

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-098041- -00000-0000

Fecha: 2014-05-07 16:36:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO TABLETA QUE CONTIENE 7-[4-(4-BENZO[B]TIOFEN-4-IL-
PIPERAZIN-1-IL)BUTOXI]-1H-QUINOLIN-2-ONA O UNA DE
SUS SALES

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO TOKYO, JAPÓN

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 DE USAQUÉN

22. BOGOTÁ, D.C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO ivo de radicación  No. 14-098041- -00000-0000 Fecha: 2014-05-07 16:36:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 53
--	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

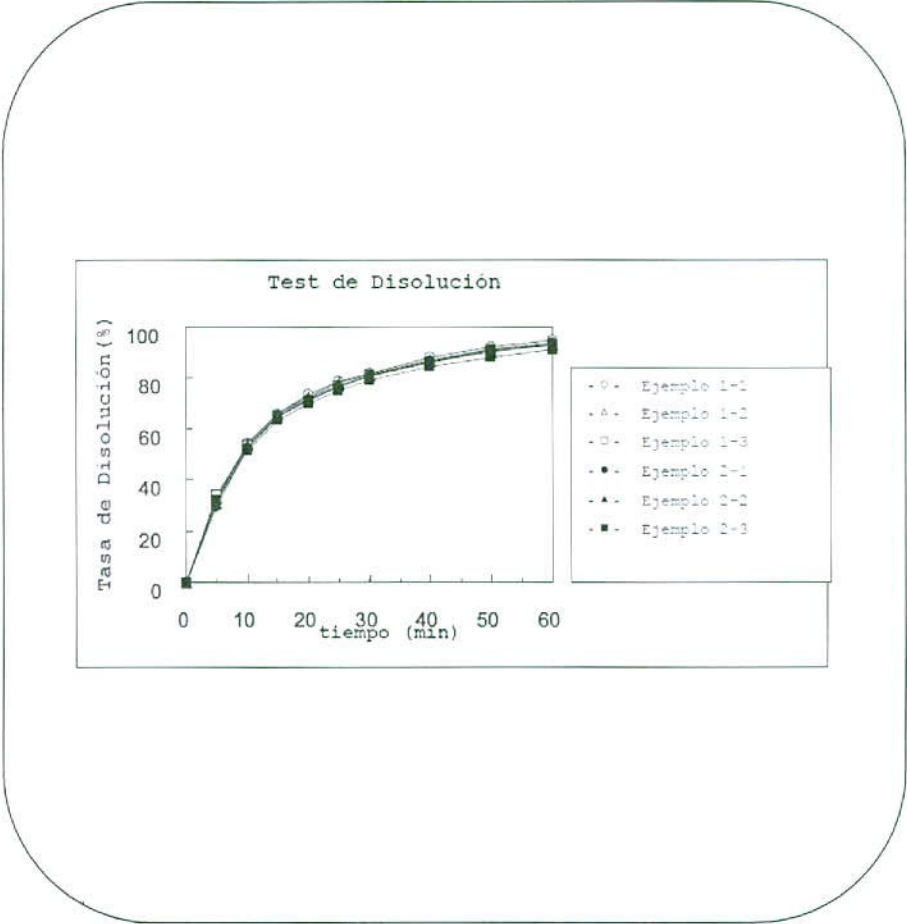
1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
		☒ Capítulo I	☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/JP2012/076415	Fecha 2012/10/12
	Publicación Internacional No.	WO 2013/054872 A1	Fecha 2013/04/18
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
	TABLETA QUE CONTIENE 7-[4-(4-BENZO[B]TIOFEN-4-IL-PIPERAZIN-1-IL)BUTOXI]-1H-QUINOLIN-2-ONA O UNA DE SUS SALES		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
	A61K 009/020, A61K 009/028, A61K 031/496, A61K 047/002, A61K 047/010, A61K 047/012, A61K 047/026, A61K 047/038		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
	OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN	9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japón	No. TELÉFONO 3 47 36 11
	CIUDAD	Tokyo	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
	DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
	PAÍS DE RESIDENCIA	Japón	Japón
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
	1. INOUE	Yoshiharu	Japonés
	DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:		
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
	1. Japón		Osaka-shi
	DIRECCIÓN c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 3-2-27, Otedori, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5400021, Japón.		
	OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)		
	☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.		
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
	APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
	De Páez	Luz Clemencia	C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
	DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35	No. TELÉFONO 3 47 36 11
	CIUDAD	BOGOTA	CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
	PAÍS	COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
	JAPÓN	JP	2011-227057
			(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2011/10/14

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-0045556 N° 14-0042933	Fecha 2014/04/29 Fecha 2014/04/23
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <i>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</i> TP #23555	
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional 23.555	

MMSIMMS\NCA\ID-AF264692\WPC14055

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 30 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 11 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 1 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital. ☒ Forma PCT/IB/306. Notificación correspondiente a la inscripción del cambio de dirección del inventor Nina Yoshiharu INOUE Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$515.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 1 reivindicación adicional a 10 por \$31.000.	

FIGURA CARACTERISTICA



(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
2013 年 4 月 18 日(18.04.2013)



(10) 国際公開番号
WO 2013/054872 A1

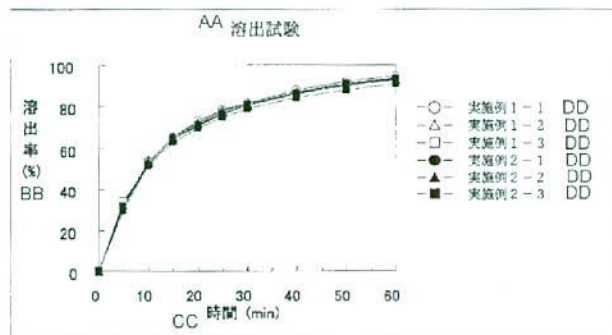
- (51) 国際特許分類:
A61K 31/496 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/12 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/076415
- (22) 国際出願日: 2012 年 10 月 12 日(12.10.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2011-227057 2011 年 10 月 14 日(14.10.2011) JP
- (71) 出願人: 大塚製薬株式会社(OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018535 東京都千代田区神田司町 2 丁目 9 番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 井上 美晴(INOUE, Yoshiharu); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 大塚製薬株式会社内 Osaka (JP).

- (74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務所(SAE-GUSA & PARTNERS); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 北浜 T N K ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: TABLET INCLUDING 7-[4-(4-BENZO[b]THIOPHEN-4-YL-PIPERAZIN-1-YL) BUTOXY]-1H-QUINOLIN-2-ONE OR SALT THEREOF

(54) 発明の名称: 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル) ブトキシ] -1 H-キノリン-2-オン又はその塩を含む錠剤



AA Elution testing
BB Elution rate (%)
CC Time (min)
DD Example

(57) Abstract: Provided is a tablet containing the active ingredient of 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl) butoxy]-1H-quinolin-2-one or a salt thereof, the tablet having excellent disintegration, favorable storage stability, and high light stability; in particular, provided is a tablet obtained by coating, with a coating layer containing hypromellose, talc, titanium oxide, and a colorant or the like, a plain tablet which contains 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl) butoxy]-1H-quinolin-2-one or a salt thereof as an active ingredient, and also contains: lactose, corn starch, crystalline cellulose, or another excipient; low-substituted hydroxypropyl cellulose, croscarmellose sodium, sodium carboxymethyl starch, or another disintegrating agent; hydroxypropyl cellulose or another binder; and stearic acid salt or another lubricant.

(57) 要約:

[続葉有]



WO 2013/054872 A1

DESCRIPCIÓN

Título de la invención:

Tableta que contiene 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1h-quinolin-2-ona o una de sus sales

5

Campo técnico

[0001]

La presente invención se refiere a una tableta que contiene 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1h-quinolin-2-ona o una de sus sales como un ingrediente activo.

10

Antecedentes de la técnica

[0002]

7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1h-quinolin-2-ona (en adelante conocido como Compuesto (I)) o una de sus sales, conocido por actuar como un agonista parcial de receptor D₂ de dopamina, un antagonista de los receptores de serotonina 5-HT_{2A}, y un antagonista de los receptores adrenérgicos α_1 , así como un inhibidor de captación de serotonina (o un inhibidor de recaptación de serotonina) (Literatura de Patente 1), y por poseer un amplio espectro terapéutico en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central (particularmente la esquizofrenia).

15

20

25 Lista de referencias

Literatura de Patente

[0003]

PTL 1: Publicación de patente japonesa no examinada No. 2006-316052

30

Resumen de la invención

Problema Técnico

[0004]

Un objeto de la presente invención es proporcionar una tableta que contiene el Compuesto (I) o una de sus sales como ingrediente activo y que tiene una excelente capacidad de

35

desintegración, estabilidad de almacenamiento y alta fotoestabilidad.

