



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-130469- -00000-0000

Fecha: 2007-12-10 17:06:48 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 121

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón.

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

Domicilio: Osaka,
Japón

IDENTIFICACIÓN

C.C.☐

C.E.☐

NIT☐

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.☒

C.E.☐

NIT☐

Otro☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Yoshihiro UCHIYAMA**
c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,
17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku,
Osaka-shi,
Osaka,
Japón

2. **Yoshinori NAKANO**
c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,
17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku,
Osaka-shi,
Osaka,
Japón

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/JP2006/311618 Fecha: 9 de junio de 2006
Publicación Internacional No. WO 2006/132360 A1 Fecha: 14 de diciembre de 2006

6

Título (54)
TABLETA RECUBIERTA CON AZUCAR

7

Clasificación Internacional (51) A61K 009/036

8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	<u>JP</u>	<u>10 de junio de 2005</u>	<u>2005-171443</u>

9

Comprobante de pago No.: 07-98,338 Fecha: Diciembre 3, 2007

2

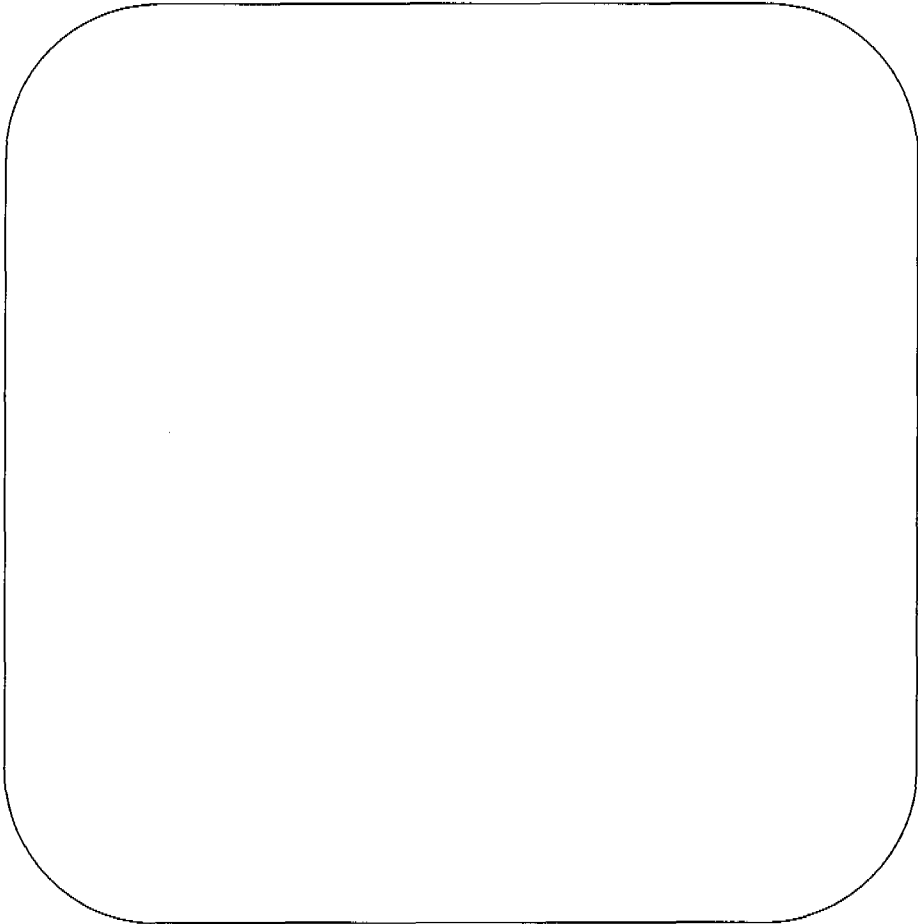
10

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

or

3/3

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/132360 A1

Descripción:

Páginas 36 en el idioma original

Páginas 50 en español

Reivindicaciones: Número (s) 14

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**

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

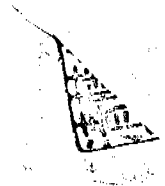
14656
08085

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, enseññas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

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

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



37

C



Handwritten signature or mark, possibly reading 'H' or 'A', located in the lower left quadrant of the page.

