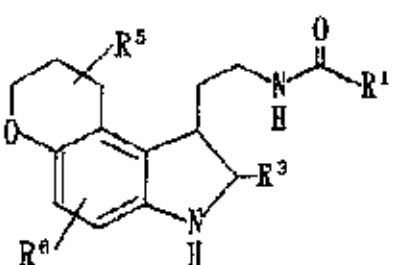
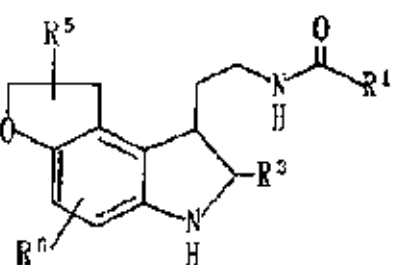
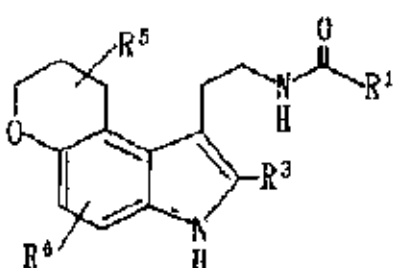
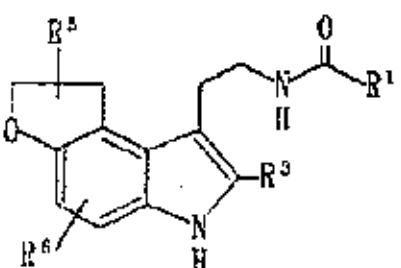
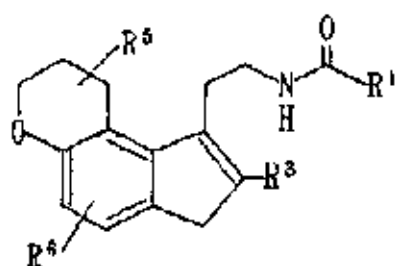
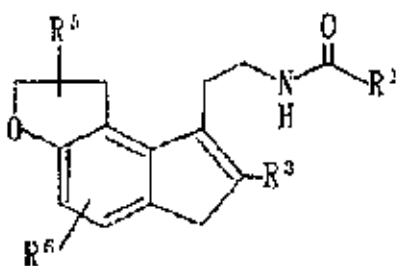
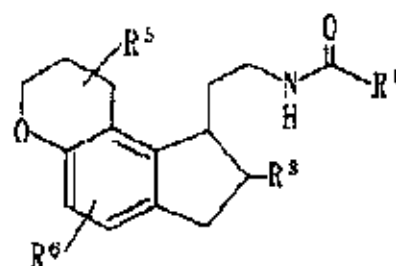
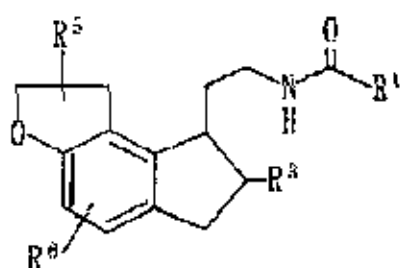


wherein respective symbols are the same as defined above are also preferred. Particularly,



wherein respective symbols are the same as defined above is preferred.

5 As the compound (I) of the present invention, for example, compounds having the following structural formulas:



wherein respective symbols are the same as defined above.

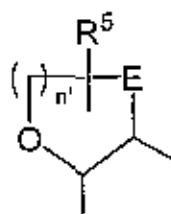
In addition, preferable examples of the compound (I) include a compound in which R^1 represents (i) a lower alkyl group optionally having a substituent, (ii) a lower cycloalkyl group optionally having a substituent, (iii) a lower alkenyl group optionally having a substituent, (iv)

an aryl group optionally having a substituent, (v) a mono- or di-lower alkylamino group optionally having a substituent, (vi) an arylamino group optionally having a substituent or (vii) a 5- or 6-membered nitrogen-containing heterocyclic group optionally having a substituent, R^2 represents a hydrogen atom or a lower (C_{1-6}) alkyl group optionally having a substituent, R^3 represents (i) a hydrogen atom, (ii) a lower alkyl group optionally having a substituent or (iii) an aryl group optionally having a substituent, X represents CHR^4 or NR^4 (R^4 represents a hydrogen atom or a lower (C_{1-6}) alkyl group optionally substituted with an oxo group), Y represents C, CH or N (provided that, when X represents CH^2 , Y is C or CH), ... represents a single bond or a double bond, an A ring represents a 5- to 7-membered oxygen atom containing heterocycle optionally having a substituent, a B ring represents a benzene ring optionally having a substituent, and m is 1 or 2.

More preferably, the compound is a compound in which R^1 represents i) a C_{1-6} alkyl group optionally substituted with 1 to 4 of each of halogen or a C_{1-6} alkoxy group, ii) a C_{3-6} cycloalkyl group, iii) a C_{2-6} alkenyl group, iv) a C_{6-10} aryl group optionally substituted with 1 to 4 of each of C_{1-6} alkoxy, nitro, halogeno C_{1-6} alkyl-carbonylamino or a halogen atom, v) a mono- or di- C_{1-6} alkylamino group, vi) a

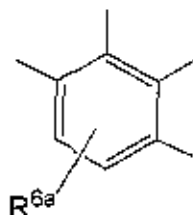
64
64.

C₆₋₁₀ arylamino group optionally substituted with 1 to 3 C₁₋₆ alkoxy groups or vii) a 6-membered nitrogen-containing heterocyclic group optionally substituted with 1 to 2 C₁₋₁₁ aralkyloxy-carbonyl groups, R² represents a hydrogen atom or a lower (C₁₋₆) alkyl group, R³ represents (i) a hydrogen atom, (ii) a lower (C₁₋₆) alkyl group, or (iii) a C₆₋₁₄ aryl group, X represents CHR⁴ or NR⁴ (wherein R⁴ represents a hydrogen atom or a lower (C₁₋₆) alkyl group optionally substituted with an oxo group), Y represents C, CH or N (provided that, when X represents CH₂, Y is C or CH), ... represents a single bond or a double bond, an A ring represents :



wherein respective symbols are the same as defined above,

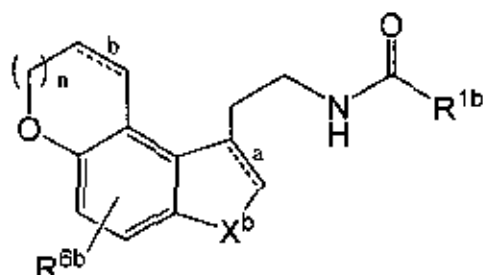
a B ring represents :



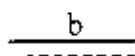
R^{6a} represents a hydrogen atom, a halogen atom or a lower (C₁₋₆)alkyl group, and

m is 1 or 2.

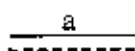
Among them, a compound represented by the formula:



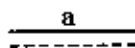
wherein R^{1b} represents a C_{1-6} alkyl group, R^{6b} represents a hydrogen atom or a halogen atom, n is 0 or 1,



represents a single bond or a double bond, and when X^b is CH_2 ,

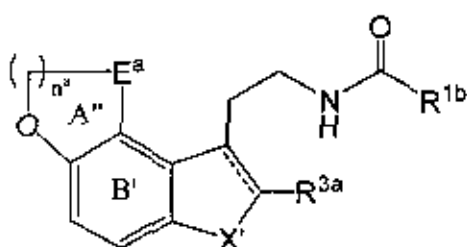


represents a single bond or a double bond, and when X^b is NH ,



represents a single bond or a salt thereof is preferred.

In addition, a compound represented by the formula:



wherein R^{1b} represents a C_{1-6} alkyl group,

X^b represents CH_2 , NH or $NCHO$,

R^{3a} represents a hydrogen atom or a phenyl group,

.... represents a single bond or a double bond,

Ea represents CH_2CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$, CH_2O , $\text{CH}=\text{N}$, CONH or CH_2NH ,

n^s represents 0 or 1,

an A'' ring represents an oxygen atom-containing 5- or 6-membered heterocycle optionally having 1 or 2 C_{1-6} alkyl

5 groups optionally substituted with a hydroxyl group, and

a B' ring represents a benzene ring optionally substituted with a halogen atom or a salt thereof is also preferred.

Among them, a compound in which when X' is CH_2 or NCHO ,

.... is a single bond or a double bond, and when X' is NHO ,

10 is a single bond, or a salt thereof is also preferred.

The compound (I) is particularly preferably (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-

yl)ethyl]propionamide (general name: Ramelteon)

(hereinafter referred to as Compound A in some cases).

15 The compound (I) is the known compound useful as an agent for preventing or treating sleep disorder, described in JP-A-10-287665, and can be produced according to the known methods such as the method described in the publication or the like.

20 The tablet of the present invention contains about 3 % by weight (w/w) or more of such a hardly soluble active ingredient based on the whole tablet. When a content of the hardly soluble active ingredient is less than this amount, originally, a variation in dissolution behavior of
25 the active ingredient is extremely small in the tablet.

The tablet of the present invention contains such a hardly soluble active ingredient in an amount of preferably about 5% by weight (w/w) or more, more preferably about 7% by weight (w/w) or more, particularly preferably about 10% by weight (w/w) or more. In addition, a content of the hardly soluble active ingredient in the tablet of the present invention is usually not more than about 50% by weight (w/w).

The tablet of the present invention contains magnesium stearate. Magnesium stearate is a general-use lubricant, and is available as a commercial product. Such a commercially available product of magnesium stearate usually contains components other than magnesium stearate. In the present invention, from a viewpoint of regulated variation in dissolution of an active ingredient and improvement in a rate of the dissolution, magnesium stearate in which the proportion of stearic acid in a fatty acid fraction (the stearic acid content ratio) values about 90% or more is suitably used. The stearic acid content ratio is calculated according to the method described in the Japanese Pharmacopoeia, 14th Edition. The tablet of the present invention preferably contains magnesium stearate in an amount of about 0.7% by weight (w/w) or more based on the whole tablet. The upper limit of the magnesium stearate content is not particularly limited, but

usually is not more than about 2% by weight (w/w) based on the whole tablet.

5 The tablet of the present invention contains hydroxylpropylcellulose having a viscosity of about 1 to about 4 mPa·s (preferably viscosity of about 2 to about 3.4 mPa·s). Hydroxypropylcellulose is a general-use binder, and usually, when it is used as a binder for the tablet, hydroxypropylcellulose having a higher viscosity is used. The present invention is characterized in that
10 hydroxypropylcellulose having a relatively low viscosity is used.

Such hydroxypropylcellulose is available, for example, as a commercially available product (e.g. SSL type, SL type, Nippon Soda Co., Ltd.).

15 Inter alia, hydroxypropylcellulose having a low mineral obtained by repetition of purification is preferred, and hydroxypropylcellulose having a residue on ignition of not more than about 0.2% as measured after ignition at 600±50°C is preferred. Further, hydroxypropylcellulose
20 which is soluble in water and a polar organic solvent such as an alcohol at normal temperature and has greater solubility in water is preferred.

In the present specification, a numerical value of a viscosity is a numerical value of a viscosity as measured
25 using a 2% Aqueous Solution Type B Viscometer at 20°C.

The tablet of the present invention preferably contains about 3% by weight (w/w) of such a hydroxypropylcellulose based on the whole tablet.

5 The tablet of the present invention may optionally contain other active ingredients, and other components such as other additives.

10 The tablet of the present invention can be produced by mixing a hardly soluble active ingredient, magnesium stearate, and hydroxypropylcellulose having a viscosity of about 1 to about 4 mPa·s as well as other optionally incorporated components at a predetermined ratio, and compressing the mixture to tablets according to a normal method which is used for preparation.

15 More specifically, the tablet can be produced, for example, by the following method.

20 After a hardly soluble active ingredient and optionally incorporated components (excipient, etc.) are homogeneously mixed in a fluidized bed granulation dryer, the mixture is sprayed with an aqueous solution in which hydroxypropylcellulose having a viscosity of about 1 to about 4 mPa·s is dissolved to granulate in the dryer, and then, dried in the same dryer.

The resultant granules are ground to obtain a particle size-adjusted powder.

25 Magnesium stearate and optionally incorporated

components (disintegrating agent, etc.) are added to the particle size-adjusted powder, and mixed to obtain granules for making tablet.

The granules are compressed into a tablet on a tablet
5 press to obtain an uncoated tablet.

The resultant uncoated tablet is sprayed with a film coating solution in a film coating device to obtain a film coated tablet.

According to the present invention, since an
10 dissolution rate of a hardly soluble active ingredient is improved, and the dissolution rate is converged to an approximate defined value, the tablet of the present invention has a regulated dissolution variation of a hardly
15 soluble active ingredient. In the present specification, the regulated dissolution variation means that a similarity factor (f_2 function) which is an index for assessing equality of dissolution behavior between preparations with the same formulation in arbitrarily selected different 2
lots is 50 to 100. The similarity factor (f_2 function) is
20 preferably 70 to 100.

The same formulation means that names and amounts of components to be incorporated are substantially the same, and lots of components to be incorporated may be the same or different.

25 The similarity factor is expressed by the following

equation.

Equation:

$$f2=50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (A_t - B_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

wherein A_t and B_t are average dissolution rates of a test preparation A and a test preparation B, respectively, at each dissolution comparison time point, n is the number of the time points at which an average dissolution rate is compared, and is not less than 6,

the test preparation A and the test preparation B are preparations with the same formulation in arbitrarily selected different 2 lots,

the dissolution comparison time points are set as follows:

(1) when average 85% or more of a hardly soluble active ingredient in the test preparation A is eluted in 15 to 30 minutes: 15, 30, 45 minutes,

(2) when average 85% or more of a hardly soluble active ingredient in the test preparation A is eluted after 30 minutes or more but in a defined test time:

$T_a/4$, $2T_a/4$, $3T_a/4$, T_a , wherein T_a represents a suitable time point at which the average dissolution rate of the test preparation A attains about 85%,

(3) when average 85% or more of a hardly soluble active

ingredient in the test preparation A is not eluted in a defined test time:

Ta/4, 2Ta/4, 3Ta/4, Ta, wherein Ta represents a suitable time point at which an average dissolution rate attains about 85% of an average dissolution rate of the test preparation A in a defined test time.