Solución del problema

5 [0005]

Los presentes inventores llevaron a cabo una investigación intensiva para lograr el objetivo antes mencionado y encontraron que una tableta que contiene el Compuesto (I) o una de sus sales como ingrediente activo y que
10 comprende también lactosa, almidón de maíz, celulosa microcristalina o un excipiente similar; hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón de sodio o un desintegrante similar; e hidroxipropilcelulosa o un aglutinante similar presenta una excelente capacidad de
15 desintegración y estabilidad de almacenamiento. Adicionalmente, los presentes inventores encontraron que puede obtenerse una mayor fotoestabilidad al aplicar una capa de revestimiento que contenga un colorante. La presente invención se completó a través de estudios adicionales basados en este hallazgo y
20 proporciona los siguientes ítems.

[0006]

Ítem 1. Tableta que contiene 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1h-quinolin-2-ona o una de sus sales como un ingrediente activo.

25 [0007]

Ítem 2. La tableta conforme con el artículo 1, que comprende además:

un excipiente (a), un aglutinante (b), un desintegrante (c) y un lubricante (d),

30 en donde el excipiente (a) es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en azúcares, alcoholes de azúcar, almidones y celulosas;

el aglutinante (b) es un derivado de celulosa;

35 el desintegrante (c) es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en derivados de celulosa y derivados de almidón; y

el lubricante (d) es un estearato.

[0008]

Ítem. 3

La tableta de acuerdo al Ítem 2,

5 En donde el excipiente (a) es al menos un miembro
seleccionado del grupo que consiste en lactosa, almidón de maíz
y celulosa microcristalina;

el aglutinante (b) es hidroxipropilcelulosa;

10 el desintegrante (c) es al menos un miembro
seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa de
baja sustitución, croscarmelosa sódica y carboximetilalmidón de
sodio; y

el lubricante (d) es estearato de magnesio.

[0009]

15 Ítem 4. La tableta de acuerdo al Ítem 2 o 3, en
donde la tableta es una tableta no recubierta que comprende:

0,05 a 25% en peso de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-
piperazin-1-il)butoxi]-1h-quinolin-2-ona o una de sus sales;

10 a 98,5% en peso del excipiente (a);

20 0,1 a 20% en peso del aglutinante (b);

1 a 25% en peso del desintegrante (c); y

0,1 a 10% en peso del lubricante (d), en relación al
peso de la tableta no recubierta.

[0010]

25 Ítem 5. La tableta conforme con cualquiera de los
Ítems 2 a 4, donde por 1 parte en peso de 7-[4-(4-
benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1h-quinolin-2-ona o
una de sus sales, la tableta comprende:

1 a 2000 partes en peso del excipiente(a);

30 0,01 a 100 partes en peso del aglutinante(b);

0,1 a 500 partes en peso del desintegrante (c); y

0,01 a 50 partes en peso del lubricante (d).

[0011]

35 Ítem 6. La tableta de acuerdo a cualquiera de
los Ítems 1 a 5, que comprende además una capa de revestimiento
sobre la superficie de la misma.

[0012]

Ítem 7. La tableta conforme al Ítem 6, que además comprende el colorante (e) en la capa de revestimiento en donde el colorante(e) contiene un óxido de

5 hierro, y

la tableta contiene 0,1 a 50% en peso del colorante (e) en relación al peso de la capa de revestimiento.

[0013]

Ítem 8. La tableta conforme a cualquiera de los Ítems 1 a 7, el cual se obtiene al formar, en una tableta, una sustancia granulada obtenida a través de granulación húmeda.

[0014]

Ítem 9. La tableta conforme a cualquiera de los Ítems 1 a 8, donde la tableta no contiene povidona o crospovidona.

[0015]

Ítem 10. Un método para producir una tableta, método que comprende los pasos de:

(1) granular una mezcla que contiene 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1h-quinolin-2-ona o una de sus sales, un excipiente (a), un aglutinante (b), y un desintegrante (c), y además mezclar con los mismos un lubricante (d); y

(2) darle forma de una tableta a la mezcla obtenida, en donde el excipiente (a) es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en azúcares, alcoholes de azúcar, almidones y celulosas;

el aglutinante (b) es un derivado de celulosa;

el desintegrante (c) es por lo menos un miembro seleccionado del grupo compuesto por derivados de celulosa y derivados de almidón; y

el lubricante (d) es un estearato.

[0016]

Ítem 11. El método para producir la tableta conforme al Ítem 10, que comprende además el paso de:

(3) mezclar un agente de recubrimiento, un colorante

(e) y un medio líquido para obtener una mezcla y recubrir la superficie de la tableta usando la mezcla.

Efectos ventajosos de la invención

5 [0017]

La tableta de la presente invención muestra una excelente capacidad de desintegración, estabilidad de almacenamiento y alta fotoestabilidad, de tal manera que puede ser utilizada de manera efectiva en el campo médico.

10

Breve descripción de los dibujos

[0018]

La Fig. 1 es una gráfica que muestra los resultados de las pruebas de disolución de las tabletas obtenidas en los Ejemplos 1-1 a 1-3 y los Ejemplos 2-1 a 2-3.

15

Descripción de las modalidades

[0019]

La tableta de la presente invención comprende el Compuesto (I) o una de sus sales como un ingrediente activo.

20

Aquí, la tableta de la presente invención puede ser una tableta no recubierta que no tiene ninguna capa de revestimiento aplicada a la misma o una tableta recubierta que tiene una capa de revestimiento en su superficie.

25

Adicionalmente, la tableta de la presente invención puede ser usada como una tableta de desintegración oral.

El Compuesto (I) o una de sus sales puede ser producido a través de un método conocido, por ejemplo, el revelado en la publicación de patente japonesa no examinada No. 2006-316052 o un método basado en el mismo.

30

[0020]

Las sales del Compuesto (I) no están particularmente limitadas, siempre y cuando sean farmacológicamente aceptables. Algunos ejemplos preferibles del mismo incluyen: sales metálicas tales como las sales de metal alcalino (p. Ej., sales de sodio y sales de potasio), sales de metales alcalinotérreos

35

(p. Ej., sales de calcio y sales de magnesio), sales de bases inorgánicas tales como sales de amonio, carbonatos de metales alcalinos (p. Ej., carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, y carbonato de cesio), bicarbonatos de metal alcalino (p. Ej., hidrógeno-carbonato de litio, bicarbonato de sodio y bicarbonato potásico), e hidróxidos de metal alcalino (p. Ej., hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, e hidróxido de cesio); sales de bases orgánicas tales como trialquil(inferior)aminas (p. Ej., trimetilamina, trietilamina y N-etildiisopropilamina), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilanilina, N-alkuil(inferior)-morfolina (p. Ej., N-metilmorfolina), 1,5-diazabicyclo [4.3.0] non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano (DABCO); sales de ácidos inorgánicos tales como hidrocloreuro, hidrobromato, sulfato, nitrato, y fosfato; sales de ácidos orgánicos tales como formiato, acetato, propionato, oxalato, malonato, succinato, fumarato, maleato, lactato, malato, citrato, tartrato, carbonato, picrato, metanosulfonato, etanosulfonato, p-toluenosulfonato, y glutamato; y similares.

[0021]

El Compuesto (I) o una de sus sales en las formas anteriormente mencionadas puede ser usado de manera individual o en una combinación de dos o más.

[0022]

El contenido del Compuesto (I) o una de sus sales es preferiblemente alrededor de 0,05 a 25% en peso y más preferiblemente alrededor de 0,1 a 15% en peso con respecto al peso de la tableta (el peso de una tableta no recubierta antes de aplicar un recubrimiento cuando la tableta es una tableta recubierta).

[0023]

La tableta de la presente invención comprende preferiblemente aditivos tales como un excipiente (a), un aglutinante(b), un desintegrante (c) y un lubricante (d).

[0024]

Ejemplos de excipientes (a) incluyen, por ejemplo, un azúcar como la fructosa, azúcar blanco suave, sacarosa, sacarosa pulverizada, lactosa, jarabe de almidón de maltosa
5 hidrogenada en polvo y maltosa; alcoholes de azúcar tales como D-manitol, D-sorbitol, xilitol, eritritol, maltitol; almidón tal como el almidón de trigo, almidón de maíz y almidón de papa; derivados de almidón tales como dextrina, beta-ciclodextrina; celulosa o un derivado de la misma, tal como
10 celulosa microcristalina, celulosa en polvo, etilcelulosa, carboximetilcelulosa (carmelosa), carboximetilcelulosa sódica (carmelosa sódica) y celulosa microcristalina / carmelosa sódica; ácido silícico o una sal del mismo tales como ácido silícico anhidro ligero, dióxido de silicio hidratado, dióxido
15 de silicio, silicato de calcio, silicato de magnesio y aluminometasilicato de magnesio; caolín; óxido de titanio; óxido de magnesio; talco; carbonato de calcio precipitado; fosfato de calcio dibásico anhidro.

[0025]

20 Estos excipientes (a) pueden ser usados de manera individual o en una combinación de dos o más. Entre estos, el azúcar, un alcohol de azúcar, el almidón y la celulosa son preferibles, y la lactosa, la celulosa microcristalina y el almidón de maíz son más preferibles.