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

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

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

en/in Osaka, Japan

por/by

Hiroshi Akimoto

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.

Signature

Executive Director

Member of the Board, General Manager,

Intellectual Property Dept.

Authorized Signing Officer



11

46



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

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

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

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

Certified

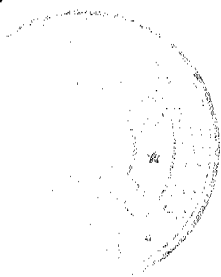
5. at **Osaka**

6. **DEC. 17. 2004**

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

8. No. **04149**

9. Seal/stamp:



10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs



大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成16年 第 334 号

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

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 16 年 12 月 14 日

大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人殖産ビル内）

公証人 藤田清臣 役場において

大阪法務局所属

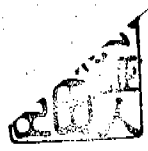
公証人

藤田清臣



↓





8
8

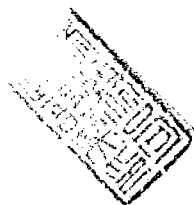
REGISTER NUMBER 334 / 2004

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

Dated this 14th day of December, 2004

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

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



7



THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, 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

A №009149



THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY
1-1-1, NISHIMACHI, CHUO-KU, OSAKA 540, JAPAN
TEL. 06-6221-1111 FAX 06-6221-1112

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -14 A 2:33

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

[Handwritten signature]

OFICIO DE RELACIONES
EXTERIORES

M. R.

085749

NOTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

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

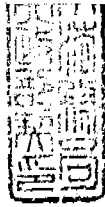
El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

[Handwritten signature of Rafael Ricardo Orozco]

Derechos: US\$23.00

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario



総第 3603 号



証 明

大阪法務局所属公証人

藤田清臣

平成 16 年 12 月 14 日付

平成 16 年 登録 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

11

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 LIMINTED** 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

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.

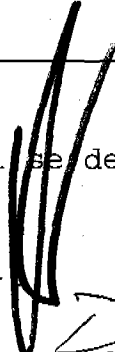
Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

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 deja copia en esta oficina para su confrontación.

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


DIEGO F. VARGAS Z.

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

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S), DE

Diego Guerrero

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB 2005

 CODEN JURIS CIVILIS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

1003
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395

Diego Guerrero
CUIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

[Handwritten signature]

Certificado

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

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

9. Sello/estampilla

10. Firma:



Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN

FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-5412 6411

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

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRÍA

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

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

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

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

Número de Membresía: KT-01-00080

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

3133911

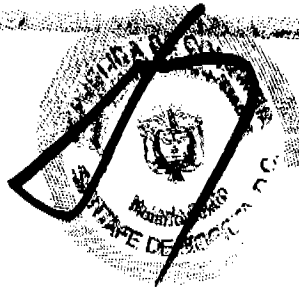
Diego Vargas
CUIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

1005 FEB -8 P 2:39

ucs

OFICE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
Diego Leonardo Vargas
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB 2005
CODEX JURIS CIVILIS



Diego

99A/5
15

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(emos) y transfiero(erimos), 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.

Firma

Dado y firmado hoy/ Given and signed this
18th day of October, 2007
en/in Osaka, Japan

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

Yoshihiro UCHIYAMA and Yoshinori NAKANO

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:

SUGAR-COATED PREPARATION

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

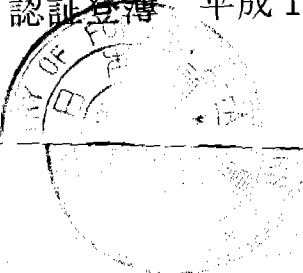
Signature

内山 善博
Yoshihiro UCHIYAMA

Yoshinori Nakano
Yoshinori NAKANO

大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成19年 第 349 号



本署の面前でこの証

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

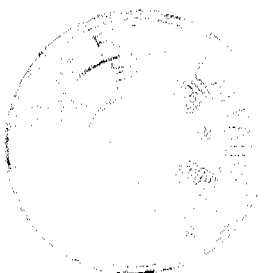
5. at **Osaka**

6. **OCT. 18. 2007**

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

8. No. **4894**

9. Seal/stamp:



10. Signature:

T. Tanaki

Toshihiko TANAKI

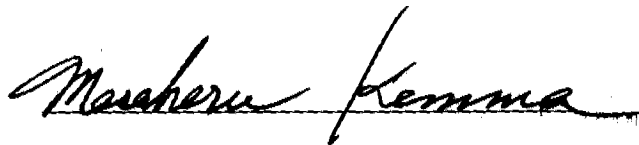
For the Minister for Foreign Affairs

REGISTER NUMBER 349 / 2007

I hereby certify that this document was signed before me and that the signatures appearing on the same are the true signatures of Messrs. Yoshihiro Uchiyama and Yoshinori Nakano .

Dated this 18th day of October, 2007

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



Masaharu KEMMA

Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau

証 明

大阪法務局所属公証人

見 満 正 治

平成19年10月18日付

平成19年 登簿 第 349 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18日
平成 年 月 日

大阪法務局長 高 野 伸

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 07.10.18

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

197
19

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 13/11.07 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español mediante el cual inventores del invento "*Preparación con recubrimiento de azúcar*", **ceden** dicho invento **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**, una sociedad de Japón domiciliada en 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japón.

Dado el 18 de octubre de 2007

En Osaka, Japón

Firmas:

[Firmado]

Yoshihiro UCHIYAMA

[Firmado]

Yoshinori NAKANO

REGISTRO NÚMERO **349** / 2007

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que las firmas que aparecen en el mismo son las firmas genuinas de los señores Yoshihiro UCHIYAMA y Yoshinori NAKANO.

Dado hoy 18 de octubre de 2007

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón

[Firma ilegible]

Masaharu KEMMA

Notario adscrito a la

Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka

20
20

CERTIFICADO

Por el presente se certifica que el Certificado Notarial anexo ha sido firmado por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el Sello Oficial que allí aparece es genuino.

Fecha: 07.10.18

Director de la Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: **JAPÓN**

Este documento público:

2. ha sido firmado por Nasaharu KEMMA
3. Actuando en su capacidad de Notario Público de la Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka
4. Lleva el sello/timbre de Nasaharu KEMMA, Notario Público

Certificado

5. En Osaka
6. 18 de octubre de 2007
7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. **No. 4894**

9. Sello/timbre:

10. Firma:

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES, JAPÓN

[Firmado]

Toshihiko TABAKI

por el Ministro de Relaciones Exteriores

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

COLO 14656-841-030-3

NOV 26/07

MMA\MMMA\ID-113255\WPC14656

Maria E. Martelo
TRADUCCION No.: 13/11.07
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

(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14日 (14.12.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/132360 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 9/36 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/311618

(22) 国際出願日: 2006年6月9日 (09.06.2006)

(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2005-171443 2005年6月10日 (10.06.2005) 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): 内山 善博 (UCHIYAMA, Yoshihiro) [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). 仲野 慶則 (NAKANO, Yoshinori) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, 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, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

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。

(54) Title: SUGAR-COATED TABLET

(54) 発明の名称: 糖衣製剤

(57) Abstract: Disclosed is a pharmaceutical preparation wherein an active ingredient unstable to oxygen is stabilized by coating a portion containing the active ingredient unstable to oxygen with a sugar-coating layer containing (1) a sugar alcohol as a sugar-coating base and (2) a binder.

(57) 要約: 酸素に対して不安定な有効成分を含む部分を、(1) 糖衣基材として糖アルコールおよび(2) 結合剤を含有する糖衣層によって被覆することにより、酸素に対して不安定な有効成分を安定化した製剤を提供する。