The tablet of the present invention can be orally administered according to the usual tablet administration regimen.

Specifically, for example, 4 to 16 mg of a hardly soluble active ingredient can be orally administered once a day before going to bed.

Examples

The present invention will be described in more detail by the following Reference Examples and Examples, but the present invention is not limited thereto.

In the following Examples, as hydroxypropylcellulose (viscosity of 2 to 3.4 mPa·s), 1 to 2 g of hydroxypropylcellulose that is precisely weighted, and has a residue on ignition of not more than 0.2% as measured after ignition at 600±50°C was used.

In the following Examples and Comparative Examples, as a preparation additive, products which meet the Japanese Pharmacopoeia, 14th Edition or the Pharmaceutical

Excipients Standards 2003 were used, provided that among preparation additives, as magnesium stearate, products which meet the Japanese Pharmacopoeia, 14th Edition is used in the same manner as other preparation additives, and particularly, magnesium stearate having a stearic acid content ratio of about 90% or more (TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.) was used.

Reference Example 1

10 After Compound A, lactose and corn starch were homogeneously mixed in a fluidized bed granulation dryer according to the formulation in Table 1, the mixture was sprayed with an aqueous solution in which hydroxypropylcellulose had been dissolved to granulate in
15 the dryer, and then, dried in the same dryer. The resultant granules were ground with a 1.5 mmφ punching screen using a power mill to obtain a particle size-adjusted powder. Corn starch and magnesium stearate were added to the particle size-adjusted powder, and mixed in a
20 tumbler mixer to obtain granules for making tablet. The granules were compressed into a tablet weighing 130 mg on a tablet press using a 7.0 mmφ mallet to obtain an uncoated tablet. The resulting uncoated tablet was sprayed with a solution of titanium oxide, hydroxypropylmethylcellulose
25 2910 in which yellow iron sesquioxide had been dispersed,

and copolyvidone in a film coating device to obtain each about 270000 film coated tablets containing 4 mg or 8 mg of Compound A per tablet.

Table 1

	4 mg	8 mg
Uncoated tablet		
Compound A	4.0	8.0
Lactose	101.6	97.6
Corn starch	19.4	19.4
Hydroxypropylcellulose (viscosity 6 to 10 mPa·s)	4.0	4.0
Magnesium stearate	1.0	1.0
Film coating		
Hydroxypropylmethylcellulose 2910	3.75	3.74
Copolyvidone	0.75	0.75
Titanium oxide	0.5	0.5
Yellow iron oxide	-	0.01
Total	135.0	135.0

5

Example 1

After Compound A, lactose and corn starch were homogeneously mixed in a fluidized bed granulation dryer according to the formulation of Table 2, the mixture was sprayed with an aqueous solution in which hydroxypropylcellulose had been dissolved to granulate in the dryer, and then, dried in the same dryer. The resultant granules were ground with a 1.5 mmφ punching screen using a power mill to obtain a particle size-adjusted powder. Corn starch and magnesium stearate were added to this size-adjusted powder, and mixed in a tumbler mixer to obtain granules for making tablet. The granules

10

15

75

were compressed into a tablet weighing 130 mg on a tablet press using a 7.0 mmØ mallet to obtain a uncoated tablet. The resulting uncoated plain tablet was sprayed with a solution of titanium oxide, hydroxypropylmethylcellulose 2910 in which yellow iron oxide or red iron oxide had been dispersed, and copolyvidone in a film coating device to obtain film coated tablets of Preparation A (Comparative Example) and Preparation B (Example) containing 16 mg of Compound A per tablet. The procedure was repeated three times to obtain each 3 lots of preparations (Preparation A: Lot No. Z515A01, Lot No. Z515A02, Lot No. Z515A03) (Preparation B: Lot No. Z515G01, Lot No. Z515G02, Lot No. Z515G03).

Table 2

	Preparation A (Comparative Example)	Preparation B (Example)
Uncoated tablet		
Compound A	16.0	16.0
Lactose	89.6	89.6
Cone starch	19.4	19.4
Hydroxypropylcellulose (viscosity 6 to 10 mPa·s)	4.0	
Hydroxypropylcellulose (viscosity 2 to 3.4 mPa·s)		4.0
Magnesium stearate	1.0	1.0
Film coating		
Hydroxypropylmethylcellulose 2910	3.74	3.74
Copolyvidone	0.75	0.75
Titanium oxide	0.5	0.5
Yellow iron sesquioxide	0.01	-
Iron sesquioxide	-	0.01
Total	135.0	135.0

Test Example 1

According to the paddle method in the Japanese Pharmacopoeia (50 rpm, 37°C, 900 mL of water, n=6), the dissolution behavior of Compound A in each 3 lots of Preparation A (Comparative Example) and Preparation B (Example) was measured. Results are shown in Fig. 1 and Fig. 2. In addition, Table 3 and Table 4 show results of calculation of each similarity factor.

10 Table 3

<u>Similarity factor of Preparation A</u>	
Comparison of Z515A01 and Z515A02	43
Comparison of Z515A01 and Z515A03	29
Comparison of Z515A02 and Z515A03	45

Table 4

<u>Similarity factor of Preparation B</u>	
Comparison of Z515G01 and Z515G02	81
Comparison of Z515G01 and Z515G03	98
Comparison of Z515G02 and Z515G03	85

Industrial Applicability

15 According to the present invention, a tablet showing regulated variation in dissolution of a hardly soluble active ingredient is obtained.

Fig. 1

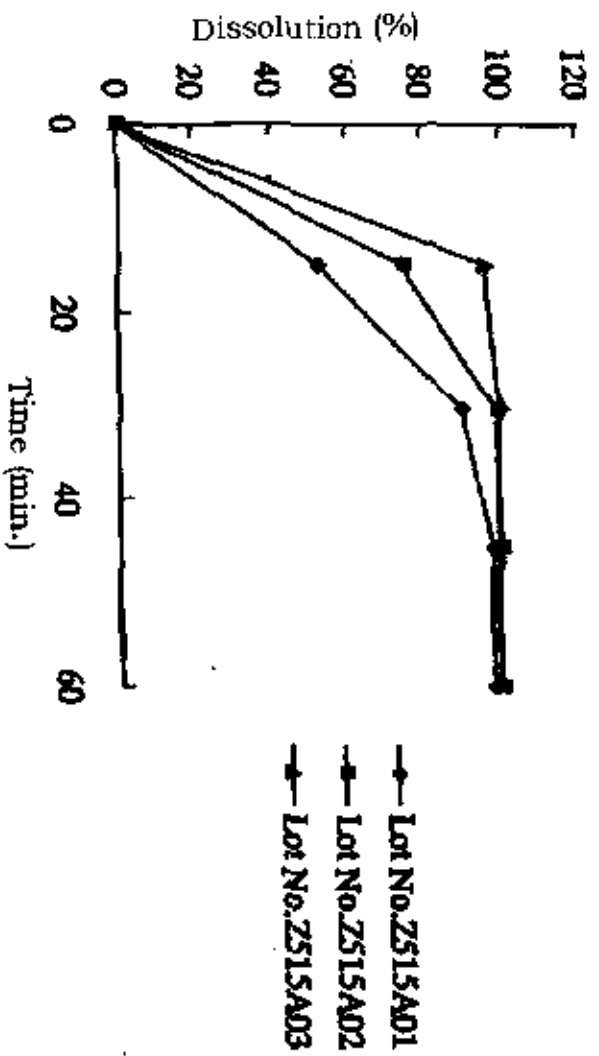
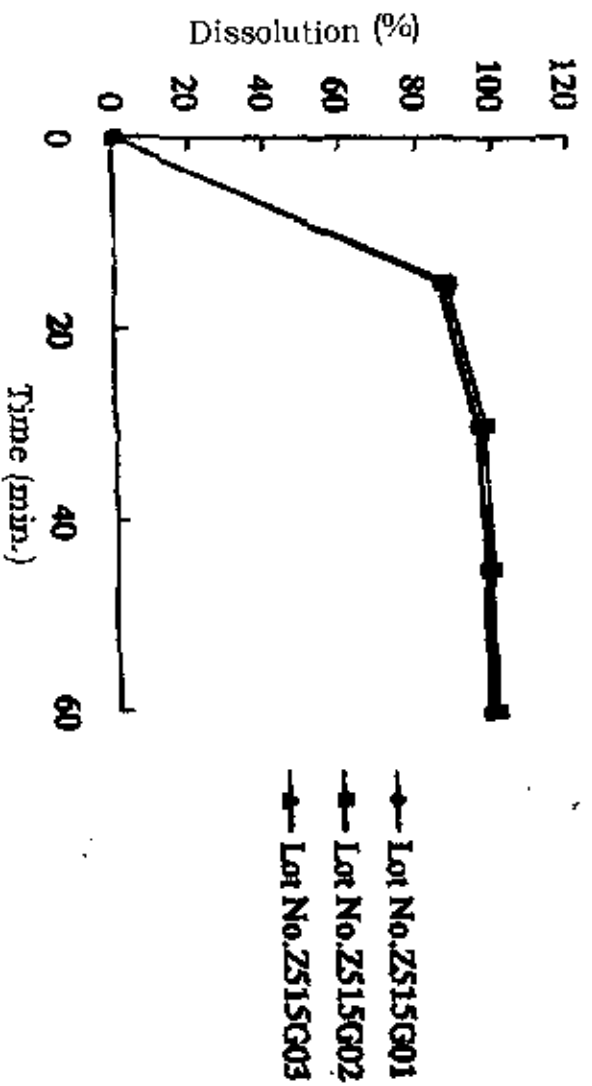


Fig. 2



TABLETA QUE CONTIENE UN INGREDIENTE DIFÍCILMENTE SOLUBLE**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a una tableta, particularmente una tableta que contiene un ingrediente
5 activo difícilmente soluble.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En una tableta que contiene un ingrediente activo difícilmente soluble, surge una variación en el comportamiento de la disolución de un ingrediente activo en
10 algunos casos. Ya que esta variación está asociada con una variación en la absorción del ingrediente activo, el rango de la variación que alcanza un cierto nivel o más puede dar como resultado una variación en la eficiencia de un medicamento también. Además, aún cuando no existe un problema sustancial,
15 es más deseable que no exista ninguna variación en la calidad de los productos, si esto es posible. Esto no está limitado a un medicamento, sino también es cierto en todos los productos.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

20 **Problemas a ser resueltos por la invención**

Los presentes inventores intensivamente estudiaron y, como resultado, encontraron que una viscosidad de un aglutinante generalmente utilizado en una tableta está asociado con una variación en el comportamiento de disolución
25 de un ingrediente activo, que además estudiaron, que da como resultado la finalización de la presente invención.

Medios para resolver los problemas

La presente invención proporciona:

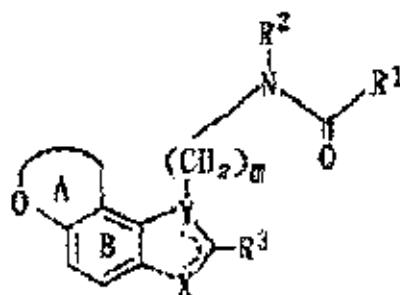
[1] una tableta que contiene de aproximadamente 3
30 a aproximadamente 50% en peso (p/p) de un ingrediente activo difícilmente soluble con base en una tableta completa,

estearato de magnesio, e hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mPa*s,

[2] la tableta de acuerdo con [1], en donde la solubilidad del ingrediente activo difícilmente soluble en agua es de aproximadamente 0.005 a aproximadamente 1 g/l,

[3] la tableta de acuerdo con [1] en donde el ingrediente activo difícilmente soluble es un compuesto difícilmente soluble representado por la fórmula:

10



[en donde R^1 representa un grupo hidrocarburo opcionalmente que tiene un sustituyente, un grupo amino opcionalmente que tiene un sustituyente, o un grupo heterocíclico opcionalmente que tiene un sustituyente, R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente que tiene un sustituyente, R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente que tiene un sustituyente o un grupo heterocíclico opcionalmente que tiene un sustituyente, X representa CHR^4 , NR^4 , O o S (R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente que tiene un sustituyente), Y representa C, CH o N (siempre que cuando X represente CH_2 , Y sea C o CH), ... representa un enlace individual o un enlace doble, el anillo A representa un átomo de oxígeno de 5 a 7 miembros que contiene un heterociclo opcionalmente que tiene un sustituyente, el anillo B representa un anillo de benceno opcionalmente que tiene un sustituyente, y m representa un número entero de 1 a 4]

o una sal del mismo,

[4] la tableta de acuerdo con [1], en donde el ingrediente activo difícilmente soluble es (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,

5 [5] un método para regular la variación en la disolución de un ingrediente activo difícilmente soluble en una tableta que comprende la formulación de hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad de 1 a 4 mPa•s en la tableta,

10 [6] el método de acuerdo con [5], en donde un factor de similitud entre las preparaciones con la misma formulación en dos lotes diferentes arbitrariamente seleccionados representados por la siguiente ecuación es de 50 a 100:

15
$$f2=50 \log\left\{\left[1+\frac{1}{n}\sum_{t=1}^n (A_t-B_t)^2\right]^{-0.5}\times 100\right\}$$

en donde A_t y B_t son los grados de disolución promedio de una preparación de prueba A y una preparación de prueba B, respectivamente, en cada punto en el tiempo de
20 comparación de disolución, n es el número de puntos en el tiempo en los cuales se compara el grado de disolución promedio y no es menor de 6,

la preparación de prueba A y la preparación de prueba B son preparaciones con la misma formulación en dos
25 lotes diferentes arbitrariamente seleccionados,

los puntos en el tiempo de comparación de disolución se establecen como sigue:

(1) cuando el promedio de 85% o más de un ingrediente activo difícilmente soluble en la preparación de
30 prueba A se eluye en 15 a 30 minutos: 15, 30, 45 minutos,

(2) cuando el promedio de 85% o más de un

ingrediente activo dócilmente soluble en la preparación de prueba A se eluye después de 30 minutos o más, pero en un tiempo de prueba definido:

$T_a/4$, $2T_a/4$, $3T_a/4$, T_a , en donde T_a representa un punto en el tiempo adecuado en el cual el grado de disolución promedio de la preparación de prueba A logra aproximadamente 85%,

(3) cuando el promedio de 85% o más de un ingrediente activo difícilmente soluble en la preparación de prueba A no se eluye en un tiempo de prueba definido:

$T_a/4$, $2T_a/4$, $3T_a/4$, T_a , en donde T_a representa un punto en el tiempo adecuado en el cual el grado de disolución se logra en aproximadamente 85% de un grado de disolución promedio de la preparación de prueba A en un tiempo de prueba definido,

[7] una tableta que comprende un ingrediente activo difícilmente soluble, estearato de magnesio, e hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mPa*s, y en donde la variación en la disolución del ingrediente activo difícilmente soluble se regula,

[8] la tableta de acuerdo con [1] en donde un factor de similitud representado por la siguiente ecuación es de 50 a 100:

$$f2=50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (A_t - B_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

en donde A_t y B_t son grados de disolución promedio de una preparación de prueba A y una preparación de prueba B, respectivamente, en cada punto en el tiempo de comparación de disolución, n es el número de puntos en el tiempo en donde el grado de disolución promedio se compara, y no es menor de 6,

la preparación de prueba A y la preparación de prueba B son preparaciones con la misma formulación en dos lotes diferentes arbitrariamente seleccionados,

el punto en el tiempo de comparación de disolución
5 se establece como sigue:

(1) cuando el promedio de 85% o más de un ingrediente activo es difícilmente soluble en la preparación de prueba A se eluye en 15 a 30 minutos: 15, 30, 45 minutos,

(2) cuando el promedio de 85% o más de un
10 ingrediente activo difícilmente soluble en la preparación de prueba A se eluye después de 30 minutos o más pero en un tiempo de prueba definido:

$Ta/4$, $2Ta/4$, $3Ta/4$, Ta , en donde Ta representa un punto en el tiempo adecuado en el cual el grado de disolución
15 promedio de la preparación de prueba A logra aproximadamente el 85%,

(3) cuando el promedio de 85% o más de un ingrediente activo difícilmente soluble en la preparación de prueba A no se eluye en un tiempo de prueba definido:

20 $Ta/4$, $2Ta/4$, $3Ta/4$, Ta en donde Ta representa un punto en el tiempo adecuado en el cual el grado de disolución se logra en aproximadamente 85% de un grado de disolución promedio de la preparación de prueba A en un tiempo de prueba definido.

25 Efecto de la Invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una tableta que muestra una variación regulada en la disolución de un ingrediente activo difícilmente soluble.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

30 La Figura 1 es una gráfica que muestra el comportamiento de la disolución de una preparación del

Ejemplo Comparativo.

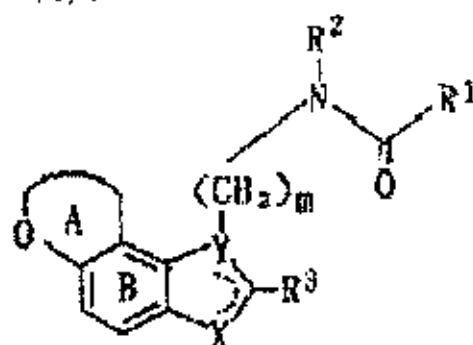
La Figura 2 es una gráfica que muestra el comportamiento de la disolución de una preparación del Ejemplo.

5 DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

En la presente invención, el término "difícilmente soluble" significa que un ingrediente activo es difícilmente soluble en un solvente acuoso tal como un fluido corporal y similar. Cuando el ingrediente activo no es difícilmente soluble, originalmente, una variación en el comportamiento de la disolución del ingrediente activo es extremadamente pequeña. Por consiguiente, la presente invención preferiblemente se aplica a un ingrediente activo difícilmente soluble. En la presente descripción, "difícilmente soluble" específicamente significa que la solubilidad en agua a 20°C es de aproximadamente 1 g/l o menor. La presente invención se aplica más preferente al ingrediente activo que tiene una solubilidad en agua (20°C) de aproximadamente 0.7 g/l o menos, y aún más preferiblemente 0.5 g/l o menos. Un límite superior de un grado de solubilidad difícil (es decir, límite inferior de la solubilidad) no está particularmente limitado, pero la presente invención usualmente se aplica al ingrediente activo que tiene una solubilidad en agua (20°C) de aproximadamente 0.005 g/l o más.

El ingrediente activo difícilmente soluble de la presente es un compuesto difícilmente soluble representado por la fórmula (I):

30



[en donde R^1 representa un grupo hidrocarburo
5 opcionalmente que tiene un sustituyente, un grupo amino
opcionalmente que tiene un sustituyente, o un grupo
heterocíclico opcionalmente que tiene un sustituyente, R^2
representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo
opcionalmente que tiene un sustituyente, R^3 representa un
10 átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente que
tiene un sustituyente o un grupo heterocíclico opcionalmente
que tiene un sustituyente, X representa CHR^4 , NR^4 , O o S (R^4
representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo
opcionalmente que tiene un sustituyente), Y representa C, CH
15 o N, ... representa un enlace individual o un enlace doble, un
anillo A representa un átomo de oxígeno de 5 a 7 miembros que
contiene un heterociclo opcionalmente que tiene un
sustituyente, un anillo B representa un anillo de benceno
opcionalmente que tiene un sustituyente, y m representa un
20 número entero de 1 a 4]

o una sal del mismo (a continuación, simplemente
referido como un compuesto de la fórmula (I) en algunos
casos). Cuando X representa CH_2 , Y es preferiblemente C o CH.

Los ejemplos del "grupo hidrocarburo" de un término
25 "grupo hidrocarburo opcionalmente que tiene un sustituyente"
como se utiliza en la presente incluye un grupo hidrocarburo
alifático, un grupo hidrocarburo saturado monocíclico y un
grupo hidrocarburo aromático, que preferiblemente tienen de 1
a 16 átomos de carbono. Específicamente, por ejemplo, se
30 utiliza un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo
alquinilo, un grupo cicloalquilo y un grupo arilo. Como

- "grupo alquilo", se utiliza generalmente, por ejemplo, un grupo alquilo inferior es preferible, y por ejemplo un grupo alquilo de C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo, pentilo y hexilo.
- 5 Como el "grupo alquenilo", es preferible, por ejemplo, un grupo alquenilo inferior, y, generalmente se utiliza, por ejemplo, un grupo alquenilo de C_{2-6} tal como vinil, 1-propenil, alilo, isopropenilo, butenilo e isobutenilo. Como el "grupo alquinilo", es preferible, por ejemplo, un grupo
- 10 alquinilo inferior, y, generalmente se utiliza, por ejemplo, un grupo alquinilo de C_{2-6} tal como etinilo, propargilo y 1-propinilo. Como el "grupo cicloalquilo", es preferible por ejemplo, un grupo cicloalquilo inferior, y, generalmente se utiliza por ejemplo, un grupo cicloalquilo de C_{3-6} tal como
- 15 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Como el "grupo arilo", es preferible por ejemplo grupo arilo de C_6 tal como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo y 2-antrilo, por ejemplo, generalmente se utiliza un grupo fenilo.
- 20 Como un sustituyente que puede ser poseído por el "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente que tiene un sustituyente", se utiliza por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo
- 25 alquilo inferior opcionalmente halogenado (por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente halogenado tal como metilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, propilo, 3,3,3-trifluoropropilo,
- 30 isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-

trifluoropentilo, hexilo y 6,6,6-trifluorohexilo), un grupo alcoxi inferior (por ejemplo, un grupo alcoxi de C_{1-6} tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentiloxi y hexiloxi), un grupo amino, un grupo

5 monoalquilamino inferior (por ejemplo, grupo monoalquilamino de C_{1-6} tal como metilamino y etilamina), un grupo dialquilamino inferior (por ejemplo, un grupo dialquilamino de C_{1-6} tal como dimetilamino y dietilamino), un grupo carboxilo, un grupo alquilcarbonilo inferior (por ejemplo, un grupo

10 alquil de C_{1-6} -carbonilo tal como acetilo y propionilo), un grupo alcoxycarbonilo inferior (por ejemplo, grupo alcoxi de C_{1-6} -carbonilo tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo y butoxycarbonilo), un grupo carbamoilo, un grupo monoalquilcarbamoilo inferior (por ejemplo, un grupo

15 mono-alquil de C_{1-6} -carbamoilo tal como metilcarbamoilo y etilcarbamonilo), un grupo di-alquilcarbamoilo inferior (por ejemplo, un grupo di-alquil de C_{1-6} -carbamoilo tal como dimetilcarbamoilo y dietilcarbamoilo), un grupo arilcarbamoilo (por ejemplo, un grupo aril de C_{6-10} -carbamoilo

20 tal como fenilcarbamoilo y naftilcarbamoilo), un grupo arilo (por ejemplo, grupo arilo de C_{6-10} tal como fenilo y naftilo), un grupo ariloxi (por ejemplo, un grupo ariloxi de C_{6-10} tal como feniloxi y naftiloxi), un grupo alquilcarbonilamino inferior opcionalmente halogenado (por ejemplo, un grupo

25 alquil de C_{1-6} -carbonilamino opcionalmente halogenado tal como acetilamino y trifluoroacetilamino), y un grupo oxo. El "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente que tiene un sustituyente" puede tener de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3 de los sustituyentes antes descritos

30 como posiciones reemplazables del grupo hidrocarburo y, cuando el número de sustituyentes es de 2 o más, los

sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos de "grupo heterocíclico" del término "grupo heterocíclico opcionalmente que tiene un sustituyente" como se utiliza aquí incluye un grupo heterocíclico (de 5 monocíclico a tricíclico, preferiblemente monocíclico y dicíclico) de 5 a 14 miembros (preferiblemente de 5 a 10 miembros) que contiene de 1 a 4 (preferiblemente de 1 a 3) de uno dos diferentes heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre además de los átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cíclico de 5 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, y un átomo de nitrógeno además de los átomos de carbono tales como -2 ó 3-tienilo, 2- ó 3-furilo, 1-, 2-, ó 3-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, 2-, 4- ó 5-oxazolilo, 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 3-, 4- ó 5-isotiazolilo, 3-, 4- ó 5-pirazolilo, 2-, 3- ó 4-pirazolidinilo, 2-, 4- ó 5-imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1H-o 2H-tetrazolilo y similares, un grupo cíclico de 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno además de los átomos de carbono tal como 2-, 3- ó 4-piridilo, N-óxido-2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, N-óxido-2-, 4- ó 5-pirimidinilo, tiomorfolinilo, morfolinilo, piperidino, 2-, 3- ó 4-piperidilo, tiopiranilo, 1,4-oxadinilo, 1,4-tiadinilo, 1,3-tiadinilo, piperazinilo, triazinilo, 3- ó 4-piridazinilo, pirazinilo, N-óxido-3- ó 4-piridazinilo y similares, un grupo cíclico fusionado dicíclico o tricíclico que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno además de los átomos de carbono tales como indolilo, benzofurilo,

benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolizininilo, quinolizininilo, 1,8-naftiridinilo, benzofuranilo, carbazolilo, acridinilo, fenantridinilo, 5 cromanilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y similares (preferiblemente un grupo formado por la fusión del anillo de 5 a 6 miembros anterior con uno o dos grupos cíclicos de 5 a 6 miembros opcionalmente que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de oxígeno, átomo de azufre, y átomo 10 de nitrógeno además de los átomos de carbono) y similares se utilizan. Entre éstos, un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros (preferiblemente de 5 ó 6 miembros) que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno además de los átomos 15 de carbono son preferibles.