25 [0026]

El contenido del excipiente (a) no está particularmente limitado y es preferible alrededor de 10 a 98,5% en peso con respecto al peso de la tableta (cuando la tableta es recubierta, el peso de la tableta no recubierta),
30 más preferible alrededor de 20 a 95% y aún más preferible alrededor de 30 a 90% en peso.

[0027]

La cantidad del excipiente (a) no está particularmente limitada y es preferible alrededor de 1 a 2000
35 partes en peso por 1 parte en peso del Compuesto (I) o una de sus sales, y más preferible alrededor de 3 a 1800 partes en

peso.

Al establecer el contenido y la cantidad del excipiente (a) como se describió anteriormente, se puede mejorar la productividad.

5 [0028]

Ejemplos del aglutinante (b) incluyen sacarosa; azúcar blanco suave; almidón pregelatinizado; almidón parcialmente pregelatinizado; celulosa o un derivado de la misma, tal como celulosa microcristalina, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica (carmelosa sódica), hidroxietil celulosa, hidroxietil metil celulosa, celulosa de hidroxipropilo, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, hidroxipropil metil celulosa (hipromelosas tales como hipromelosa 2208, hipromelosa 2906, e hipromelosa 2910); otros polisacáridos tales como goma arábica, goma arábica en polvo, agar, agar en polvo, goma de guar, goma de tragacanto, goma de tragacanto en polvo, pululano, y pectina; polímero basado en ácido acrílico como copolímero L de ácido metacrílico, copolímero LD de ácido metacrílico, copolímero S de ácido metacrílico, dispersión de un copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo, copolímero E de metacrilato de aminoalquilo, y copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo; alginato de sodio; gelatina purificada; gelatina hidrolizada en polvo; polímero de carboxivinilo; copolividona; povidona; alcohol polivinílico. Estos aglutinantes (b) pueden ser usados de manera individual o en una combinación de 2 o más. Entre estos, un derivado de celulosa es preferible e hidroxipropilcelulosa es más preferible. Cabe notar que, cuando la povidona está contenida como un aglutinante (b), la tableta obtenida tiende a tener una fotoestabilidad reducida y estabilidad de almacenamiento. Por lo tanto, es más preferible si este componente es sustancialmente no contenido.

[0029]

El contenido del aglutinante (b) no está particularmente limitado y es preferible alrededor de 0,1 a 20% en peso con respecto al peso de la tableta (cuando la tableta

es recubierta, el peso de la tableta no recubierta) y es más preferible alrededor de 0,5 a 5% en peso.

[0030]

La cantidad de aglutinante (b) no está particularmente limitada y es preferible alrededor de 0,01 a 100 partes en peso por 1 parte del peso del Compuesto (I) o una de sus sales y es más preferible alrededor de 0,1 a 50 partes en peso. Al establecer el contenido y la cantidad del aglutinante (b) de la manera anteriormente descrita, se puede mejorar la productividad y la capacidad de desintegración.

[0031]

Los ejemplos de desintegrantes (c) incluyen almidón o un derivado del mismo tal como almidón de trigo, almidón de maíz, almidón de papa, almidón parcialmente pregelatinizado, carboximetil almidón de sodio, y almidón de hidroxipropilo; celulosa o un derivado de la misma, tal como celulosa microcristalina, carboximetil celulosa (carmelosa), carboximetilcelulosa de calcio (carmelosa de calcio), croscarmelosa de sodio, e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución; crospovidona; ácido algínico; y bentonita. Estos desintegrantes (c) pueden ser usados de manera individual o en una combinación de 2 o más. Entre estos, el almidón o un derivado del mismo y la celulosa o un derivado de la misma son preferibles, y el carboximetilalmidón de sodio, la carmelosa de calcio, la croscarmelosa sódica e hidroxipropil celulosa de baja sustitución son más preferibles. Cabe notar que cuando contiene crospovidona, la tableta obtenida tiende a tener una fotoestabilidad y estabilidad de almacenamiento reducidas. Por tanto, es preferible que este compuesto no esté sustancialmente contenido.

[0032]

Aquí, en la presente especificación, la "hidroxipropilcelulosa de baja sustitución" es un derivado de la celulosa que incluye grupos de hidroxipropilo por alrededor del 5 al 16%. La cantidad de grupos de hidroxipropilo en la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución se puede medir, por

ejemplo, a través de un método enumerado en la Farmacopea Japonesa. La hidroxipropilcelulosa de baja sustitución se puede producir a través de un método conocido en el arte, o también a través de un producto comercialmente disponible. Algunos

5 ejemplos de productos comercialmente disponibles de la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución incluyen, pero no se limitan a, "LH series" y "NBD series" fabricadas por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.

[0033]

10 Además, en la presente especificación, la "hidroxipropilcelulosa" es un derivado de la celulosa que incluye grupos de hidroxipropoxilo por alrededor del 50 al 85%. La cantidad de grupos de hidroxipropoxilo en la hidroxipropilcelulosa se puede medir, por ejemplo, a través de

15 un método enumerado en la Farmacopea Japonesa. La hidroxipropilcelulosa puede ser producida a través de un método conocido en el arte, o también a través de un producto comercialmente disponible. Algunos ejemplos de productos comercialmente disponibles de la hidroxipropilcelulosa

20 incluyen, pero no se limitan a, "HPC series" fabricadas por Nippon Soda Co., Ltd.; y "Klucel series" fabricadas por Hercules Inc.

[0034]

En la presente especificación, el

25 "carboximetilalmidón de sodio" es un derivado del almidón que incluye sodio alrededor del 6 al 11%.

[0035]

El contenido del desintegrante (c) no está particularmente limitado y es preferible alrededor de 1 a 25%

30 en peso con respecto al peso de la tableta (cuando la tableta es recubierta, el peso de la tableta no recubierta), más preferible alrededor de 2 a 20% en peso y aún más preferible alrededor de 3 a 15% en peso.

[0036]

35 Además, la cantidad de desintegrante (c) no está particularmente limitada y es preferible alrededor de 0,1 a 500

partes en peso por una parte del peso del Compuesto (I) o una de sus sales, más preferible alrededor de 1 a 500 partes en peso, y aún más preferible alrededor de 1 a 250 partes en peso. Al establecer el contenido y la cantidad del desintegrante (c) de la manera anteriormente descrita, se puede mejorar la capacidad de desintegración.

[0037]

Los ejemplos de lubricantes (d) incluyen ácido esteárico o una sal del mismo, tal como ácido esteárico, estearato de aluminio, estearato de calcio y estearato de magnesio; cera de carnauba; éster de glicerol de ácido graso; aceite hidrogenado; cera de abejas amarilla; cera de abejas blanca; talco; estearil fumarato de sodio; y polietilenglicol (macrogl tales como macrogl 400, macrogl 600, macrogl 1500, macrogl 4000, y macrogl 6000). Estos lubricantes (d) pueden ser usados de manera individual o en una combinación de dos o más. Entre estos, el estearato, el éster de sacarosa de ácido graso, y el aceite hidrogenado son preferibles y el estearato de magnesio es más preferible.

[0038]

El contenido del lubricante (d) no está particularmente limitado y es preferible alrededor de 0,1 a 10% en peso con respecto al peso de la tableta (cuando la tableta es recubierta, el peso de la tableta no recubierta), más preferible alrededor de 0,2 a 8% en peso y aún más preferible 0,3 a 7% en peso.

[0039]

La cantidad del lubricante (d) no está particularmente limitada y es preferible alrededor de 0,01 a 50 partes en peso por 1 parte del peso del Compuesto (I) o una de sus sales y más preferible alrededor de 0,02 a 30 partes en peso. Al establecer el contenido y la cantidad del lubricante (d) de la manera anteriormente descrita, se puede mejorar la estabilidad de la tableta.

[0040]

La tableta de la presente invención puede comprender

otros componentes en adición al excipiente (a), el aglutinante (b), el desintegrante (c) y el lubricante (d). Algunos ejemplos de otros componentes incluyen varios aditivos aplicables a tabletas, tales como colorantes, ajustadores de pH,

5 preservativos, absorbefacientes, mejoradores de sabor, antioxidantes, amortiguadores, agentes quelantes, abrasivos, solventes, agentes endurecedores, tensioactivos, endulzantes, fluidificantes, agentes de abrillantamiento, y sabores. Estos componentes pueden ser usados en una cantidad que no afecte
10 adversamente la presente invención.

[0041]

La tableta de la presente invención puede ser usada como una tableta no recubierta que comprende los componentes descritos anteriormente pero que no tiene una capa de
15 revestimiento provista encima. Una tableta recubierta (tableta recubierta con película) provista con una capa de revestimiento es preferible para alcanzar una estabilidad de almacenamiento a largo plazo y prevenir la degradación debido a la luz o similares.

20

[0042]

La capa de revestimiento puede contener aditivos farmacéuticos, tales como un agente de recubrimiento, plastificante, dispersante, agente antiespumante y similares,
25 usualmente usados para recubrir (para proporcionar un recubrimiento a) preparaciones farmacéuticas administrables por vía oral.