WO 2006/132360 A1

SUGAR-COATED PREPARATION

Technical Field

5 The present invention relates to a sugar-coated preparation.

Background Art

10 Of pharmaceutically effective compounds, there is a compound unstable to oxygen (that is, a compound which is easy to be oxidized). Since it is difficult to provide a stable preparation containing such a compound as an active ingredient by conventional production technologies, the compound has been often excluded from pharmaceutical candidate compounds in first place. In case of developing
15 a preparation of the compound, some devices for the preparation such as storing it in a container made of materials having low oxygen permeability, additionally flushing the space inside the container with the gas other than oxygen, alternatively enclosing an oxygen absorbent or
20 an oxygen remover in the container for the purpose of removing oxygen in the container are required. As a technology to solve such a problem, the stabilized film coated tablet containing, as an active ingredient, a nitrogen-containing condensed heterocyclic compound
25 unstable to oxygen is described in WO 03-051355. In addition, substances which are more unstable than the active ingredient unstable to oxygen (for example, an orally administrable antioxidant) are incorporated into the preparation to prevent the compound from being oxidized.

30 Among these devices for the preparation, the device using gas flushing and the oxygen absorbent or remover causes limitations for use at the medical site since it is difficult to ensure stability after having opened the container for medication administration; for example, the
35 preparation is required to store in low temperature places

23
123

such as refrigerators after opening so that oxidation of the preparation is delayed. Besides, due to limitation in the number of the preparation filled into the container, larger storage places for the preparations are required.

Thus, they are inferior in user-friendly aspects.

Meanwhile, incorporation of substances, which are more unstable than the active ingredient unstable to oxygen, into the preparation contributes to stabilization in a preparation manufacturing process. If effects of the

stabilization are remarkable, it is not required to have the above special packaging forms, but the incorporation of the substances into the preparation depends on physicochemical properties of the target compound. Further, there are not many orally administrable antioxidants from a safety standpoint. For example, because it is limited to BHT, BHA, an ascorbic acid, etc. in Europe, the probability to design the pharmaceutical devices is not always high.

Under these circumstances, the diversification of the preparation in which an active ingredient unstable to oxygen is stabilized and the development of more excellent preparations are desired since it can be expected that the pharmaceutical candidate compounds are widely selected and thus superior drugs can be provided if the preparation wherein such active ingredient is stabilized could be provided.

Patent Application 1: WO 03-051355

Disclosure of the Invention

Problems to be solved by the Invention

It is an object of the present invention to provide a preparation wherein the oxidation of an active ingredient unstable to oxygen is suppressed.

Means for Solving the Problems

The present inventors have found that the oxidation of an active ingredient unstable to oxygen can be suppressed

24
24

by incorporating a binder into a sugar-coated layer, and thereby suppressing the oxygen permeation. As a result of further investigations based on this finding, the present inventors have completed the present invention.

5 That is, the present invention provides:

 [1] A preparation which comprises a portion containing an active ingredient unstable to oxygen and a sugar-coated layer containing (1) sugar alcohol as a sugar-coating base material and (2) a binder, wherein the portion is coated
10 with the sugar-coated layer;

 [2] The preparation as described in the above [1], wherein the sugar alcohol is one or more sugar alcohols selected from erythritol, mannitol, xylitol and sorbitol;

 [3] The preparation as described in the above [1],
15 wherein the sugar alcohol is erythritol;

 [4] The preparation as described in the above [1], which further contains a sugar as the sugar-coating base material;

 [5] The preparation as described in the above [1],
20 wherein the binder is gum arabic;

 [6] The preparation as described in the above [1] which further comprises a film coat layer, wherein the sugar-coated layer is coated with the film coat layer;

 [7] The preparation as described in the above [1],
25 which further comprises an antioxidant;

 [8] The preparation as described in the above [1], wherein the active ingredient unstable to oxygen is (R)-5,6-dimethoxy-2-[2,2,4,6,7-pentamethyl-3-(4-methylphenyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl]isoindoline;

 [9] The preparation as described in the above [1],
30 wherein the weight of the sugar-coated layer is about 20% to about 40% of the total weight of the preparation;

 [10] The preparation as described in the above [1], wherein the sugar-coated layer contains the binder of about
35 1 to about 50% (w/w);

25
25

[11] The preparation as described in the above [1], which is a tablet;

5 [12] A method for suppressing the oxidation of an active ingredient, which comprises, in a preparation containing an active ingredient oxidizable by oxygen, coating a portion containing the active ingredient with a sugar-coated layer containing (1) sugar and/or sugar alcohol as a sugar-coating base material and (2) a binder;

10 [13] A method for suppressing oxygen permeation of a sugar-coated layer, which comprises, in a preparation which comprises a portion containing an active ingredient oxidizable by oxygen and a sugar-coated layer, incorporating a binder into the sugar-coated layer; and

15 [14] A method for producing a sugar-coated preparation wherein the oxidation of an active ingredient is suppressed, which comprises coating a portion containing the active ingredient oxidizable by oxygen with a sugar-coated layer containing (1) sugar and/or sugar alcohol as a sugar-coating base material and (2) a binder.