Como un sustituyente que puede ser poseído por el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente que tiene sustituyente", por ejemplo, un átomo de halógeno "por ejemplo flúor, cloro, bromo y yodo), un grupo alquilo 20 inferior (por ejemplo, grupo alquilo de C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, y hexilo), un grupo cicloalquilo (por ejemplo, grupo cicloalquilo de C_{3-6} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclo hexilo), un grupo alquinilo 25 inferior (por ejemplo, alquinilo de C_{2-6} tal como etinilo, 1-propinilo y propargilo), un grupo alquinilo inferior (por ejemplo, grupo alquinilo de C_{2-6} tal como vinilo, alilo, isopropenilo, butenilo e isobutenilo), un grupo aralquilo (por ejemplo grupo aralquilo de C_{7-11} tal como bencilo, α - 30 metilbencilo y fenetilo), un grupo arilo (por ejemplo un grupo arilo de C_{6-10} tal como fenilo y naftilo.

preferiblemente un grupo fenilo), un alcoxi inferior (por ejemplo, un grupo alcoxi de C_{1-6} tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y ter-butoxi), un grupo ariloxi (por ejemplo, grupo ariloxi de C_{6-10} tal como fenoxi), un grupo alcanilo inferior (por ejemplo, formilo; un grupo alquilcarbonilo de C_{1-6} tal como acetilo, propionilo, butirilo e isobutirilo), un grupo arilcarbonilo (por ejemplo, grupo aril de C_{1-6} -carbonilo tal como un grupo benzoilo y grupo naftoilo), un grupo alcaniloxi inferior (por ejemplo, formiloxi; un grupo alquil de C_{1-6} -carboniloxi tal como acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi e isobutiriloxi), un grupo arilcarboniloxi (por ejemplo un grupo aril de C_{6-10} -carboniloxi tal como benzoiloxi y naftoiloxi), un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo inferior (por ejemplo, un grupo alcoxi de C_{1-6} -carbonilo tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo y ter-butoxicarbonilo), un grupo aralquiloxicarbonilo (por ejemplo, un grupo aralquiloxi carbonilo de C_{1-11} tal como benciloxicarbonilo, etc.), un grupo carbamoilo, un grupo mono-, di-, o tri-halógeno alquilo inferior (por ejemplo, mono-, di-, o tri-halógeno de alquil de C_{1-4} tal como clorometilo, diclorometilo, triclorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo), un grupo oxo, un grupo amidino, un grupo imino, un grupo amino, un grupo monoalquilamino inferior (por ejemplo, grupo monoalquilamino de C_{1-4} tal como metilamino, etilamina, propilamino, isopropilamino y butilamino), un grupo di-alquilamino inferior (por ejemplo, grupo dialquilamino de C_{1-4} tal como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino y metietilamino), un grupo amino cíclico de 3 a 6 miembros

opcionalmente que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno además de los átomos de carbono y un átomo de nitrógeno (por ejemplo, grupos amino cíclicos de 3 a 6 miembros tales como aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, pirrolínilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, imidazolidínilo, piperidinilo, morfolínilo, dihidropiridilo, piridilo, N-metilpiperazinilo y N-etilpiperazinilo), un grupo alquilenodioxo (por ejemplo, grupo alquilenodioxo de C_{1-3} tal como metilenodioxo y etilenodioxo), un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo mercapto, un grupo sulfa, un grupo sulfino, un grupo fosfono, un grupo sulfamoilo, un grupo monoalquilsulfamoilo (por ejemplo, grupo mono-alquilsulfamoilo de C_{1-6} tal como un grupo N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N-propilsulfamoilo, N-isopropilsulfamoilo y N-butilsulfamoilo), un grupo dialquilsulfamoilo (por ejemplo, un grupo di-alquilsulfamoilo de C_{1-6} tal como N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N,N-dipropilsulfamoilo y N,N-dibutilsulfamoilo), un grupo alquiltio (por ejemplo, un grupo alquiltio de C_{1-6} tal como metilitio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio y ter-butiltio), un grupo ariltio (por ejemplo, un grupo ariltio de C_{6-10} tal como feniltio y naftiltio), un grupo alquilsulfinilo inferior (por ejemplo, grupo alquilsulfinilo de C_{1-6} tal como metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo y butilsulfinilo), un grupo alquilsulfinilo (por ejemplo, grupo arilsulfinilo de C_{6-10} tal como fenilsulfinilo y naftilsulfinilo), un grupo alquilsulfonilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6} tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo y butilsulfonilo), un grupo

arilsulfonilo (por ejemplo, un grupo arilsufonilo de C_{6-10} tal como fenilsulfonilo y naftilsulfonilo) se utilizan. El "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente que tiene un sustituyente" puede tener de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3 de los sustituyentes antes descritos en posiciones reemplazables del grupo heterocíclico y, cuando el número de sustituyentes es 2 o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos del término "grupo amino opcionalmente que tiene un sustituyente" como se utiliza aquí, incluye un grupo amino opcionalmente que tiene, por ejemplo, de 1 a 2 de los "grupos hidrocarburo opcionalmente que tiene un sustituyente descritos anteriormente como un sustituyente. Un sustituyente preferible que puede ser poseído por "grupo amino" es, por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente que tiene un sustituyente, y un grupo arilo de C_{6-10} opcionalmente que tiene un sustituyente. Como un sustituyente que puede ser poseído por el "grupo alquilo de C_{1-6} " o el "grupo arilo de C_{6-10} " los mismos sustituyentes como aquellos que pueden ser poseídos por el "grupo hidrocarburo" como se describió anteriormente se utilizan. El "grupo alquilo inferior" de un término "grupo alquilo inferior opcionalmente que tiene un sustituyente" como se utiliza aquí se refiere a, por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, y terbutilo, y puede tener, por ejemplo, de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser poseídos por el "grupo hidrocarburo" como se describió anteriormente. El "grupo alcoxi inferior" del término "grupo alcoxi inferior opcionalmente que tiene un sustituyente" como se utiliza aquí se refiere a, por ejemplo, un grupo alcoxi de C_{1-6} tal como metoxi, etoxi, propoxi,

isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y ter-butoxi y puede tener, por ejemplo, de 1 a 3 de los sustituyentes que pueden ser poseídos por el "grupo hidrocarburo" como se definió anteriormente.

5 El término "anillo benceno opcionalmente que tiene un sustituyente" como se utiliza aquí se refiere a, por ejemplo, un anillo benceno opcionalmente que tiene de 1 a 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), un grupo hidrocarburo
10 opcionalmente que tiene un sustituyente, un grupo amino opcionalmente que tiene un sustituyente, un grupo amina (por ejemplo un grupo acilamino de C_{1-3} tal como formamida y acetamida), un grupo alcoxi inferior opcionalmente que tiene un sustituyente, y un grupo alquilenodioxo inferior (por
15 ejemplo, un grupo alquilenodioxo de C_{1-3} tal como metilenodioxo y etilenodioxo) en posesiones reemplazables. Como el "grupo hidrocarburo opcionalmente que tiene un sustituyente", el "grupo amino opcionalmente que tiene un sustituyente", y el "grupo alcoxi inferior opcionalmente que
20 tiene un sustituyente", por ejemplo, los mismos grupos que aquellos específicamente descritos anteriormente se utilizan. Cuando el número de sustituyentes poseídos por el "grupo hidrocarburo", el "grupo amino" y el "grupo alcoxi inferior" es 2 o más, sustituyentes respectivos que pueden ser iguales
25 o diferentes. Como el "anillo benceno opcionalmente que tiene un sustituyente", por ejemplo, un anillo benceno opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro), un grupo alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo)
30 y un grupo mono-alquilamino de C_{1-6} es preferible.

En las fórmulas anteriores, R^1 representa un grupo

hidrocarburo opcionalmente que tiene un sustituyente, un grupo amino opcionalmente que tiene un sustituyente, o un grupo heterocíclico opcionalmente que tiene un sustituyente. Como un "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo 5 opcionalmente que tiene un sustituyente representado por R^1 , por ejemplo, un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo e isopropilo), un grupo alquenilo (por ejemplo, grupo alquenilo de C_{2-6} tal como vinilo), un grupo alquinilo (por ejemplo, un grupo alquinilo 10 de C_{2-6} tal como etinilo), un grupo cicloalquilo (por ejemplo, un grupo cicloalquilo de C_{3-6} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo), y un grupo arilo (por ejemplo, un grupo arilo de C_{6-14} tal como fenilo), particularmente, un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo 15 alquilo de C_{1-6} tal como metilo) y un grupo cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo de C_{3-6} tal como ciclopropilo) generalmente se utilizan. El "grupo alquilo", el "grupo alquenilo, el "grupo alquinilo", el "grupo cicloalquilo" y el "grupo arilo" pueden tener, por ejemplo, de 1 a 5, 20 preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser poseídos por el "grupo hidrocarburo" como se describe anteriormente (preferiblemente un átomo de halógeno tal como flúor).

Como un sustituyente preferible del "grupo amino 25 opcionalmente que tiene un sustituyente" representado por R^1 , por ejemplo, 1 o 2 de un grupo alquilo inferior opcionalmente que tiene un sustituyente y un grupo arilo opcionalmente que tiene un sustituyente se utilizan, particularmente, uno de un grupo alquilo inferior opcionalmente que tiene un 30 sustituyente se utiliza. Como el "grupo alquilo inferior", por ejemplo, un grupo de alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo,

propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo se utilizan. El "grupo alquilo inferior" puede tener, por ejemplo, de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser poseídos por el "grupo hidrocarburo" como se describió anteriormente.

5 Como el "grupo arilo", por ejemplo un grupo arilo de C_{6-10} tal como un grupo fenilo se utiliza. El "grupo arilo", puede tener, por ejemplo, de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser poseídos por el "grupo hidrocarburo" como se describe anteriormente

10 (preferiblemente, un átomo de halógeno tal como flúor y cloro, y un grupo alcoxi de C_{1-6} tal como metoxi y etoxi). Como el "grupo amino opcionalmente que tiene un sustituyente", por ejemplo, un grupo fenilamino sustituido con de 1 a 3 grupos alcoxi inferior (por ejemplo, un grupo

15 alcoxi de C_{1-4} tal como metoxi), o un grupo monoalquilamino sustituido con un grupo alquilo inferior (por ejemplo un grupo alquilo C_{1-4} , tal como metilo, etilo, propilo, butilo, y ter-butilo) generalmente se utiliza.

Como un "grupo heterocíclico preferible" del "grupo

20 heterocíclico opcionalmente que tiene un sustituyente" representado por R^1 , por ejemplo, un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además de los átomos de carbono se utiliza. Los

25 ejemplos específicos incluyen 1, 2, ó 3-pirrolidinilo, 2- ó 4-imidazolinilo, 2-, 3- ó 4-pirazolidinilo, piperidino, 2-, 3- ó 4-piperidilo, 1- ó 2-piperazinilo, morfolinilo, 2- ó 3-tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-furilo ó 3-furilo, pirazinilo, 2-pirimidinilo, 3-pirrolilo, 3-piridazinilo, 3-

30 isotiazolilo y 3-isoxazolilo. Particularmente preferible, un grupo heterocíclico que contiene un nitrógeno de 6 miembros

(por ejemplo, piridilo) se utiliza. Como un sustituyente del grupo heterocíclico opcionalmente que tiene un sustituyente, representado por R^1 , por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro y flúor), un grupo alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo y etilo), un grupo alcoxi de C_{1-6} (por ejemplo, metoxi y etoxi), un grupo aralquiloxicarbonilo (por ejemplo, aralquiloxi de C_{7-12} -carbonilo tal como benciloxicarbonilo) y similar se utilizan.

Como R^1 , por ejemplo, (i) un grupo alquilo inferior opcionalmente que tiene un sustituyente, (ii) un grupo cicloalquilo inferior opcionalmente que tiene un sustituyente, (iii) un grupo alqueno inferior opcionalmente que tiene un sustituyente, (iv) un grupo arilo opcionalmente que tiene un sustituyente, (v) un grupo mono- o di-alquilamino inferior opcionalmente que tiene un sustituyente, (vi) un grupo arilamino opcionalmente que tiene un sustituyente o (vii) un grupo heterocíclico que contiene un nitrógeno de 5 a 6 miembros opcionalmente que tiene un sustituyente es preferible. Como el "grupo alquilo inferior", por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo y hexilo es preferible. Como el "grupo cicloalquilo inferior", por ejemplo, un grupo cicloalquilo de C_{3-6} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, es preferible. Como el "grupo alqueno inferior", por ejemplo, un grupo alqueno de C_{2-6} tal como vinilo, 1-propeno y buteno es preferible. Como el "grupo arilo", por ejemplo, un grupo arilo de C_{6-10} tal como fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo es preferible. Como el "grupo alquilamino inferior", por ejemplo un grupo mono- o di-alquilamino de C_{1-6} tal como metilamino, etilamina, propilamino, isopropilamino, butilamino, ter-butilamino,

dimetilamino, dietilamino y metiletilamino es preferible. Como el "grupo arilamino", por ejemplo un grupo arilamino de C_{1-10} tal como fenilamina es preferible. Como el "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros", por ejemplo, un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros tal como 2-, 3- ó 4-piridilo, es preferible. Como un sustituyente que puede ser poseído por estos grupos, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes que pueden ser poseídos por el "grupo hidrocarburo" como se describió anteriormente se utilizan.

Los ejemplos preferibles adicionales de R^1 incluyen i) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 4 de cada uno del grupo de halógeno o un grupo alcoxi de C_{1-6} , ii) un grupo cicloalquilo de C_{3-6} , iii) un grupo alquenilo de C_{2-6} , iv) un grupo arilo de C_{6-10} opcionalmente sustituido con de 1 a 4 de cada uno de alcoxi de C_{1-6} , nitro, halógeno, alquil- C_{1-6} -carbonilamino o átomo de halógeno, v) un grupo mono- o di-alquilamino de C_{1-6} , vi) un grupo arilamino de C_{6-10} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos alcoxi de C_{1-6} , y vii) un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido con de 1 a 2 grupos aralquiloxicarbonilo de C_{7-11} . Particularmente, un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, propilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluoropentilo, hexilo, y 6,6,6-trifluorohexilo), un grupo cicloalquilo de C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclo butilo, ciclopentilo y ciclohexilo), o grupo mono-alquilamino de C_{1-6} (por ejemplo,

metilamino, etilamina, propilamino, isopropilamino, butilamino y ter-butilamino) generalmente se utiliza, y entre ellos, un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente halogenado o un grupo mono-alquilamino de C_{1-6} , particularmente un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente halogenado, *inter alia*, un grupo alquilo de C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo y propilo) es preferible.