[0043]

Algunos ejemplos de aditivos incluyen celulosas tales
30 como celulosa microcristalina, metilcelulosa, etilcelulosa, carmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, e hidroxipropil metil celulosa (hipromelosa) y derivados de los mismos; polietilenglicol (macrogol); alcohol polivinílico; óxido de titanio; y talco. Estos aditivos pueden ser usados de manera
35 individual o en una combinación de dos o más.

[0044]

Entre estos, una combinación de hidroxipropil metil celulosa (hipromelosa), talco y óxido de titanio, el cual es componente para un agente de recubrimiento, son preferibles. Cabe notar que, cuando el polietilenglicol (macrogol) está presente en la capa de revestimiento, la tableta obtenida

5 tiende a tener fotoestabilidad y capacidad de almacenamiento reducidas. Por lo tanto, es preferible que el polietilenglicol (macrogol) no esté sustancialmente contenido.

[0045]

10 Además, con relación a la tableta recubierta, al colorear la capa de revestimiento se puede proporcionar fotoestabilidad a la tableta recubierta. Por tanto, es preferible añadir un colorante (e) al agente de recubrimiento para la tableta recubierta.

15 [0046]

los ejemplos de colorantes (e) incluyen: óxidos de hierro tales como el óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo y óxido de hierro negro; óxido de titanio; beta-caroteno; azul patente N°2; laca de aluminio azul patente No. 2; y

20 riboflavina.

[0047]

De esta modo, contener un óxido de hierro es más preferible desde un punto de vista de no solamente añadir color a la tableta sino también para mejorar la fotoestabilidad de la

25 tableta.

[0048]

El colorante (e) puede seleccionarse adecuadamente o usarse en combinación, dependiendo del color de la tableta recubierta preparada. Por ejemplo, para obtener una tableta

30 recubierta de blanco, se usa óxido de titanio; para obtener una tableta recubierta de rojo, se usa una combinación de óxido de titanio y óxido de hierro rojo; para obtener una tableta recubierta de amarillo, se usa una combinación de óxido de titanio y óxido férrico amarillo; para obtener una tableta

35 recubierta de azul, se usa una combinación de óxido de titanio y la laca de aluminio azul patente No. 2; para obtener una

tableta recubierta de naranja, se usa una combinación de óxido de titanio, óxido férrico rojo y óxido férrico amarillo; para obtener una tableta recubierta de verde, se usa una combinación de óxido de titanio, óxido férrico amarillo, y óxido de hierro negro, o una combinación de óxido de titanio, óxido férrico amarillo y la laca de aluminio azul patente No. 2; y para obtener una tableta recubierta de púrpura se usa una combinación de óxido de titanio, óxido férrico rojo y óxido de hierro negro, o una combinación de óxido de titanio, óxido férrico rojo y laca de aluminio azul patente No. 2. Tal y como se describió anteriormente, una tableta recubierta puede ser hecha de distintos colores.

[0049]

El contenido del colorante (e) es preferible alrededor de 0,1 a 3% en peso con respecto al peso total de la tableta recubierta, y alrededor de 5 a 50% en peso con respecto al peso de la capa de revestimiento de la tableta recubierta.

[0050]

La cantidad de una capa de revestimiento en una tableta que está recubierta usando un agente de recubrimiento y un colorante (e) que está contenido, de ser necesario, es preferible alrededor de 1 a 10 partes en peso por 100 partes en peso de la tableta (tableta no recubierta) antes de aplicarle el recubrimiento.

[0051]

Algunos ejemplos preferibles específicos de los aditivos contenidos en la tableta de la presente invención incluyen:

como un excipiente (a), al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en los azúcares, los alcoholes de azúcar, almidones, y celulosas;

como un aglutinante (b), derivados de celulosa;

como un desintegrante (c), al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de los derivados de celulosa y los derivados de almidón; y,

como un lubricante (d), los estearatos.

[0052]

Desde un punto de partida de productividad y capacidad de desintegración, estos aditivos son usados preferiblemente en una combinación de: como un excipiente (a), al menos uno de los miembros seleccionado de un grupo que contiene lactosa, almidón de maíz, y celulosa microcristalina; como un aglutinante (b), hidroxipropilcelulosa; como un desintegrante (c), al menos un miembro seleccionado de un grupo que contiene hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica, y carboximetilalmidón de sodio; y, como un lubricante (d), estearato de magnesio.

[0053]

La tableta de la presente invención contiene preferiblemente cada uno de los componentes en el contenido y cantidad presentados a continuación.

[0054]

Contenido de cada uno de los Componentes en el Compuesto de la Tableta (I) o una de sus sales:

0,05 a 20% en peso

20 Azúcar y/o alcohol de azúcar: 20 a 80% en peso

Almidón: 5 a 50% en peso

Celulosa: 1 a 30% en peso

Hidroxipropilcelulosa: 0,1 a 20% en peso

25 Al menos uno de los miembros seleccionado del grupo que contiene hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica, y derivados de almidón:

1 a 25% en peso

Estearato: 0,1 a 10% en peso

[0055]

30 Cantidad de cada uno de los Componentes de la Tableta por 1 parte en peso del Compuesto (I) o una de sus sales

Azúcar y/o alcohol de azúcar: 1 a 1000 partes en peso

Almidón: 1 a 400 partes en peso

Celulosa: 0,1 a 200 partes en peso

35 Hidroxipropilcelulosa: 0,01 a 100 partes en peso

Al menos un miembro seleccionado del grupo que contiene

hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica, y derivados de almidón:

0,1 a 500 partes en peso

Estearato: 0,01 a 50 partes en peso

5 [0056]

A continuación se muestran el contenido y cantidad de cada uno de los componentes en un modo aún más preferido de la tableta de la presente invención.

[0057]

10 Contenido de cada uno de los componentes en el Compuesto de Tableta (I) o una de sus sales:

0,1 a 15% en peso

Lactosa: 30 a 60% en peso

Almidón de maíz: 10 a 30% en peso

15 Celulosa microcristalina: 5 a 20% en peso

Hidroxipropilcelulosa: 0,5 a 10% en peso

Al menos un miembro seleccionado del grupo que contiene hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica, y carboximetilalmidón de sodio:

20 2 a 15% en peso

Estearato de magnesio: 0,1 a 10% en peso

[0058]

Cantidad de cada uno de los Componentes en la Tableta por 1 Parte en peso del Compuesto o una de sus sales

25 Lactosa: 2 a 500 partes en peso

Almidón de maíz: 2 a 200 partes en peso

Celulosa microcristalina: 0,5 a 100 partes en peso

Hidroxipropilcelulosa: 0,05 a 50 partes en peso

30 Al menos un miembro seleccionado del grupo que contiene hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica, y carboximetilalmidón de sodio:

1 a 250 partes en peso

Estearato de magnesio: 0,05 a 30 partes en peso

[0059]

35 Cuando la tableta de la presente invención es una tableta recubierta, los ejemplos preferibles de los aditivos que

contiene la tableta recubierta incluyen, como componentes para una tableta no recubierta antes de ser cubierta:

como un excipiente (a), al menos uno de los miembros seleccionado de un grupo que contiene azúcares, alcoholes de
5 azúcar, almidones, y celulosas;

como un aglutinante (b), derivados de celulosa;

como un desintegrante (c), al menos uno de los miembros seleccionados del grupo que contiene derivados de celulosa y derivados de almidón; y

10 como un lubricante (d), estearatos, y
como componentes para la capa de revestimiento:

derivados de celulosa, talco, óxidos de titanio y óxidos de hierro como colorante (e).

[0060]

15 Además, cuando la tableta de la presente invención es una tableta recubierta, una combinación más preferible es una fórmula obtenida al aplicar una capa de revestimiento sobre una tableta no recubierta; en donde la tableta no recubierta contiene el Compuesto (I) o una de sus sales, lactosa, almidón
20 de maíz, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilcelulosa, y estearato de magnesio, y la capa de revestimiento contiene hipromelosa, talco, óxido de titanio, y al menos un óxido colorante (e), óxido férrico amarillo y óxido de hierro negro.

25 [0061]

A continuación se muestran el contenido y la cantidad preferidos para cada componente, y el contenido y la cantidad más preferidos de cada uno de los componentes en un modo preferido de la tableta recubierta.