20 Effect of the Invention

According to this invention, a preparation wherein the oxidation of an active ingredient unstable to oxygen is suppressed can be provided.

Brief Description of Drawings

25 Fig. 1 is a graph showing elution profile.

Best Mode for Carrying Out the Invention

30 The present invention can be applied to an active ingredient oxidizable by oxygen, and in particular can be suitably applied to an active ingredient unstable to oxygen since the preparation of the present invention has particularly high oxidation suppressing effect. The term "unstable to oxygen", as used herein, means that it is more easily oxidized than sodium ascorbate under some conditions.

35 More specifically, an active ingredient in which a

residual ratio measured after leaving it at 40°C and 75% RH in the air for 1 month is lower than a residual ratio of sodium ascorbate as a comparative control, is an active ingredient unstable to oxygen. Specific residual ratio of the "active ingredient unstable to oxygen" under some conditions used in the invention is preferably 98% (w/w) or less, more preferably 95% (w/w) or less, and even more preferably 92% (w/w) or less. Of active ingredients unstable to oxygen, a nitrogen-containing heterocyclic compound unstable to oxygen (e.g., an isoindoline compound and a dihydropyridine compound) is preferable.

Examples of such a compound include (R)-5,6-dimethoxy-2-[2,2,4,6,7-pentamethyl-3-(4-methylphenyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl]isoindoline (hereinafter sometimes referred to as Compound A). Compound A is a known compound described in WO 00-34262 and can be produced by a method described therein. Here, the active ingredient oxidizable by oxygen may be used in one kind or in a combination of two or more kinds.

Hereinafter, the present invention is explained further in details with reference to a case where the "active ingredient unstable to oxygen" is used as the active ingredient, but the same also applies to a case where the "active ingredient oxidizable by oxygen" is used as the active ingredient, as readily understood by a person skilled in the art.

The preparation of the present invention has a "portion containing an active ingredient unstable to oxygen". The "portion" is coated with the sugar-coated layer to be described in detail below. Here, the "portion" has only to be present in the inside of the sugar-coated layer and the form thereof is not limited. Further, it is not particularly limited regarding how to be present the active ingredient unstable to oxygen in the "portion".

The content of "the active ingredient unstable to

oxygen" in the "portion" is not particularly limited, but usually about 0.1% (w/w) to about 95% (w/w), preferably about 1.0% (w/w) to about 80% (w/w), and more preferably about 1.5% (w/w) to about 70% (w/w).

5 As apparent from the above description, a preparation which has an intermediate layer isolating the active ingredient from the sugar-coated layer, is also within the scope of the present invention. In this case, the intermediate layer constitutes the "portion containing an
10 active ingredient unstable to oxygen". Examples of the intermediate layer include a waterproof film, an enteric-coated film, a sustained-release film and an anchor coat for preventing from being contacted with the sugar-coated layer, but are not limited to these. More specifically,
15 the intermediate layer may be not a film of a polymer-like substance, but, for example, may be a layer containing edible substances, e.g., at least one excipient used in an orally-administered preparation and may also contain a binder, etc. Although it is obvious, the edible substances
20 may be contained in the waterproof film, the enteric-coated film, the sustained-release film and the anchor coat for preventing from being contacted with the sugar-coated layer described above. In addition, the intermediate layer does not have to be used in one kind and the preparation of the
25 present invention may comprise a plurality of the intermediate layers.