En la fórmula anterior, R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente que tiene un sustituyente. Como R^2 , un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de (C_{1-6}) inferior opcionalmente que tiene un sustituyente preferiblemente se utiliza, más preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_{1-6}) inferior, particularmente como un átomo de hidrógeno generalmente se utiliza. En la fórmula anterior, R^3 representa un átomo de hidrógeno, un hidrocarburo opcionalmente que tiene un sustituyente o un grupo heterocíclico opcionalmente que tiene un sustituyente. Como un "grupo hidrocarburo" preferible del "grupo hidrocarburo opcionalmente que tiene un sustituyente" representado por R^3 , por ejemplo, un grupo alquilo (por ejemplo, grupo alquilo de C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo e isopropilo), un grupo alquenilo (por ejemplo, grupo alquenilo de C_{2-6} tal como vinilo), un grupo alquinilo (por ejemplo, grupo alquinilo de C_{2-6} tal como etinilo), y un grupo cicloalquilo (por ejemplo, grupo cicloalquilo de C_{3-6} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo) y un grupo arilo (por ejemplo, grupo arilo de C_{6-14} tal como fenilo), particularmente, un grupo alquilo (por ejemplo, grupo alquilo de C_{1-6} tal como metilo) y un grupo arilo (por ejemplo, grupo arilo de C_{6-14} tal como fenilo) generalmente se utilizan. El "grupo alquilo", el "grupo alquenilo", el "grupo

alquinilo", el "grupo cicloalquilo", y el "grupo arilo", puede tener, por ejemplo, de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser poseídos por el "grupo hidrocarburo" como se describió anteriormente
5 (preferiblemente un átomo de halógeno tal como flúor).

Como un "grupo heterocíclico" preferible del "grupo heterocíclico opcionalmente que tiene un sustituyente" representado por R^3 , por ejemplo, un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados
10 de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además de los átomos de carbono se utiliza. Los ejemplos específicos incluyen 1, 2, ó 3-pirrolidinilo, 2- ó 4-imidazolinilo, 2-, 3- ó 4-pirazolidinilo, piperidino, 2-, 3- ó 4-piperidilo, 1- ó 2-piperazinilo, morfolinilo, 2- ó 3-
15 tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2- ó 3-furilo, pirazinilo, 2-pirimidinilo, 3-pirrolilo, 3-piridazinilo, 3-isotiazolilo y 3-isoxazolilo. Particularmente preferible, un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 6 miembros (por ejemplo, piridilo) se utiliza. Como un sustituyente del
20 "grupo heterocíclico opcionalmente que tiene un sustituyente", representado por R^3 , por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro y flúor), un grupo alquilo de C_1 , ó (por ejemplo, metilo y etilo), un grupo alcoxi de C_{1-6} (por ejemplo, metoxi y etoxi), un grupo aralquiloxicarbonilo (por
25 ejemplo, aralquiloxi de C_{7-12} -carbonilo tal como benciloxicarbonilo), un grupo amino, un grupo monoalquilamino de C_{1-6} (por ejemplo, metilamino y etilamina), un grupo di-alquilamino de C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino y dietilamino) se utilizan. R^3 es preferible, por ejemplo, (i)
30 un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo inferior opcionalmente que tiene un sustituyente, (iii) un grupo arilo

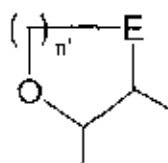
opcionalmente que tiene un sustituyente, (iv) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente que tiene un sustituyente, y, por ejemplo, (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo inferior, (iii) un grupo arilo de C_{6-10} opcionalmente que tiene un sustituyente, (iv) un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente que tiene un sustituyente son más preferibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo amino, un grupo mono-alquilamino de C_{1-6} y un grupo di-alquilamino de C_{1-6} . Más preferiblemente, R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, o un grupo 2-, 3- ó 4-piridilo. Particularmente preferible, es un átomo de hidrógeno.

En la fórmula anterior, X representa CHR^4 , NR^4 , O ó S (en donde R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente que tiene un sustituyente). X^a representa CHR^{4a} , NR^{4a} , O ó S (en donde R^{4a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente que tiene un sustituyente). Como R^4 o R^{4a} , un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de (C_{1-6}) inferior opcionalmente que tiene un sustituyente es preferible, y un átomo de hidrógeno es generalmente utilizado. X es preferiblemente CHR^4 (en donde R^4 es igual al definido anteriormente), O ó S. Alternativamente, X es preferiblemente CHR^4 o NR^4 (en donde R^4 es igual al definido anteriormente). X^a es preferiblemente CHR^{4a} ó NR^{4a} (en donde R^{4a} es igual al definido anteriormente). En la fórmula anterior, Y representa C, CH o N. Preferiblemente es C o CH. Y^a representa C, CH o N. Preferiblemente, es C o CH.

En la fórmula anterior, el anillo A o el anillo A' representa un heterociclo que contiene un átomo de oxígeno de 5 a 7 miembros opcionalmente que tiene un sustituyente. Los

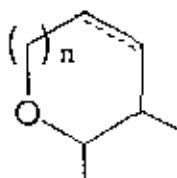
ejemplos del "heterociclo que contiene un átomo de oxígeno de 5 a 7 miembros" incluye un heterociclo de 5 a 7 miembros (preferiblemente de 5 a 6 miembros) que contiene opcionalmente de 1 a 3 (preferiblemente de 1 ó 2) de uno o dos átomos diferentes seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además de los átomos de hidrocarburo y átomos de oxígeno. El anillo es preferiblemente un anillo representado por la fórmula:

10



en donde E representa (i) CH_2CH_2 , (ii) $\text{CH}=\text{CH}$, (iii) CH_2O , (iv) OCH_2 , (v) $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{q}'$ (en donde q' es un número entero de 9 a 2), (vi) $\text{S}(\text{O})\text{q}'\text{CH}_2$ (en donde q' es igual como se definió anteriormente), (vii) CH_2NH , (viii) NHCH_2 , (ix) $\text{N}=\text{N}$, (x) $\text{CH}=\text{N}$, (xi) $\text{N}=\text{CH}$ o (xii) CONH , y n' representa un número entero de 0 a 2. E es preferiblemente (i) CH_2CH_2 , (ii) $\text{CH}=\text{CH}$, (iii) CH_2O , (iv) OCH_2 , (v) CH_2NH , (vi) NHCH_2 , (vii) $\text{N}=\text{N}$, (viii) $\text{CH}=\text{N}$ o (ix) $\text{N}=\text{CH}$, y especialmente (i) CH_2CH_2 o (ii) $\text{CH}=\text{CH}$. Específicamente, un heterociclo de 5 miembros que contiene un átomo de oxígeno tal como 2,3-dihidrofurano, furano, 1,3-dioxol, oxazolina, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol y oxazol, y un heterociclo de 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno tal como 2H-3,4-dihidropirano, 2H-pirano, 2,3-dehidro-1,4-dioxano y 2,3-dehidromorfolina son preferibles. Más preferible el anillo es un anillo representado por la fórmula:

30



en donde n es igual a la definida anteriormente. Específicamente, por ejemplo, 2,3-dihidrofurano, furano, 2H-3,4-dihidropirano, y 2H-pirano se utilizan generalmente.

Como un sustituyente del anillo A y del anillo A' por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), un grupo alquilo inferior opcionalmente que tiene un sustituyente, un grupo cicloalquilo opcionalmente que tiene un sustituyente, un grupo alquinilo inferior opcionalmente que tiene un sustituyente, un grupo alquenilo inferior opcionalmente que tiene un sustituyente, un grupo arilo opcionalmente que tiene un sustituyente, un grupo alcoxi inferior (por ejemplo, alcoxi de C₁₋₆ tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y ter-butoxi), un grupo ariloxi (por ejemplo, un grupo ariloxi de C₆₋₁₀ tal como fenoxi), un grupo alcanilo inferior (por ejemplo, formilo; un grupo alquil de C₁₋₆-carbonilo tal como acetilo, propionilo, butirilo e isobutirilo), un grupo arilcarbonilo (por ejemplo, grupo aril de C₆₋₁₀-carbonilo tal como grupo benzoilo y grupo naftoilo), un grupo alcanilo inferior (por ejemplo, formiloxi; un grupo alquil de C₁₋₆-carboniloxi tal como acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi y isobutiriloxi), un grupo arilcarboniloxi (por ejemplo, grupo aril de C₆₋₁₀-carbonilo tal como benzoiloxi y naftiloxi), un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo inferior (por ejemplo, grupo alcoxi de C₁₋₆-carbonilo tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo y ter-butoxicarbonilo), un aralquiloalcoxycarbonilo (por ejemplo, grupo aralquiloaloxi de C₇₋₁₁-carbonilo tal como benciloxicarbonilo), un grupo carbamoilo, un grupo mono-, di- o tri-halógeno alquilo inferior (por ejemplo, un grupo mono-,

di-, o tri-halógeno de alquilo de C_{1-4} tal como clorometilo, diclorometilo, trifluorometilo, y 2,2,2-trifluoroetilo), un grupo oxo, un grupo amidino, un grupo imino, un grupo amino, un grupo mono-alquilamino inferior (por ejemplo, un grupo

5 mono-alquilamino de C_{1-4} tal como metilamino, etilamina, propilamino, isopropilamino y butilamino), un grupo di-alquilamino inferior (por ejemplo, un grupo di-alquilamino de C_{1-4} tal como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, y metiletilamino), un grupo

10 amino cíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno además de los átomos de carbono y un átomo de nitrógeno (por ejemplo grupo amino cíclico de 3 a 6 miembros tal como aziridinilo, azetidínilo,

15 pirrolidinilo, pirrolínilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, imidazolidínilo, piperídilo, morfolínilo, dihidropiridilo, piridilo, N-metilpiperazinilo y N-etilpiperazinilo), un grupo alquilenodioxo (por ejemplo, un grupo alquilenodioxo de C_{1-3} tal como metilenodioxo y

20 etilenodioxo), un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo mercapto, un grupo sulfo, un grupo sulfino, un grupo fosfono, un grupo sulfamoilo, un grupo mono-alquilsulfamoilo (por ejemplo, grupo mono-alquilsulfamoilo de C_{1-6} tal como N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N-

25 propilsulfamoilo, N-isopropilsulfamoilo y N-butilsulfamoilo), un grupo dialquilsulfamoilo (por ejemplo, un grupo di-alquilsulfamoilo de C_{1-6} tal como N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N,N-dipropilsulfamoilo y N,N-dibutilsulfamoilo), un grupo alquiltio (por ejemplo, grupo

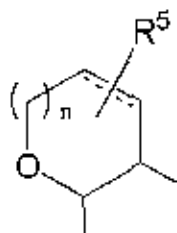
30 alquiltio de C_{1-6} tal como metilitio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio y ter-butiltio), un

grupo ariltio (por ejemplo, grupo ariltio de C_{6-10} tal como feniltio y naftiltio), un grupo alquilsulfinilo inferior (por ejemplo, grupo alquilsulfinilo de C_{1-6} , tal como metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo y butilsulfinilo), un grupo arilsulfinilo (por ejemplo, grupo arilsulfinilo de C_{6-10} tal como fenilsulfinilo y naftilsulfinilo), un grupo alquilsulfonilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6} tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo y butilsulfonilo), y un grupo arilsulfonilo (por ejemplo, un grupo arilsulfonilo de C_{6-10} tal como fenilsulfonilo y naftilsulfonilo) se utilizan. El "grupo alquilo inferior", el "grupo alquenilo inferior", el "grupo alquinilo inferior", El "grupo cicloalquilo inferior", y el "grupo arilo", pueden tener de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser poseídos por el "grupo hidrocarburo" como se describió anteriormente.

Los sustituyentes preferibles del anillo A y el anillo A' incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente que tiene un sustituyente, un grupo alcoxi de C_{1-6} opcionalmente que tiene un sustituyente, un grupo hidroxilo, un grupo nitró, un grupo ciano, un grupo amino opcionalmente que tiene un sustituyente, y un grupo oxo. El "sustituyente" del "grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente que tiene un sustituyente", el "grupo alcoxi de C_{1-6} opcionalmente que tiene un sustituyente", y el "grupo amino opcionalmente un sustituyente", representa, por ejemplo, los sustituyentes que puede ser poseídos por el "grupo hidrocarburo" como se describió anteriormente. El anillo A y el anillo A' pueden tener de 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2 de los sustituyentes antes descritos en posiciones reemplazables dependiendo del

tamaño del anillo y, cuando el número de sustituyentes es 2 o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos del anillo A y el anillo A' incluyen, por ejemplo,

5

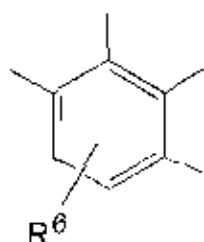


en donde n es igual a como se definió anteriormente y R^5 representa un átomo de hidrógeno o 1 ó 2 sustituyentes descritos como "sustituyentes preferibles del anillo A y el anillo A'". Entre estos, el anillo en donde R^5 es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente que tiene un sustituyente, particularmente R^5 es un átomo de hidrógeno (un anillo A sin sustituir y un anillo A' sin sustituir) generalmente se utilizan.

En la fórmula anterior, el anillo B representa un anillo benceno opcionalmente que tiene un sustituyente. El sustituyente del anillo B incluye, por ejemplo, "sustituyente", del "anillo benceno opcionalmente que tiene un sustituyente" como se describió anteriormente. Entre éstos, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de (C_{1-6}) inferior opcionalmente que tiene un sustituyente es preferible y, particularmente, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de (C_{1-6}) inferior (preferiblemente metilo) generalmente se utiliza. El "sustituyente" del "grupo alquilo de (C_{1-6}) inferior opcionalmente que tiene un sustituyente" representa, por ejemplo, los sustituyentes que pueden ser poseídos por el "grupo hidrocarburo" como se describió anteriormente. El anillo B puede tener 1 ó 2, preferiblemente 1 de los sustituyentes en posiciones reemplazables y, cuando

el número de sustituyentes es 2, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes. Preferiblemente, el anillo B es, por ejemplo,

5

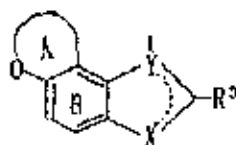


en donde R^6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de (C_{1-6}) inferior
10 opcionalmente que tiene un sustituyente o un grupo alcoxi de (C_{1-6}) inferior opcionalmente que tiene un sustituyente. R^6 es preferiblemente, por ejemplo, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de (C_{1-6}) inferior (preferiblemente metilo). Más preferible, es un átomo de
15 hidrógeno.