30 [0062]

Contenido de cada uno de los Componentes en la Tableta No Recubierta

Compuesto (I) o una de sus sales:

0,05 a 20% en peso

35 Azúcar y/o alcohol de azúcar: 20 a 80% en peso

Almidón: 5 a 50% en peso

Celulosa: 1 a 30% en peso

Hidroxipropilcelulosa: 0,1 a 20% en peso

Al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica, y derivados de almidón;

1 a 25% en peso

Estearato: 0,1 a 10% en peso

[0063]

Contenido de cada uno de los Componentes en la capa de revestimiento (para toda la tableta recubierta)

Derivado de celulosa: 1 a 6% en peso

Talco: 0,1 a 1% en peso

Óxido de titanio: 0,1 a 2% en peso

Óxido de hierro: 0,01 a 1% en peso

[0064]

Cantidad de cada uno de los componentes en la Tableta Recubierta por 1 parte en peso del Compuesto (I) o una de sus sales

Lactosa: 1 a 1000 partes en peso

Almidón: 1 a 400 partes en peso

Celulosa: 0,1 a 200 partes en peso

Hidroxipropilcelulosa: 0,01 a 100 partes en peso

Al menos un miembro seleccionado del grupo que contiene hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica, y derivados de almidón:

0,1 a 500 partes en peso

Estearato: 0,01 a 50 partes en peso

Hipromelosa: 0,1 a 50 partes en peso

Talco: 0,01 a 10 partes en peso

Óxido de titanio: 0,01 a 20 partes en peso

Óxido de Hierro: 0,0005 a 5 partes en peso

[0065]

A continuación se muestra el contenido y la cantidad de cada uno de los componentes en un modo aún más preferible de la tableta recubierta.

[0066]

Contenido de cada uno de los Componentes en el Compuesto de la Tableta No Recubierta (I) o una de sus sales:

	0,1 a 15% en peso
Lactosa:	30 a 60% en peso
5 Almidón de maíz:	10 a 30% en peso
Celulosa microcristalina:	5 a 20% en peso
Hidroxipropilcelulosa:	0,5 a 10% en peso

Al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica, y carboximetilalmidón de sodio:

	2 a 15% en peso
Estearato de magnesio:	0,1 a 10% en peso
[0067]	

Contenido de cada uno de los Componentes en la capa de revestimiento (para toda la tableta recubierta)

Hipromelosa:	1,5 a 4% en peso
Talco:	0,2 a 0,5% en peso
Óxido de titanio:	0,2 a 1% en peso
Óxido de hierro:	0,02 a 0,5% en peso

[0068]

Cantidad de cada uno de los componentes en la Tableta recubierta por 1 parte en peso del Compuesto (I) o una de sus sales

Lactosa:	2 a 500 partes en peso
25 Almidón de maíz:	2 a 200 partes en peso
Celulosa microcristalina:	0,5 a 100 partes en peso
Hidroxipropilcelulosa:	0,05 a 50 partes en peso

Al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica, y carboximetilalmidón de sodio:

	1 a 250 partes en peso
Estearato de magnesio:	0,05 a 30 partes en peso
Hipromelosa:	0,2 a 40 partes en peso
Talco:	0,02 a 8 partes en peso
35 Óxido de titanio:	0,02 a 15 partes en peso
Óxido de hierro:	0,001 a 2,5 partes en peso

[0069]

El método para producir la tableta de la presente invención no es particularmente limitado; por ejemplo, la tableta de la presente invención se puede producir formando una
5 tableta a partir de una mezcla que contenga el Compuesto (I) o una de sus sales, y otros componentes aparte del Compuesto (I) o una de sus sales necesarios para formar la tableta (p. Ej. un excipiente (a), un aglutinante (b), un desintegrante (c), un lubricante (d) entre otros). Alternativamente, la tableta de la
10 presente invención puede ser producida a través de un método que consista en: granular una mezcla que contenga el Compuesto (I) o una de sus sales, un excipiente (a), un aglutinante (b), y un desintegrante (c), mezclando a estos componentes además un lubricante (d); y formando una tableta con la mezcla obtenida.

15 [0070]

El método de granulación usado para formar una tableta a partir de una sustancia granulada no es particularmente limitado. Ejemplo de esto incluyen métodos de granulación seca y métodos de granulación húmeda (p. Ej., método de granulación
20 en lecho fluido, un método de granulación por amasado). Entre estos, los métodos de granulación húmeda son usados preferiblemente para la producción, partiendo de que se pueda tener una mezcla uniforme del ingrediente activo con otros componentes en la tableta, y que se pueda obtener una tableta
25 cuyos componente estén uniformemente distribuidos en la misma.

[0071]

Ejemplos de métodos para formar una tableta incluyen la formación de comprimidos, tales como la formación de comprimidos por compresión directa, la formación de comprimidos
30 por vía seca, por vía húmeda, y la formación de comprimidos con lubricación externa.

[0072]

La tableta recubierta de la presente invención puede producirse mezclando el agente de recubrimiento, un colorante
35 (e), y un medio líquido; rociando la mezcla de líquido obtenido sobre la superficie de la tableta no recubierta obtenida por el

método descrito anteriormente; y sucesivamente secándola.

[0073]

Los ejemplos de medios líquidos (p. Ej., un medio de dispersión) usados en el paso descrito anteriormente incluyen:
5 agua; metanol, etanol, isopropanol, y otros alcoholes inferiores similares; acetona, metil etil cetona, y otras cetonas similares; diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono y otros hidrocarburos halogenados similares; y mezclas de estos solventes.

10 [0074]

La tableta de la presente invención contiene preferiblemente el Compuesto (I), el cual es un ingrediente activo, o una de sus sales en una cantidad de aproximadamente 0,05 a 25 mg calculados como Compuesto (I).

15 [0075]

La dosis de la tableta de la presente invención es seleccionada adecuadamente de acuerdo con el uso destinado; la edad, sexo y otras condiciones del paciente; la severidad de la enfermedad; entre otros. La dosis se selecciona preferiblemente
20 procurando que la cantidad del Compuesto (I) (es decir, el ingrediente activo) o una de sus sales que se toma es de aproximadamente 0,05 a 6 mg por día calculados como Compuesto (I).

25 Ejemplos

[0076]

La presente invención es explicada en detalle a continuación haciendo referencia a Ejemplos. Sin embargo, el alcance de la presente invención no está limitado a estos
30 Ejemplos. Nótese que en todos los Ejemplos descritos a continuación, el Compuesto (I) era "7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1h-quinolin-2-ona."

[0077]

Ejemplo 1

Las tabletas no recubiertas (una tableta sin capa de revestimiento) del Compuesto (I) fueron producidas usando
5 componentes y cantidades mostradas en la Tabla 1, siguiendo los procedimientos descritos a continuación.

[0078]

Ejemplo 1-1

El Compuesto (I), la lactosa, el almidón de maíz, la
10 celulosa microcristalina (CEOLUS PH-301), y la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (LH-11, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., contenido de grupos hidroxipropil: 10,0 a 12,9%) fueron pesados y mezclados. Una
solución acuosa de hidroxipropilcelulosa preparada por separado
15 fue añadida a la mezcla en polvo, seguida de una granulación húmeda por amasado. Luego de secar y medir el resultado, se añadió y se mezcló el estearato de magnesio. La mezcla resultante se comprimió usando una máquina de formación de comprimidos sencilla equipada con una perforadora de diámetro
20 6,5 mm de tal forma que el peso de la tableta resultó en 100 mg, obteniendo tabletas no recubiertas de 10 mg de Compuesto (I) por tableta.

[0079]

Ejemplo 1-2

25 El Compuesto (I), la lactosa, el almidón de maíz, la celulosa microcristalina, y la croscarmelosa sódica fueron pesados y mezclados. Una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa preparada por separado fue añadida a la mezcla en polvo, seguida de una granulación húmeda por amasado.
30 Luego de secar y medir el resultado, se añadió y se mezcló estearato de magnesio. La mezcla resultante fue comprimida usando una máquina de formación de comprimidos sencilla equipada con una perforadora de diámetro 6,5 mm de tal forma que el peso de la tableta resultó en 100 mg, obteniendo
35 tabletas no recubiertas de 10 mg de Compuesto (I) por tableta.

[0080]

Ejemplo 1-3

El Compuesto (I), la lactosa, el almidón de maíz, la celulosa microcristalina, y el carboximetilalmidón de sodio fueron pesados y mezclados. Una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa preparada por separado fue añadida a la mezcla en polvo, seguida de una granulación húmeda por amasado.

Luego de secar y medir el resultado, se añadió y se mezcló estearato de magnesio. La mezcla resultante fue comprimida usando una máquina de formación de comprimidos sencilla equipada con una perforadora de diámetro 6,5 mm de tal forma que el peso de la tableta resultó en 100 mg, obteniendo tabletas no recubiertas de 10 mg de Compuesto (I) por tableta.

[0081]

Tabla 1

Componentes (mg)	Ejemplo 1-1	Ejemplo 1-2	Ejemplo 1-3
Compuesto (I)	10,0	10,0	10,0
Lactosa	48,2	53,2	53,2
Almidón de maíz	20,0	20,0	20,0
Celulosa microcristalina	10,0	10,0	10,0
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	10,0	-	-
Croscarmelosa sódica	-	5,0	-
Carboximetilalmidón de sodio	-	-	5,0
Hidroxipropilcelulosa	1,0	1,0	1,0
Estearato de magnesio	0,8	0,8	0,8
Peso de la tableta no recubierta (mg)	100,0	100,0	100,0

[0082]

La Tabla 2 muestra las propiedades de tabletas no cubiertas obtenidas en los Ejemplos 1-1 a 1-3.