Examples of the form of the "portion containing an active ingredient unstable to oxygen" include a tablet obtained by tableting powders containing the active
30 ingredient unstable to oxygen. Here, as apparent from the above description, the active ingredient does not have to be homogeneously present and may be localized in the inside portion of the sugar-coated layer. As such, examples of the "inside portion" in which the active ingredient is
35 localized, in case where a tablet is used as the inside

28
128

portion of the sugar-coated layer, include (1) tablets obtained by tableting a mixture of powders containing the above-mentioned active ingredient and powders consisting of substances other than the above-mentioned active ingredient, (2) tablets called the so-called laminated tablets in which the active ingredient is contained in at least one of plural layers, and (3) tablets called the so-called dry-coated tablets in which any one of an inner core and an outer core contains the active ingredient.

Further, examples of the form of the portion containing the active ingredient in the present invention include granules, in addition to tablets. Examples of the granules include a form in which the core made of an edible substance is coated with the excipient or the active ingredient, but are not limited to this. The core does not have to be homogeneously coated and may be coated in a multilayered structure. Further, the active ingredient may be heterogeneously or homogeneously contained in at least one layer of them.

Furthermore, other examples of the form of the portion containing the active ingredient in the present invention include the so called capsules in which at least the active ingredient is contained in capsules made of edible substances, as typified by gelatin capsules, HPMC capsules and pullulan capsules.

Further in the present invention, as described above, the active ingredient unstable to oxygen does not have to be used in one kind and can be also used in combination with one or more other active ingredients which do not belong to the aforementioned active ingredient (i.e., active ingredients other than the active ingredient unstable to oxygen). In this case, the active ingredient which does not belong to the aforementioned active ingredient may be incorporated into the same portion as that in which the active ingredient is contained, or may be

29
29

incorporated into portions other than the same portion.
For example, in the aforementioned laminated tablets, the
active ingredient which does not belong to the
aforementioned active ingredient may be incorporated into a
5 layer in which the active ingredient is contained, or may
be incorporated into other layers. The same applies to
other embodiments other than the laminated tablets.

The inside portion of the sugar-coated layer may
contain pharmaceutically acceptable additives.

10 Examples of the pharmaceutically acceptable additives
include excipients, disintegrants, antioxidants, fluidizers,
binders, lubricants, coloring agents and flavoring agents.
The antioxidant may be contained in the preparation of the
present invention from the viewpoint of oxidation
15 prevention during the production thereof. These additives
may be used alone or in combination of two or more kinds
thereof. For the purpose of improving productivity,
granulated mannitol and silicic anhydride may be also
contained in the preparation. Thus, as a result of
20 improving productivity, miniaturization of the preparation
and reduction in production time are also obtained.

Examples of the excipients include lactose, white
sugar, mannitol, starch, cornstarch, microcrystalline
cellulose and light anhydrous silicic acid.

25 Examples of the disintegrants include starch,
carboxymethylcellulose, carboxymethylcellulose calcium,
croscarmellose sodium, carboxymethyl starch sodium and
hydroxypropylcellulose.

Examples of the antioxidants include ascorbic acid or
30 a salt thereof (e.g., a sodium salt, a calcium salt, a
magnesium salt, a potassium salt, a salt of an inorganic
basic substance, a basic amino acid salt, a meglumine salt
and the like), sodium nitrite, L-ascorbic acid stearic acid
ester, sodium hydrogen sulfite, sodium sulfite, a salt of
35 edetic acid (e.g. a sodium salt, a potassium salt, and a



calcium salt), erythorbic acid, cysteine hydrochloride, citric acid, tocopherol acetate, cysteine, potassium dichloroisocyanurate, dibutylhydroxytoluene (BHT), soybean lecithin, sodium thioglycolate, thioglycerol, tocopherol (Vitamin E), d- δ -tocopherol, sodium formaldehyde sulfoxylate, ascorbic palmitate, sodium pyrosulfite, butylhydroxyanisole (BHA), 1,3-butylene glycol, benzotriazole, pentaerythrityl tetrakis[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionate], propyl gallate, and 2-mercaptobenzimidazole. Among these, sodium ascorbate, ascorbic acid, potassium ascorbate, magnesium ascorbate and calcium ascorbate are preferred, and the antioxidants may be used in combination as a mixture of a plurality of them. The antioxidants may be incorporated in the state in which they are homogeneously mixed with the active ingredient, but may be heterogeneously mixed therewith. Further, the antioxidants may be incorporated into a portion different from the portion in which the active ingredient is contained. For example, in the form of the laminated tablet, the antioxidants may be incorporated into a layer different from the layer in which the active ingredient is contained, the intermediate layer or the sugar-coated layer. The antioxidants may be incorporated into any portion of the preparation provided by the present invention.