En la fórmula anterior, m representa un número entero de 1 a 4. Preferiblemente, m es un número entero de 1 a 3. Más preferiblemente, m es 2 ó 3, particularmente, m es preferiblemente 2. En la fórmula anterior, n representa un
20 número entero de 0 a 2. Preferiblemente, n es un número entero de 0 a 1. Particularmente, n es preferiblemente 0.

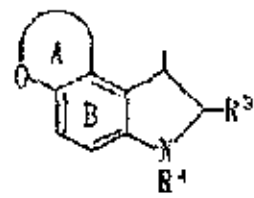
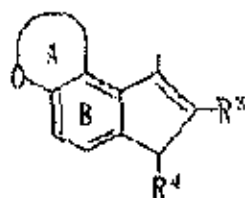
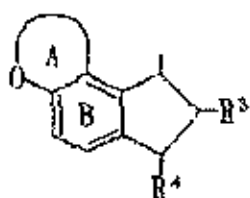
Ejemplos de

25



incluyen

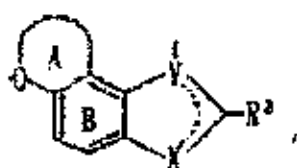
30



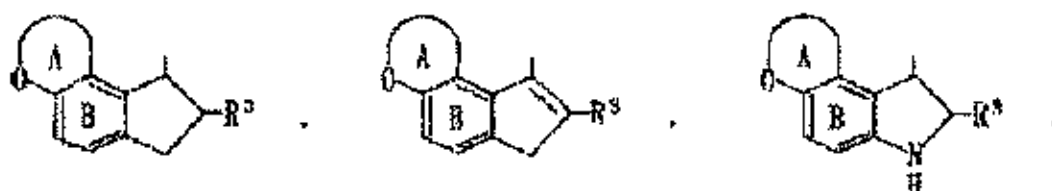
en donde $R^{4'}$ representa un grupo hidrocarburo
5 opcionalmente que tiene un sustituyente, y otros símbolos
respectivos son iguales a los definidos anteriormente.
Preferiblemente, $R^{4'}$ es alquilo de (C_{1-3}) inferior
opcionalmente que tiene un sustituyente.

Como ejemplos preferibles de

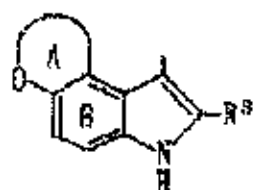
10



15

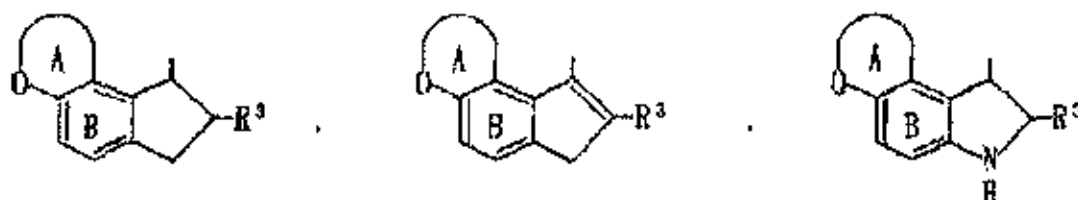


20



en donde los símbolos respectivos son iguales a los
definidos anteriormente se ejemplifican. Entre éstos,

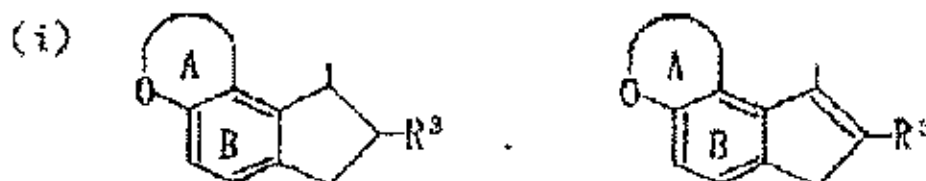
25

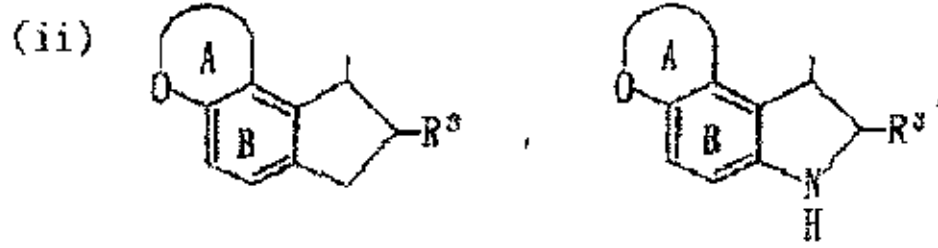


en donde los símbolos respectivos son iguales a los
definidos anteriormente son preferidos.

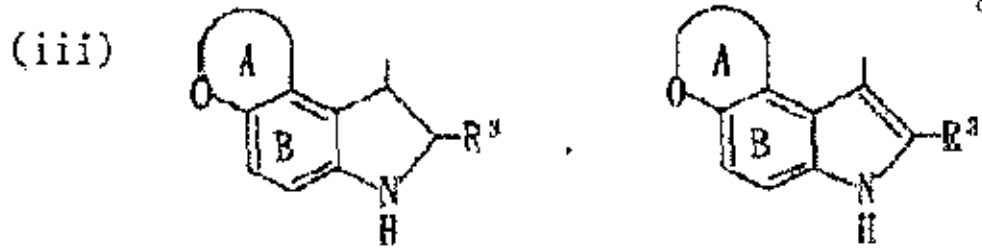
Además,

30





5



10

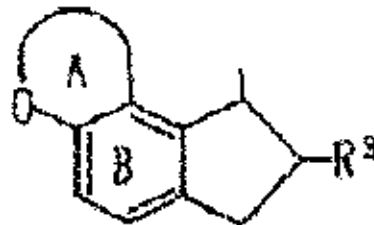
en donde los símbolos respectivos son iguales a los definidos anteriormente son preferiblemente utilizados. Entre éstos,

15



en donde los símbolos respectivos son iguales a los definidos anteriormente son preferidos. Particularmente,

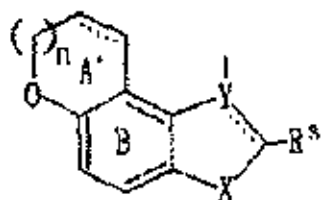
20



25

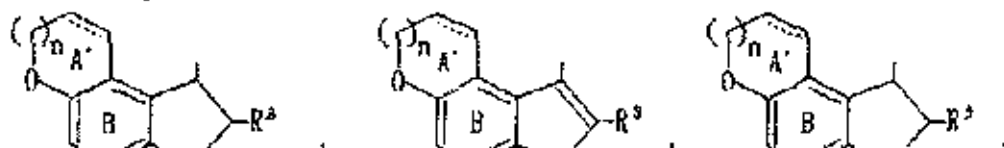
en donde los símbolos respectivos son iguales a los definidos anteriormente son preferidos.

Ejemplos de



30

incluyen

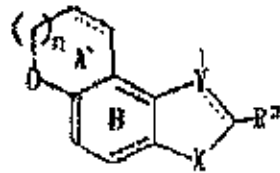


5

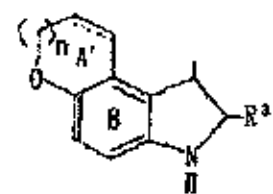
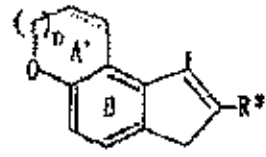
en donde los símbolos respectivos son iguales a los definidos anteriormente.

10

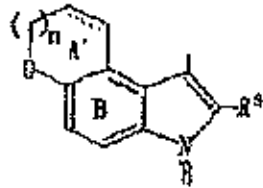
Como ejemplos preferidos de



15

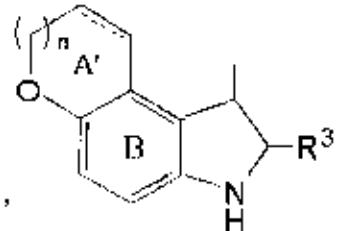
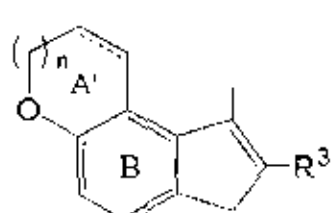
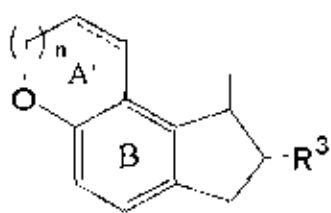


20



en donde los símbolos respectivos son iguales a los definidos anteriormente se ejemplifican. Entre éstos,

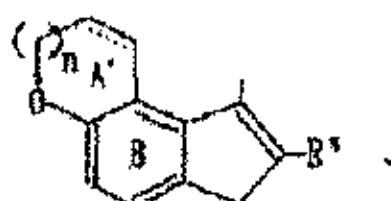
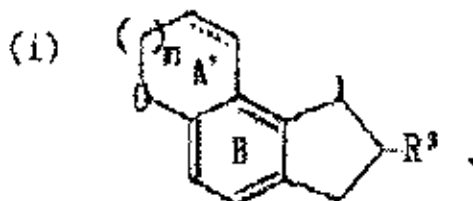
25



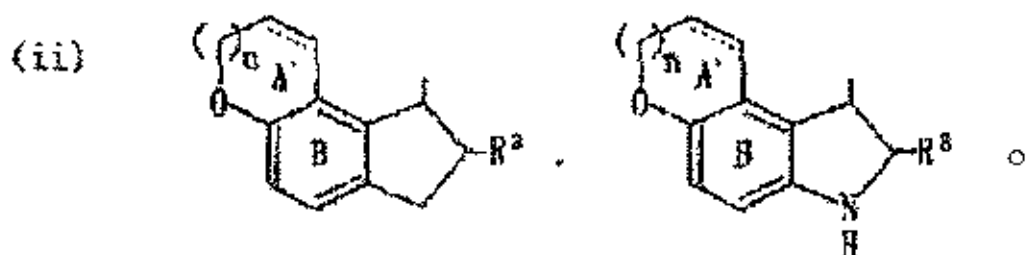
en donde los símbolos respectivos son iguales a los definidos anteriormente y son preferidos.

Además,

30



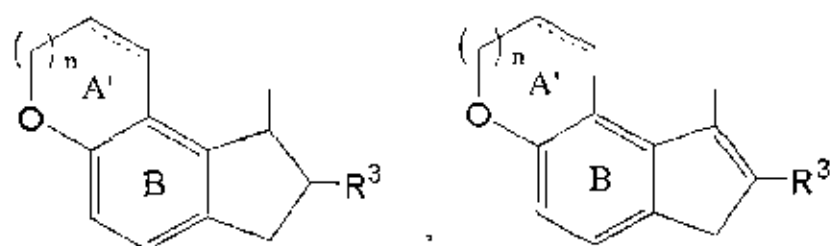
111



10

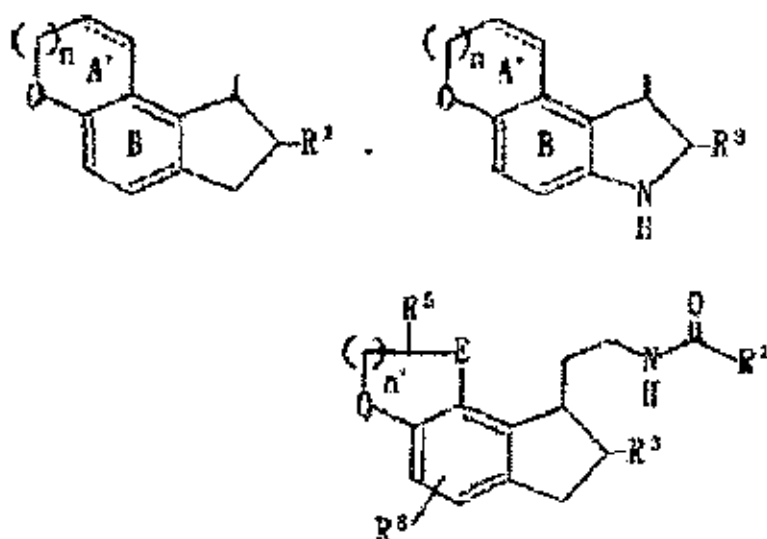
en donde los símbolos respectivos son iguales a los definidos anteriormente se utilizan preferiblemente. Entre éstos,

15

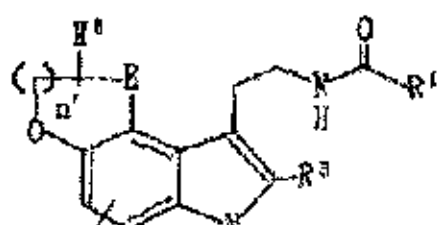


en donde los símbolos respectivos iguales a los definidos anteriormente son preferidos. Además,

25

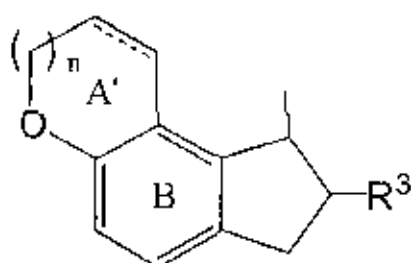


30



5 en donde los símbolos respectivos son iguales a los
definidos anteriormente y también son preferidos.
Particularmente,

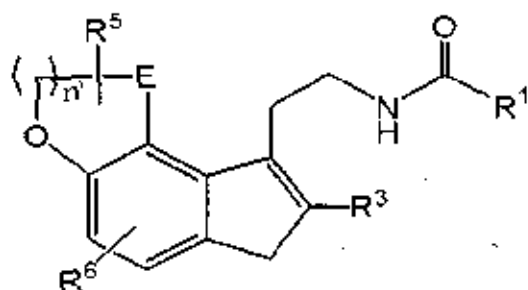
10



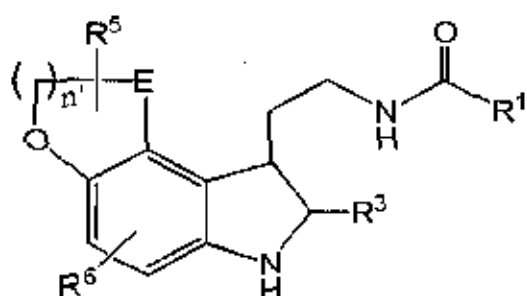
15 en donde los símbolos respectivos son iguales a los
definidos anteriormente y son preferidos.