[0083]

Tabla 2

Propiedades de la tableta	Ejemplo 1-1	Ejemplo 1-2	Ejemplo 1-3
Dureza (Kp, n=3)	5,4	5,6	4,7
Espesor (mm, n=3)	2,78	2,77	2,82
Tiempo de desintegración (mm:ss, n=6)	1:18-1:36	2:00-2:16	1:09-1:35

[0084]

Los resultados de la medición de tiempo de desintegración (test de desintegración) muestran los resultados de medición de
5 seis tabletas de cada Ejemplo. El test se llevó a cabo usando agua como líquido de prueba de acuerdo con el test de desintegración de la Farmacopea Japonesa (sin un disco auxiliar).

[0085]

10 Ejemplos 2-1 a 2-3

Las tabletas no recubiertas producidas en los Ejemplos 1-1 a 1-3, cada una con un peso de 100 mg y 10 mg del Compuesto (I) fueron recubiertas rociando un líquido de revestimiento que contiene los componentes de la capa de revestimiento cuyas
15 cantidades se muestran en la Tabla 3, obteniendo así tabletas recubiertas.

[0086]

Tabla 3

Componentes (mg)	Ejemplo 2-1	Ejemplo 2-2	Ejemplo 2-3
Tableta no recubierta	Ejemplo 1-1	Ejemplo 1-2	Ejemplo 1-3
Peso de la tableta no recubierta (mg)	100,0	100,0	100,0
Capa de recubrimiento (mg)			
Hipromelosa	2,07	2,07	2,07
Macrogol 6000	0,30	0,30	0,30
Talco	0,30	0,30	0,30
Óxido de titanio	0,30	0,30	0,30
Óxido férrico amarillo	0,03	0,03	0,03
Peso de la capa de revestimiento (mg)	3,0	3,0	3,0
Peso de la tableta recubierta (mg)	103,0	103,0	103,0

20 [0087]

Se realizaron mediciones de tiempo de desintegración (tests de desintegración) para las tabletas recubiertas producidas en los Ejemplos 2-1 a 2-3 de la misma manera que para el Ejemplo 1-1. La Tabla 4 muestra los resultados. No se
25 observó ningún retraso en el tiempo de desintegración debido al

recubrimiento de las tabletas recubiertas producidas en los Ejemplos 2-1 a 2-3.

[0088]

5 Tabla 4

	Ejemplo 2-1	Ejemplo 2-2	Ejemplo 2-3
Tiempo de desintegración (mm:ss, n=6)	1:35-1:50	2:22-2:40	1:26-1:44

[0089]

Se realizaron tests de disolución para las tabletas no recubiertas producidas en los Ejemplos 1-1 a 1-3, y para las tabletas recubiertas producidas en los Ejemplos 2-1 a 2-3. La Fig. 1 muestra los resultados.

[0090]

Los resultados del test de disolución muestran los valores promedio de los resultados de medición de dos tabletas de cada Ejemplo. El test de disolución se realizó de acuerdo con el método del test de disolución (método de paletas; 50 rpm) de la Farmacopea Japonesa, usando una solución amortiguadora de ácido cítrico-hidrogenofosfato disódico (900mL) con pH 4,5 como líquido de prueba.

20 [0091]

Los resultados de los tests de disolución confirmaron excelentes perfiles de disolución de las tabletas no recubiertas producidas en los Ejemplos 1-1 a 1-3 y de las tabletas recubiertas producidas en los Ejemplos 2-1 a 2-3.

25 [0092]

Además, se realizó un test de estabilidad para las tabletas no recubiertas producidas en los Ejemplos 1-1 a 1-3 y para las tabletas recubiertas producidas en los Ejemplos 2-1 a 2-3 bajo condiciones de almacenamiento con irradiación de luz (luz visible: iluminación total de $1,8 \times 10^6$ lux·hr; luz ultravioleta: intensidad total de 300 W·hr/m²) y un sistema cerrado a 40°C (sellado en botellas por uno o tres meses). Se midieron los contenidos del Compuesto (I) y la impureza luego

del almacenamiento en cada condición. La Tabla 5 muestra los resultados.

[0093]

5 Nótese que luego del almacenamiento bajo las condiciones de irradiación con luz descritas anteriormente, se observó una coloración amarilla en las tabletas no recubiertas producidas en los Ejemplos 1-1 a 1-3.

[0094]

10 Tabla 5

Ejemplo No.	1-1	1-2	1-3	2-1	2-2	2-3
	Contenidos del Compuesto (I) (% , n=3)					
Inicial	98,1	99,4	99,7	99,6	101,5	101,9
Irradiación de luz	98,3	99,3	99,8	100,0	101,7	102,3
40°C - 1 mes	99,6	101,4	100,8	102,2	103,5	103,4
40°C - 3 meses	98,0	100,5	100,0	100,1	102,8	103,5
	Contenido de impureza (% , n=1)					
Inicial	0,365	0,362	0,371	0,373	0,367	0,374
Irradiación de luz	0,662	0,364	0,592	0,477	0,500	0,463
40°C - 1 mes	0,354	0,378	0,376	0,370	0,393	0,411
40°C - 3 meses	0,409	0,373	0,401	0,385	0,409	0,419

Ejemplo 3-1

15 Usando los componentes y cantidades mostrados en la Tabla 6, las tabletas no recubiertas con 0,25 mg del Compuesto (I) por tableta fueron producidos de la misma manera que en el Ejemplo 1-1, excepto que se usó una máquina rotatoria de formación de comprimidos equipada con una perforadora con diámetro de 6,0 mm para obtener tabletas no recubiertas con un peso de 90 mg cada una.

20 [0095]

Tabla 6

Componentes (mg)	Ejemplo 3-1
Compuesto (I)	0,25
Lactosa	48,15
Almidón de maíz	20,0
Celulosa microcristalina	10,0
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	10,0
Hidroxipropilcelulosa	1,0
Estearato de magnesio	0,6
Peso de la tableta no recubierta (mg)	90,0

[0096]

Ejemplos 3-2 a 3-9

5 Las tabletas no recubiertas producidas en el Ejemplo 3-1, cada una con un peso de 90 mg y con 0,25 mg del Compuesto (I) fueron recubiertas rociando con un líquido de recubrimiento los componentes de la capa de revestimiento cuyas cantidades se muestran en la Tabla 7, obteniendo así tabletas recubiertas.

10 [0097]

Tabla 7

Ejemplo No.	3-2	3-3	3-4	3-5	3-6	3-7	3-8	3-9
Tableta no recubierta	Ejemplo 3-1							
Peso de la tableta no recubierta (mg)	90,0							
Capa de revestimiento (mg)								
Hipromelosa	1,8	2,1	1,8	2,1	1,8	2,1	1,8	2,1
Macrogol 6000	0,3	-	0,3	-	0,3	-	0,3	-
Talco	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Óxido de titanio	0,6	0,6	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54
Óxido férrico rojo	-	-	0,06	0,06	-	-	-	-
Óxido férrico amarillo	-	-	-	-	0,06	0,06	-	-
Laca de aluminio azul patente No. 2 (3-5%)	-	-	-	-	-	-	0,06	0,06
Peso de la capa de revestimiento (mg)	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Peso de la tableta recubierta (mg)	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0

[0098]

15 Además, se realizó un test de estabilidad para las tabletas no recubiertas producidas en el Ejemplo 3-1 y para las tabletas recubiertas producidas en los Ejemplos 3-2 a 3-9 bajo condiciones de almacenamiento con irradiación de luz (luz visible: iluminación total de $1,8 \times 10^6$ lux·hr; luz ultravioleta: intensidad total de 300 W·hr/m²) y un sistema

20 abierto a 40°C/75% RH (tres meses, seis meses), es decir, condiciones igual de o más severas que las de los Ejemplos 1-1 a 1-3 y Ejemplos 2-1 a 2-3. Se midieron los contenidos de

impureza luego del almacenamiento en cada condición. La Tabla 8 muestra los resultados.

No se observó ningún incremento en la impureza de las tabletas de los Ejemplos 3-5 y 3-7, incluso después de la irradiación con luz.

[0099]

Tabla 8

Ejemplo No.	3-1	3-2	3-3	3-4	3-5	3-6	3-7	3-8	3-9
	(Contenido de impureza: %, n=1)								
Inicial	0,68 7	0,77 2	0,77 3	0,68 3	0,71 3	0,67 7	0,80 5	0,95 1	0,90 9
Irradiación de luz	4,14 2	2,06 9	1,46 9	1,40 1	0,67 6	1,49 3	0,67 5	2,57 3	1,18 6
40°C/75% RH 3 meses	0,98 0	1,82 0	0,90 0	1,61 3	1,09 3	1,48 3	1,11 2	2,05 5	1,39 3
40°C/75% RH 6 meses	1,14 0	2,26 4	1,67 2	2,23 2	1,23 2	1,76 6	1,24 7	2,13 0	1,78 3

[0100]

10 Ejemplos 4-1 a 4-13

Las tabletas recubiertas del Compuesto (I) de los Ejemplos 4-1 a 4-13 que contienen componentes y cantidades como se muestran en la Tabla 9 fueron producidas de la misma manera que en el Ejemplo 3-2.