Como el compuesto (I) de la presente invención, por
ejemplo, los compuestos que tienen las siguientes fórmulas
estructurales:

20

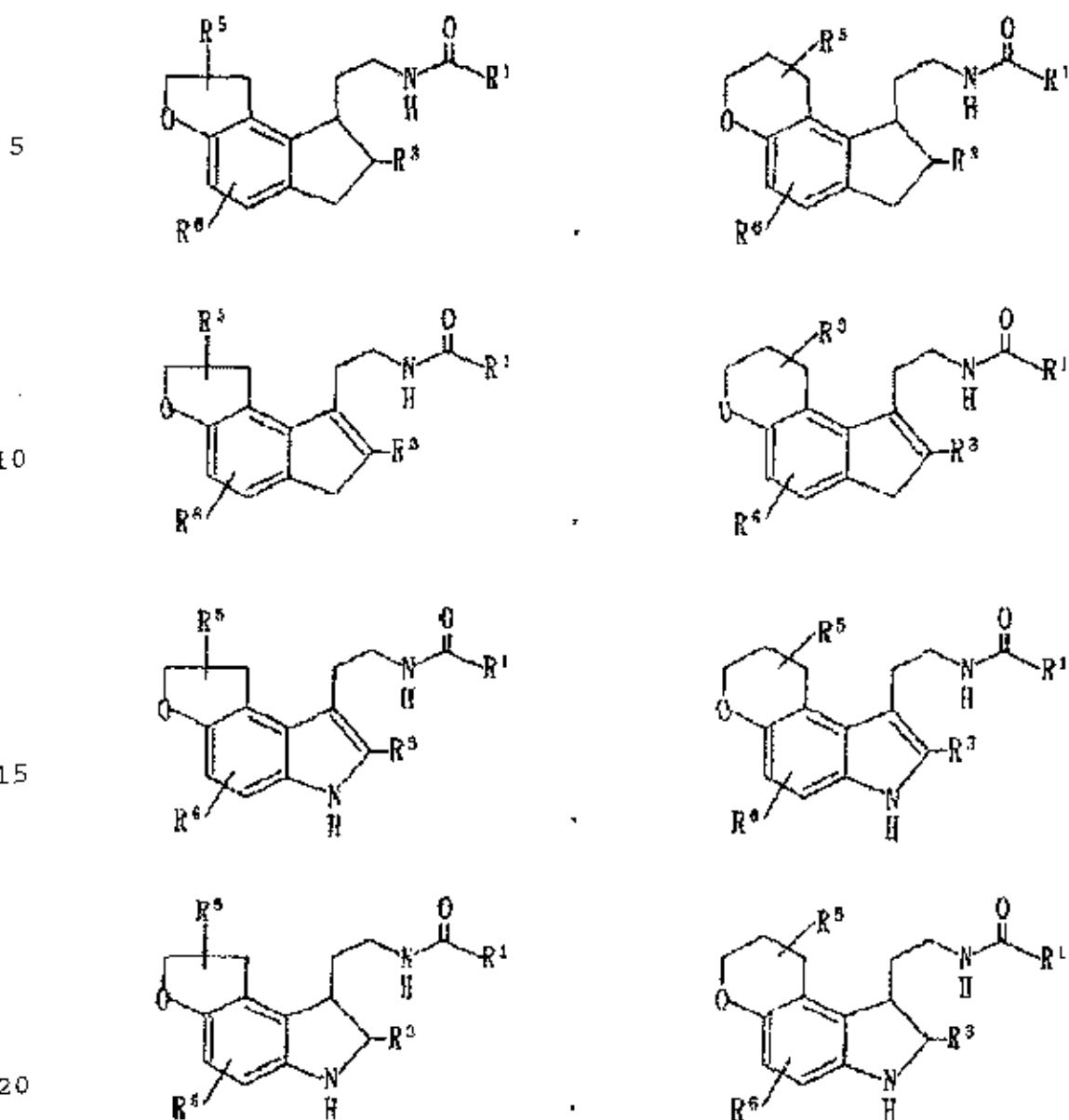


25



30 en donde los símbolos respectivos son iguales a los
definidos anteriormente y son particularmente usados en
general.

Los ejemplos preferidos del compuesto (I) incluyen los compuestos representados por las fórmulas:



en donde los símbolos respectivos son iguales a los definidos anteriormente.

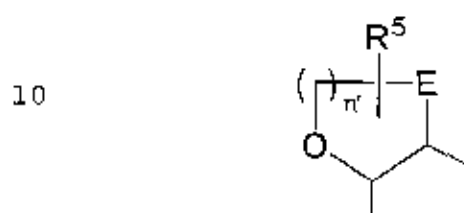
Además, los ejemplos preferidos del compuesto (I) incluye un compuesto en donde R^1 representa (i) un grupo alquilo inferior opcionalmente que tiene un sustituyente, (ii) un grupo cicloalquilo inferior opcionalmente que tiene un sustituyente, (iii) un grupo alquenilo inferior opcionalmente que tiene un sustituyente, (iv) un grupo arilo opcionalmente que tiene un sustituyente, (v) un grupo mono- o di-alquilamino inferior opcionalmente que tiene un

sustituyente, (vi) un grupo arilamino opcionalmente que tiene un sustituyente o (vii) un grupo heterocíclico que contiene un nitrógeno de 5 a 6 miembros opcionalmente que tiene un sustituyente, R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de (C_{1-6}) inferior opcionalmente que tiene un sustituyente, R^3 representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo inferior opcionalmente que tiene un sustituyente o (iii) un grupo arilo opcionalmente que tiene un sustituyente, X representa CHR^4 o NR^4 (R^4 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo (C_{1-6}) inferior opcionalmente sustituido con un grupo oxo), Y representa C, CH o N (siempre que, cuando X represente CH^2 , Y es C o CH), $\cdots$ representa un enlace individual o un enlace doble, un anillo A representa un átomo de oxígeno de 5 a 7 miembros que contiene un heterociclo opcionalmente que tiene un sustituyente, un anillo B representa un anillo benceno opcionalmente que tiene un sustituyente, y m es 1 ó 2.

Más preferiblemente, el compuesto es un compuesto en donde R^1 representa (i) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 4 de cada uno de halógeno o un grupo alcoxi de C_{1-6} , (ii) un grupo cicloalquilo de C_{3-6} , (iii) un grupo alquenilo de C_{2-4} , (iv) un grupo arilo de C_{6-10} opcionalmente sustituido con de 1 a 4 de cada uno de alcoxi de C_{1-6} , nitro, halógeno alquil de C_{1-6} -carbonilamino o un átomo de halógeno, (v) un grupo mono- o di-alquilamino de C_{1-6} , (vi) un grupo arilamino de C_{6-10} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos alcoxi de C_{1-6} o (vii) un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos aralquilo de C_{7-12} -carbonilo, R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_{1-6}) inferior, R^3 representa (i) un átomo de

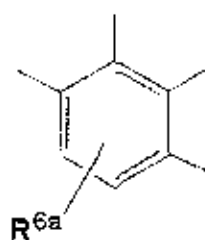
hidrógeno, (ii) un grupo alquilo (C_{1-6}) inferior, o (iii) un grupo arilo de C_{6-14} , X representa CHR^4 o NR^4 (en donde R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_{1-6}) inferior opcionalmente sustituido con un grupo oxo), Y
 5 representa C, CH o N (siempre que, cuando X representa CH_2 , Y es C o CH), ... representa un enlace individual o un enlace doble,

un anillo A representa:



en donde los símbolos respectivos son iguales a los definidos anteriormente, un anillo B representa:

15

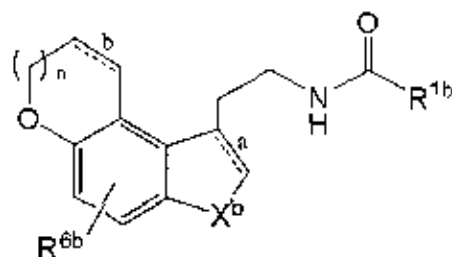


20 R^{6a} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de (C_{1-6}), y

m es 1 ó 2.

Entre éstos, un compuesto representado por la fórmula:

25



en donde R^{1b} representa un grupo alquilo de C_{1-6} , R^{6b}
 30 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, n es 0 ó 1.

b

representa un enlace individual o un enlace doble,
y cuando X^b es CH_2 ,

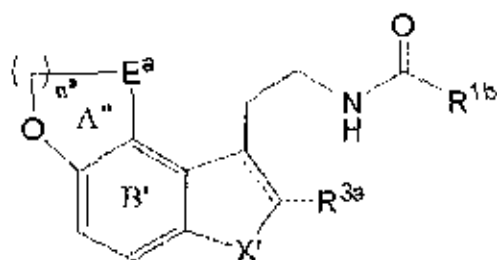
 a

5 representa un enlace individual o enlace doble, y
cuando X^b es NH ,

 a

representa un enlace individual o una sal del mismo
es preferida.

10 Además, un compuesto representado por la fórmula:



15 en donde R^{1b} representa un grupo alquilo de C_{1-6} ,

X' representa CH_2 , NH o $NCHO$,

R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo
fenilo,

20 ... representa un enlace individual o un enlace
doble,

E^a representa CH_2CH_2 , $CH=CH$, CH_2O , $CH=N$, $CONH$ o
 CH_2NH ;

n^a representa 0 ó 1,

un anillo A'' representa un heterociclo de 5 ó 6
25 miembros que contiene de oxígeno opcionalmente que tiene 1 ó
2 grupos alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituidos con un
grupo hidroxilo, y un anillo B' representa un anillo benceno
opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o una sal
del mismo también es preferida. Entre éstos, un compuesto en
30 donde cuando X' es CH_2 o $NCHO$, ... es un enlace individual o
un enlace doble, y cuando X' es NHO , ... es un enlace

individual, o una sal del mismo también es preferida.

El compuesto (I) es particularmente preferible (S)-
N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-

il)etil]propionamida (nombre general: Ramelteon) (a
5 continuación referido como el compuesto A en algunos casos).

El compuesto (I) es el compuesto conocido útil como
un agente para la prevención o tratamiento de trastornos del
sueño, descrito en JP-A-10-287665, y que puede ser producido
de acuerdo con los métodos conocidos tales como el método
10 descrito en la publicación o similar.

La tableta de la presente invención contiene de
aproximadamente 3% en peso (p/p) o más de dicho ingrediente
activo difícilmente soluble basado en la tableta completa.
Cuando un contenido del ingrediente activo difícilmente
15 soluble es menor que su cantidad, originalmente, una
variación en el comportamiento de la disolución del
ingrediente activo es extremadamente pequeña en la tableta.

La tableta de la presente invención contiene dicho
ingrediente activo difícilmente soluble en una cantidad de
20 preferiblemente alrededor de 5% en peso (p/p) o más, más
preferiblemente alrededor de 7% en peso (p/p) o más,
particularmente preferible de aproximadamente 10% en peso
(p/p) o más. Además, un contenido del ingrediente activo
difícilmente soluble en la tableta de la presente invención
25 usualmente no es mayor de aproximadamente 50% en peso (p/p).

La tableta de la presente invención contiene
estearato de magnesio. El estearato de magnesio es un
lubricante de uso general, y está disponible como un producto
comercial. Dicho producto comercialmente disponible de
30 estearato de magnesio usualmente contiene componentes
diferentes del estearato de magnesio. En la presente

invención, desde un punto de vista de la variación regulada en la disolución de un ingrediente activo y la mejora en el grado de disolución, el estearato de magnesio en donde la proporción de ácido esteárico en los valores de la fracción del ácido graso (relación de contenido de ácido esteárico) de aproximadamente 90% o más se utilizan adecuadamente. La relación del contenido de ácido esteárico se calcula de acuerdo con el método descrito en la farmacopea Japonesa 14a. edición. La tableta de la presente invención preferiblemente contiene estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0.7% en peso (p/p) o más con base en la tableta completa. El límite superior del contenido de estearato de magnesio no está particularmente limitado, pero usualmente no es más de aproximadamente 2% en peso (p/p) con base en la tableta completa.

La tableta de la presente invención contiene hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mPa•s (la viscosidad preferible es de aproximadamente 2 a aproximadamente 3.4 mPa•s). La hidroxipropilcelulosa es un aglutinante de uso general, y usualmente, cuando se utiliza como un aglutinante para la tableta, la hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad más alta se utiliza. La presente invención está caracterizada porque la hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad relativamente baja se utiliza.

Dicha hidroxipropilcelulosa está disponible, por ejemplo, como un producto comercialmente disponible (por ejemplo, tipo SSL, tipo SL, Nippon Soda Co., Ltd.).

Inter alia, la hidroxipropilcelulosa que tiene un mineral bajo obtenido a través de la repetición de la purificación es preferida, y la hidroxipropilcelulosa que

tiene un residuo en la ignición de no más de aproximadamente 0.2% medido después de la ignición a $600 \pm 50^\circ\text{C}$ es preferido. Además, la hidroxipropilcelulosa que es soluble en agua y un solvente orgánico polar tal como alcohol a temperatura normal y tiene una solubilidad mayor en agua es preferida.

En la presente especificación, un valor numérico de una viscosidad es un valor numérico de una viscosidad medido utilizando un viscosímetro de tipo B de solución acuosa al 2% a 20°C .