[0101]

Tabla 9

Componentes (mg)	Ejemplo No.												
	4-1	4-2	4-3	4-4	4-5	4-6	4-7	4-8	4-9	4-10	4-11	4-12	4-13
Compuesto (I)	0,05	0,25	0,5	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	0,25	0,25	0,25	1,0
Lactosa	48,35	48,15	47,9	47,4	46,4	45,4	44,4	43,4	42,4	48,15	48,15	48,15	47,4
Almidón de maíz	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Celulosa microcristalina	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Hidroxipropilcelulos a de baja sustitución	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Hidroxipropilcelulos a	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Estearato de magnesio	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Peso de la tableta no recubierta (mg)	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0
Hipromelosa	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1
Talco	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Óxido de titanio	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,54	0,57
Óxido férrico rojo	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	-	-	0,02	0,01
Óxido férrico amarillo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,04	-	-
Óxido de hierro negro	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,06	0,02	0,04	0,02
Peso de la capa de revestimiento (mg)	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Peso de la tableta recubierta (mg)	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0

Aplicabilidad Industrial

[0102]

La tableta de la presente invención que contiene el compuesto benzotiofen (I) o una de sus sales tiene una excelente capacidad de desintegración, estabilidad de almacenamiento, y fotoestabilidad. Por tanto, la tableta de la presente invención es altamente utilizable en el campo médico.

10

15

Traducción realizada por Melissa Agudelo
COLO 14055 841 038 1 - Id. 264238

20

Reivindicaciones

[Reivindicación 1]

- 5 Una tableta que contiene 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1h-quinolin-2-ona o una de sus sales como ingrediente activo.

[Reivindicación 2]

- 10 La tableta según la reivindicación 1, que además comprende:

un excipiente (a), un aglutinante (b), un desintegrante (c) y un lubricante (d),

- 15 en donde el excipiente (a) es al menos un miembro seleccionado del grupo que se compone de azúcares, alcoholes de azúcar, almidones, y celulosas;

el aglutinante (b) es un derivado de celulosa;

- 20 el desintegrante (c) es al menos un miembro seleccionado del grupo que contiene derivados de celulosa y derivados de almidón; y

el lubricante (d) es un estearato.

[Reivindicación 3]

La tableta según la reivindicación 2,

- 25 en donde el excipiente (a) es al menos un miembro seleccionado del grupo que contiene lactosa, almidón de maíz, y celulosa microcristalina;

el aglutinante (b) es hidroxipropilcelulosa;

- 30 el desintegrante (c) es al menos un miembro seleccionado del grupo que contiene hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica, y carboximetilalmidón de sodio; y

el lubricante (d) es un estearato de magnesio.

- 35 [Reivindicación 4]

Una tableta según las reivindicaciones 2 o 3, en donde la tableta es una tableta no recubierta que contiene:

0,05 a 25% en peso de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1h-quinolin-2-ona o una de sus sales;

10 a 98,5% en peso del excipiente (a);

0,1 a 20% en peso del aglutinante (b);

5 1 a 25% en peso del desintegrante (c); y

0,1 a 10% en peso del lubricante (d), con respecto al peso de la tableta no recubierta.

[Reivindicación 5]

10 La tableta según cualquiera de las reivindicaciones de la 2 a la 4, en donde por 1 parte en peso de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1h-quinolin-2-ona o una de sus sales, la tableta contiene:

1 a 2000 partes en peso del excipiente (a);

15 0,01 a 100 partes en peso del aglutinante (b);

0,1 a 500 partes en peso del desintegrante (c); y

0,01 a 50 partes en peso del lubricante (d).

[Reivindicación 6]

20 La tableta según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 5, que además comprende una capa de revestimiento en la superficie de la misma.

[Reivindicación 7]

25 La tableta según la reivindicación 6, la cual además contiene el colorante (e) en la capa de revestimiento,

en donde el colorante (e) contiene un óxido de hierro, y

La tableta contiene 0,1 a 50% en peso del colorante (e) con respecto al peso de la capa de revestimiento.

30

[Reivindicación 8]

La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, la cual se obtiene dando forma de tableta a una sustancia granulada obtenida por medio de granulación húmeda.

35

[Reivindicación 9]

Una tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la tableta no contiene povidona ni crospovidona.

[Reivindicación 10]

5 Un método para producir una tableta, método que contiene los pasos de:

(1) granular una mezcla que contiene 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1h-quinolin-2-ona o una de sus sales, un excipiente (a), un aglutinante (b), y un
10 desintegrante (c), y además añadiendo a dicha mezcla un lubricante (d); y

(2) formar la mezcla obtenida en una tableta, en la que el excipiente (a) es al menos uno de los miembros seleccionado de un grupo que contiene azúcares, alcoholes de azúcar, almidones,
15 y celulosas;

el aglutinante (b) es un derivado de celulosa;

el desintegrante (c) es al menos un miembro seleccionado de un grupo que contiene derivados de celulosa y derivados de almidón; y

20 el lubricante (d) es un estearato.

[Reivindicación 11]

El método para producir la tableta según la reivindicación 10, que además comprende el paso de:

25 (3) mezclar un agente de cobertura, un colorante (e), y un medio líquido para obtener una mezcla, y cubrir la superficie de la tableta usando la mezcla.

30

35

RESUMEN

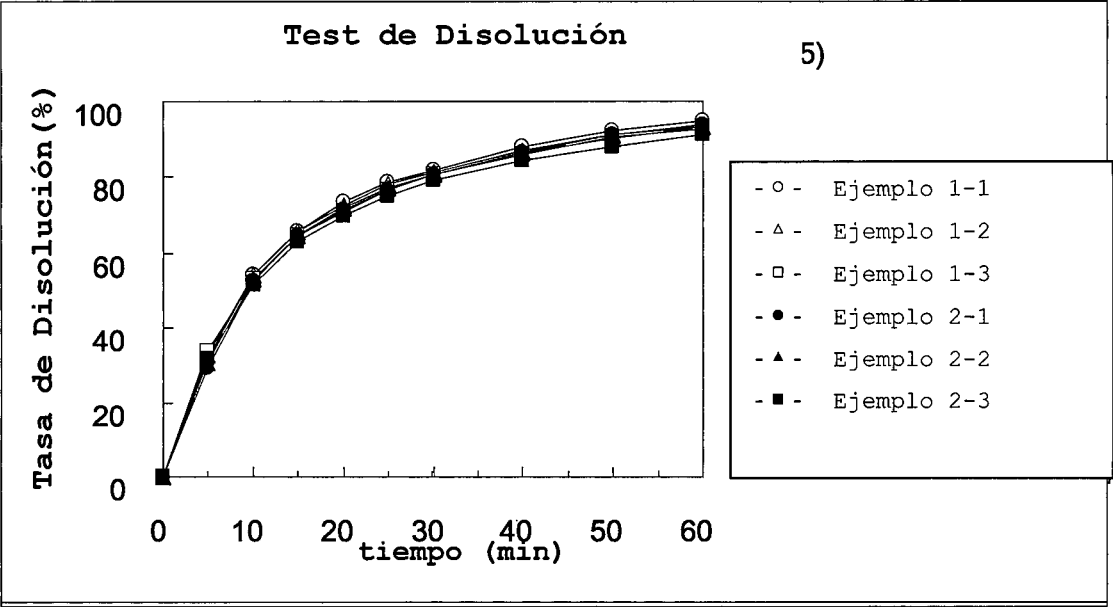
Esta invención hace referencia a una tableta que contiene, como ingrediente activo, 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1h-quinolin-2-ona o una de sus sales, que tiene una excelente capacidad de desintegración, estabilidad de almacenamiento y fotoestabilidad.

La tableta de la presente invención contiene una tableta no recubierta con 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1h-quinolin-2-ona o una de sus sales como ingrediente activo, excipientes tales como lactosa, almidón de maíz, y celulosa microcristalina; desintegrantes tales como hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica, y carboximetilalmidón de sodio; aglutinantes tales como la hidroxipropilcelulosa; lubricantes tales como el estearato;

y que además comprende una capa de revestimiento que contiene hipromelosa; talco; óxido de titanio; colorante; y similares, siendo la capa de revestimiento aplicada a la superficie de la tableta no recubierta.

DIBUJOS

Figura 1



ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

SAEGUSA & PARTNERS
Kitahama TNK Building, 1-7-1, Doshomachi,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka
5410045
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 27 February 2014 (27.02.2014)	
Applicant's or agent's file reference P12-125	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP2012/076415	International filing date (day/month/year) 12 October 2012 (12.10.2012)

1. The following indications appeared on record concerning: ☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address INOUE, Yoshiharu c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045 Japan	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address INOUE, Yoshiharu c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 3-2-27, Otedori, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5400021 Japan	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ the International Searching Authority ☒ the designated Offices concerned ☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the elected Offices concerned ☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 90 90	Authorized officer Iwamoto Mitsuyo e-mail pt07.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 07
---	---

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

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

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

domiciliado (s) en/of 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome,

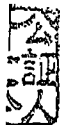
Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 y GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos;

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 and GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third, alternates in their turn shall end at such time.