La tableta de la presente invención preferiblemente contiene de alrededor de 3% en peso (p/p) de cada uno de una hidroxipropilcelulosa con base en una tableta completa.

La tableta de la presente invención puede opcionalmente contener otros ingredientes activos, y otros componentes tales como otros aditivos.

La tableta de la presente invención se puede producir a través del mezclado de un ingrediente activo difícilmente soluble, estearato de magnesio e hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mPa·s así como otros componentes opcionalmente incorporados a una relación predeterminada, y comprimiendo la mezcla en tabletas de acuerdo con un método normal que se utiliza para la preparación.

Más específicamente, la tableta se puede producir, por ejemplo, a través del siguiente método.

Después de que el ingrediente activo difícilmente soluble y los componentes opcionalmente incorporados (excipiente, etc.) se mezclan homogéneamente en un secador de granulación de cama de fluido, la mezcla se rocía con una solución acuosa en donde la hidroxipropilcelulosa tiene una

viscosidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mPa•s se disuelve para granularse en el secador, y después, secarse en el mismo secador.

Los gránulos resultantes se muelen para obtener un polvo ajustado al tamaño de partícula.

El estearato de magnesio y los componentes opcionalmente incorporados (agentes de desintegración, etc.) se agregan al polvo ajustado al tamaño de partícula, y se mezclan para obtener gránulos para hacer tabletas.

Los gránulos se comprimen en una tableta en una prensa de tabletas para obtener una tableta no cubierta.

La tableta no cubierta resultante se rocía con una solución de revestimiento de película en un dispositivo de revestimiento de película para obtener una tableta recubierta con película.

De acuerdo con la presente invención, ya que un grado de disolución de un ingrediente activo difícilmente soluble se mejora, y el grado de disolución se converge a un valor definido aproximado, la tableta de la presente invención tiene una variación de disolución regulada de un ingrediente activo difícilmente soluble. En la presente especificación, la variación de disolución regulada significa que un factor de similitud (función f_2) que es un índice para evaluar la igualdad del comportamiento de la disolución entre las preparaciones con la misma formulación en dos diferentes lotes arbitrariamente seleccionados es de 50 a 100. El factor de similitud (función f_2) es preferiblemente de 70 a 100.

La misma formulación significa que los nombres y las cantidad de los componentes que se van a incorporar son sustancialmente iguales, y los lotes de componentes que se van a incorporar pueden ser iguales o diferentes.

El factor de similitud se expresa a través de la siguiente ecuación.

5

Ecuación:

$$f2=50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (A_t - B_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

en donde A_t y B_t son los grados de disolución promedio de una preparación de prueba A y una preparación de prueba B, respectivamente, en cada punto en el tiempo de comparación de disolución, n es el número de puntos en el tiempo en el cual el grado de disolución promedio se compara, y no es menor de 6,

la preparación de prueba A y la preparación de prueba B son preparaciones con la misma formulación en dos lotes diferentes arbitrariamente seleccionados,

los puntos en el tiempo de la comparación de la disolución se establecen como sigue:

(1) cuando el promedio es de 85% o más de un ingrediente activo difícilmente soluble en la preparación de prueba A se eluye en 15 a 30 minutos: 15, 30, 45 minutos,

(2) cuando el promedio es de 85% o más de un ingrediente activo fácilmente soluble en la preparación de prueba A se eluye después de 30 minutos o más, pero en un tiempo de prueba definido:

$T_a/4$, $2T_a/4$, $3T_a/4$, T_a , en donde T_a representa un punto en el tiempo adecuado en el cual el grado de disolución promedio de la preparación de prueba A logra aproximadamente 85%,

(3) cuando el promedio es de 85% o más de un ingrediente activo difícilmente soluble en la preparación de

prueba A no se eluye en un tiempo de prueba definido:

$Ta/4$, $2Ta/4$, $3Ta/4$, Ta , en donde Ta representa un punto en el tiempo adecuado en el cual el grado de disolución promedio logra aproximadamente el 85% del grado de disolución promedio de la preparación de prueba A en un tiempo de prueba

5 definido.

La tableta de la presente invención se puede administrar oralmente de acuerdo con el régimen de administración de tabletas usuales.

10 Específicamente, por ejemplo, de 4 a 16 mg de un ingrediente activo difícilmente soluble se puede administrar oralmente una vez al día después de irse a la cama.

Ejemplos

La presente invención será descrita con mayor

15 detalle a través de los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos, pero la presente invención no está limitada a esto.

En los siguientes Ejemplos, se utiliza como hidroxipropilcelulosa (viscosidad de 2 a 3.4 mPa•s), de 1 a 2 g de hidroxipropilcelulosa que está precisamente pesada y que

20 tiene un residuo en la ignición de no más de 0.2% como se mide después de la ignición a $600 \pm 50^\circ\text{C}$.

En los siguientes Ejemplos y Ejemplos Comparativos, como un aditivo de preparación, los productos que cumplen con la farmacopea Japonesa, 14a. edición o los Estándares de

25 Excipientes Farmacéuticos de 2003 se utilizan, siempre que entre los aditivos de preparación, como estearato de magnesio, los productos que cumplen con la farmacopea Japonesa, 14a. edición se utilicen en la misma forma que los otros aditivos de preparación, y particularmente, el

30 estearato de magnesio que tiene una relación de contenido de ácido esteárico de aproximadamente 90% o más (TAIHEI CHEMICAL

INDUSTRIAL CO., LTD.) se utilizan.

Ejemplo de Referencia 1

Después del Compuesto A, se mezclan homogéneamente lactosa y almidón de maíz en un secador de granulación de cama de fluido de acuerdo con la formulación en la Tabla 1, la mezcla se roció con una solución acuosa en donde la hidroxipropilcelulosa se había disuelto para granularse en el secador, y después, se secó en el mismo secador. Los gránulos resultante se molieron con una malla de perforación de 1.5 mmØ utilizando un molino de energía para obtener un polvo ajustado al tamaño de partícula. El almidón de maíz y el estearato de magnesio se agregaron al polvo ajustado al tamaño de partícula, y se mezclaron en un mezclador de tambor rotativo para obtener gránulos para hacer la tableta. Los gránulos se comprimieron en una tableta pesando 130 mg en una prensa de tabletas utilizando un mazo de 7.0 mmØ para obtener una tableta no cubierta. La tableta no cubierta resultante se roció con una solución de óxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa 2910 en donde se había dispersado el sesquióxido de hierro amarillo, y la copolividona en un dispositivo de revestimiento de película para obtener aproximadamente 270000 tabletas recubiertas con película que contiene de 4 mg u 8 mg del compuesto A por tableta.

Tabla 1

	4 mg	8 mg
Tableta no cubierta		
Compuesto A	4.0	8.0
Lactosa	101.6	97.6
Almidón de maíz	19.4	19.4
Hidroxipropilcelulosa (viscosidad de		

	6 a 10 mPa·s)	4.0	4.0
	<u>Estearato de magnesio</u>	<u>1.0</u>	<u>1.0</u>
	Revestimiento de película		
	Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	3.75	3.74
5	Copolividona	0.75	0.75
	Oxido de titanio	0.5	0.5
	<u>Oxido de hierro amarillo</u>	<u>-</u>	<u>0.01</u>
	<u>Total</u>	<u>135.0</u>	<u>135.0</u>

Ejemplo 1

10 Después del Compuesto A, se mezclan homogéneamente lactosa y almidón de maíz en un secador de granulación de cama de fluido de acuerdo con la formulación en la Tabla 2, la mezcla se roció sobre una solución acuosa en donde la hidroxipropilcelulosa se había disuelto para granularse en el

15 secador, y después, se secó en el mismo secador. Los gránulos resultante se molieron con una malla de punción de 1.5 mmØ utilizando un molino de energía para obtener un polvo ajustado al tamaño de partícula. El almidón de maíz y el estearato de magnesio se agregaron a este polvo ajustado en

20 su tamaño, y se mezclaron en un mezclador de tambor rotativo para obtener gránulos para hacer la tableta. Los gránulos se comprimieron en una tableta pesando 130 mg en una prensa de tabletas utilizando un mazo de 7.0 mmØ para obtener una tableta no cubierta. La tableta simple no cubierta resultante

25 se roció con una solución de óxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa 2910 en donde el óxido de hierro amarillo o el óxido de hierro rojo habían sido dispersado, y copolividona en un dispositivo de revestimiento de película para obtener tabletas recubiertas con película de la

30 Preparación A (Ejemplo Comparativo) y Preparación B (Ejemplo) que contiene 16 mg del Compuesto A por tableta. El

procedimiento se repitió tres veces para obtener cada vez 3 lotes de preparaciones (Prelación A: Lot No. Z515A01, Lot No. Z515A02, Lot No. Z515A03) (Preparación B: Lot No. Z515G01, Lot No. Z515G02, Lot No. Z515G03).

5

Tabla 2

	Preparación A	Preparación B
	(Ejemplo	(Ejemplo
10	Comparativo	
Tableta no cubierta		
Compuesto A	16.0	16.0
Lactosa	89.6	89.6
Almidón de maíz	19.4	19.4
15 Hidroxipropilcelulosa (viscosidad de 6 a 10 mPa*s)	4.0	
Hidroxipropilcelulosa (viscosidad de 2 a 3.4 mPa*s)		4.0
Estearato de magnesio	1.0	1.0
20 Revestimiento de película		
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	3.74	3.74
Copolividona	0.75	0.75
Oxido de titanio	0.5	0.5
Sesquióxido de hierro amarillo	0.01	-
25 Sesquióxido de hierro	-	0.01
Total	135.0	135.0

Ejemplo de Prueba 1

De acuerdo con el método de paleta en la farmacopea Japonesa (50 rpm, 37°C, 900 ml de agua, n=6), el

30 comportamiento de la disolución del Compuesto A) en cada uno de los tres lotes de la Preparación A (Ejemplo Comparativo) y

la Preparación B (Ejemplo) se midió. Los resultados se muestran en la Figura 1 y en la Figura 2. Además, la Tabla 3 y la Tabla 4 muestran los resultados del cálculo de cada factor de similitud.

5 Tabla 3

Factor de similitud de la Preparación A

Comparación de Z515A01 y Z515A02	43
Comparación de Z515S01 y Z515A03	29
Comparación de Z515A02 y Z515A03	45

10

Tabla 4

Factor de similitud de la Preparación B

Comparación de Z515G01 y Z515G02	81
Comparación de Z515G01 y Z515G03	98
15 Comparación de Z515G02 y Z515G03	85

Aplicabilidad Industrial

De acuerdo con la presente invención, se obtiene una tableta que muestra la variación regulada en la
20 disolución de un ingrediente activo difícilmente soluble.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Una tableta que muestra una variación regulada en la elusión de lote a lote que contiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 50% en peso (p/p), con base en la tableta completa de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida, estearato de magnesio e hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mPa•s.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/312419

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/407(2006.01)i, A61K9/28(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P25/20(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)

A61K31/407, A61K9/28, A61K47/12, A61K47/38, A61P25/20

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	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 10-287665 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 27 October, 1998 (27.10.98), Example 11 (Par. No. [0234]); pharmaceutical preparation examples 1 to 3 (Par. Nos. [0267] to [0269]) & WO 1997/032871 A1 & AU 9722318 A & EP 885210 A1 & JP 11-152281 A & CN 1212691 A & US 6034239 A & EP 1550655 A1 & EP 1199304 A1	1
Y	JP 11-322584 A (Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 November, 1999 (24.11.99), Particularly, Par. Nos. [0006] to [0011]; examples 1 to 3 (Par. Nos. [0017] to [0022]) (Family: none)	1

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

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 August, 2006 (07.08.06)Date of mailing of the international search report
15 August, 2006 (15.08.06)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/312419

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 2002-326927 A (Toa Eiyo Ltd.), 15 November, 2002 (15.11.02), Particularly, Par. Nos. [0008], [0011]; examples 1 to 3 (Par. Nos. [0020] to [0028]); Par. No. [0034] (Family: none)	1
P, A	JP 2006-182726 A (Lion Corp.), 13 July, 2006 (13.07.06), Particularly, Claims 1, 4, 7; Par. Nos. [0006], [0014]; examples 2, 3 (Par. Nos. [0025], [0029])	1

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 031/407	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 2005-182415	(32) Fecha 22/06/2005	(33) País JP
		(72) Inventor(es) SHIGEYUKI MARUNAKA MAKOTO FUKUTA	
		(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 22/01/2008		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 28/12/2006
	Fecha de presentación de la solicitud: 21/06/2006		N° publicación: WO 2006/137441 A1
	No. de solicitud PCT/JP2006/312419		
(54) Título: UNA TABLETA QUE CONTIENE UN INGREDIENTE DIFICILMENTE SOLUBLE			

Reivindicación(es):

1.- Una tableta caracterizada porque contiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 50% en peso (p/p) de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida con base en la tableta completa, estearato de magnesio, e hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mPa.s.

133-
133

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 100,341
FECHA : DICIEMBRE 10 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº. 07-135405-000000-0000

LEY 24770 (Ley de Patentes) Ley 2020 (Ley de Creación de Empresas) Ley 578 (Ley Nacional de Patentes)
Ley 133

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49377610	10/12/2007	44,065,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cbo 14656-841-031-1

120

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-135405-00000-0000

Fecha: 2007-12-21 16:47:57 Doc: 2006 NUL CREACION
Tra: 11 PATENTEEYII Lvs: 3
Act: 41 PRESENTACION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Claudia M. Nueva Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

135

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 134

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	07 135405
	Solicitud internacional	PCT/JP2006/312419
	Fecha inicio fase nacional	22/01/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	5456
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

12 FEB. 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

jfernand

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-135405

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 590 DE

FECHA **31 DE MARZO DE 2008** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **27 DE JUNIO DE 2008**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X