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



43

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

consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullify, 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 the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

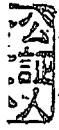
Dado y firmado hoy/Given and signed this 26th of June, 2009

en/in Japan

por/by Yoshio SAMEZAWA, Director of Intellectual Property Department

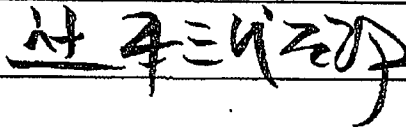
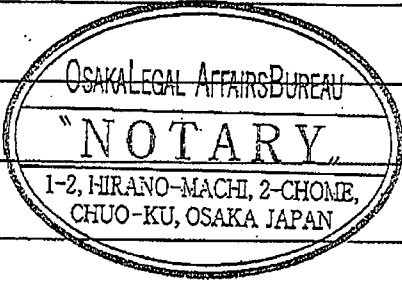
Firma

Signature

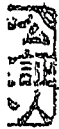


証人

44

登簿平成 21 年第 387 号
当公証人は次の認証をする。
大塚製薬株式会社
知的財産部部長 鮫澤由夫
上記の者は代理人 三枝英二により
当公証人の面前でこの証書の署名を自認した。
上記の会社は日本国東京都千代田区神田司町 2
丁目 9 番地に所在し日本の法律に基づいて設立
された会社であることを東京法務局発行の証明
書によって相違ないことが認められるものであ
る。 _____
平成 21 年 6 月 26 日当公証人役場において
大阪市中央区平野町 2 丁目 1 番 2 号 (沢の鶴ビル内)
大阪法務局所属
公証人  


大阪法務局所属 公証人役場



45

Registration No. 387-2009

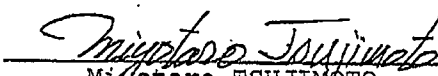
CERTIFICATE

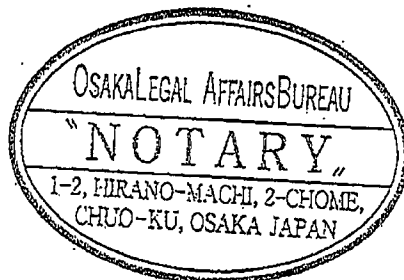
I, the undersigned, hereby certify :

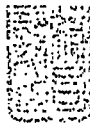
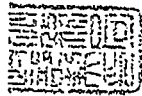
that Eiji SAEGUSA, a proxy for Yoshio SAMEZAWA, Director of Intellectual Property Department of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., has stated in my presence that Eiji SAEGUSA has acknowledged as true the signature of Yoshio SAMEZAWA on the attached REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY.

that the abovementioned company is a corporation located at 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan; and was established under the laws of Japan; as verified by the certificate issued by Tokyo District Legal Affairs Bureau.

Dated on this 26th day of June, 2009


Miyotaro TSUJIMOTO
Notary
Osaka Legal Affairs Bureau





46

総 第 2833 号

証 明

大阪法務局所属公証人

辻本 三代太郎

平成 21 年 6 月 26 日付

平成 21 年 登簿 第 387 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。

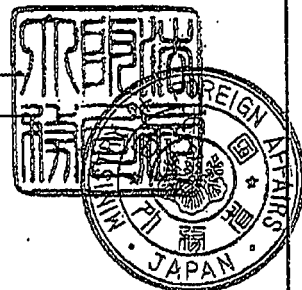
For legalization by the foreign consul in Japan,
this is to certify that the Seal affixed hereto
is genuine.

Osaka, JUN. 26 2009

平成 21 年 6 月 26 日

Official
Ministry of Foreign Affairs...
(Consular Service Division)

大阪法務局長 白石 研二



CERTIFICATE

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

Date JUN. 26. 2009

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

016576

José Díaz
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 AGO -3 A 10-12

JOSE DIAZ
LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, JUNIO 30, 2009

No. 173

El encargado de las funciones consulares de Colombia

CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) NORIKO KAWAHITO, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPON 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

JOSÉ FRANCISCO DIAZ GILLOA
Segundo Secretario

Derechos: US\$30.00

Encargado de Funciones Consulares

48

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 08.04/09b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., domiciliada en 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 1018535, Japón, otorga derechos de representación y poder a los Doctores Luz Clemencia de Páez, 23555; Daniel Peña, tpa. 65620 y Germán Marín, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 26 de junio de 2009 en Japón por Yoshio SAMEZAWA, Director del Departamento de Propiedad Intelectual.

Firma Firma Ilegible

Registro No. 387 - 2009

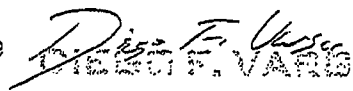
CERTIFICADO

Yo, el suscrito, por el presente certifico:

que el señor Eiji SAEGUSA, apoderado de Yoshio SAMEZAWA, Director del Departamento de Propiedad Intelectual de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., ha declarado en mi presencia que Eiji SEAGUSA ha reconocido como verdadera la firma del señor Yoshio SAMEWAZA en el adjunto documento de Representación y Poder.

que la anterior compañía es una sociedad domiciliada en 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 1018535, Japón; y que fue constituida de conformidad con las leyes de Japón; como lo constata el certificado expedido por la Oficina de Asuntos Legales de Tokio.

Fechado hoy 26 de junio de 2009


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

Firma ilegible
 Miyotaro TSUJIMOTO
 Notario
 Oficina de Asuntos Legales de Osaka

Sello: Oficina de Asuntos Legales de Osaka
 NOTARIO
 1-2 HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
 CHUO-KU, OSAKA, JAPÓN

TEXTO EN JAPONÉS

CERTIFICADO

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

Fecha JUN.-26.2009

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

Se anexa certificación No.173 expedida por la Sección Consular de la Embajada de Colombia en Tokio, Japón con fecha del 30 de junio de 2009 en donde se certifica la firma anterior del señor NORIKO KAWAHITO como funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores, Japón, así como el sello que aparece en el documento anexo. Certificación firmada por José Francisco Díaz Ulloa, Segundo Secretario de las Funciones Consulares. Pagados los Derechos Consulares.

Legalización de la firma anterior por parte del Jefe de Legalizaciones en Bogotá D.C. del Ministerio de Relaciones Exteriores con número 016576 con fecha del 3 de agosto de 2004.

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

DVZ\DVZ\ID-155360\WPCL002H\COLO 14055-841-003-5

D. F. V. S.
 JOSÉ FRANCISCO DÍAZ ULLOA
 TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
 ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
 RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
 MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE Asume
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2009 AGO 11 A 9 27

019140

JEFE DE LEGALIZACIONES *
BOGOTA D.C.

DIEGO URBAN
CUYA FIRMA AGREGA EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
RECIBO LEGALIZACION 3/3
No. 981183746596.

CESION

ASSIGNMENT

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)	I (we), the undersigned
	Yoshiharu INOUE
domiciliado(s) en	of c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 3-2-27,
	Otedori, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5400021, Japan
declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)	state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
de la invención:	TABLET INCLUDING 7-[4-(4-BENZO[b]THIOPHEN-4-YL-PIPERAZIN-1-YL) BUTOXY]-1H-QUINOLIN-2-ONE OR SALT THEREOF
TABLETA QUE CONTIENE 7-[4-(4-BENZO[B]TIOFEN-4-IL-PIPERAZIN-1-IL) BUTOXI]-1H-QUINOLIN-2-ONA O UNA DE SUS SALES	
declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad	state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
constituida y existente de conformidad con las leyes de	a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
	Japan
domiciliada en	domiciled in
	9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan
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.	all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this 2nd of April, 2014
en/in Osaka, Japan

por/by Yoshiharu INOUE

Firma/Signature Yoshiharu Inoue

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0045556

Bogotá D.C., Abril 29 de 2014 - 17:11:39

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	644037450	29/04/2014	16.800.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

-****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-098041- -00000-0000

Fecha: 2014-05-07 16:36:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

0010: 14055-841-038-J.

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

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

, Abril 29 de 2014 - 17:11:51

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0042933

Bogotá D.C., Abril 23 de 2014 - 17:24:47

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	644039222	23/04/2014	17.064.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	31.000.00
				\$31.000.00

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-098041- -00000-0000

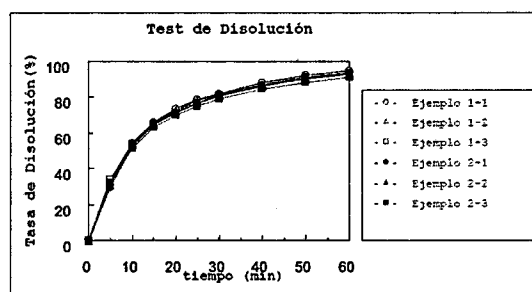
Fecha: 2014-05-07 16:36:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

0010: 14055-844-038-1.

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

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

Abril 23 de 2014 - 17:24:52





No. 14-098041- -00000-0000

Fecha: 2014-05-07 16:36:11
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 53

S

53

PATENTE DE INVENCION ☐

MODEL

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

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

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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