Examples of the fluidizers include light anhydrous silicic acid, calcium silicate and aluminum silicate.

Examples of the lubricants include magnesium stearate, calcium stearate, talc and colloidal silica.

Examples of the binders include microcrystalline cellulose, white sugar, mannitol, dextrin, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, starch, sucrose, gelatin, methylcellulose, carboxymethylcellulose sodium and pullulan.

The preparation of the present invention has the sugar-coated layer. Here, the "sugar-coated" means not

31

limited to one using only sugar as the sugar-coating base material, and sugar and/or sugar alcohol are (is) used as the sugar-coating base material of the sugar-coated layer. The content of the "sugar-coating base material" in the "sugar-coated layer" is not particularly limited, but usually about 10% (w/w) to about 99% (w/w), preferably about 25% (w/w) to about 90% (w/w).

The weight of the sugar-coated layer in the preparation of the present invention is lower than that of the sugar-coated layer in the general preparation and varies depending upon forms of the preparation. For example, in the case of the tablet, the weight is preferably about 20% to about 50%, more preferably about 20% to about 40% of the total weight of the preparation.

Examples of the sugar include sucrose and trehalose. Examples of the sugar alcohol include erythritol, mannitol, xylitol and sorbitol.

As the sugar-coating base material, sugar alcohol is preferable and erythritol is particularly preferable in terms of suppressing the oxidation of an active ingredient, improving productivity, thinning of the sugar-coated layer and leachability of a water-insoluble active ingredient. Here, the sugar-coating base material may be used by combining sugar alcohol with sugar.

The sugar-coated layer constituting the preparation of the present invention contains the binder. The content of the "binder" in the "sugar-coating base material" is not particularly limited, but usually about 1% (w/w) to about 50% (w/w), preferably about 5% (w/w) to about 15% (w/w).

Examples of the binder include gum arabic, pullulan, hydroxypropylcellulose (HPC), hydroxypropylmethylcellulose 2208 (HPMC 2208), hydroxypropylmethylcellulose 2906 (HPMC 2906), hydroxypropylmethylcellulose 2910 (HPMC 2910), methylcellulose (MC), hydroxyethylcellulose (HEC), microcrystalline cellulose, powdered cellulose, low-

32
32

substituted hydroxypropylcellulose, dextrin, corn starch, pregelatinized starch, partially pregelatinized starch, hydroxypropyl starch, polyvinylpyrrolidone (PVP), carboxy vinyl polymer, polyvinyl alcohol (PVA), microcrystalline cellulose-carmellose sodium, gelatin, xanthan gum, gum tragacanth, powdered tragacanth, macrogol 200, macrogol 300, macrogol 400, macrogol 600, macrogol 1000, macrogol 1500, macrogol 1540, macrogol 4000, macrogol 6000, macrogol 20000 and polyoxyethylene [105] polyoxypropylene [5] glycol.

10 As the binder, gum arabic is particularly preferred.

The sugar-coated layer containing erythritol as the sugar-coating base material and gum arabic as the binder is particularly preferred.

15 The sugar-coated layer of the preparation of the present invention may contain pharmaceutically acceptable additives, in addition to the sugar-coating base material and the binder. Examples of the additives include a masking agent, a potentiator, a fluidizer, a coloring agent and a flavoring agent. Examples of the masking agent
20 include titanium dioxide, talc, calcium carbonate, magnesium carbonate and barium sulfate. Examples of the potentiator include microcrystalline cellulose. Examples of the fluidizer include talc.

25 Examples of the "coloring agent" include yellow ferric oxide, ferric oxide, titanium dioxide and riboflavin.

The "flavoring agent" may be any of synthetic materials and natural products and examples thereof include a lemon flavor, a lime flavor, an orange flavor, a strawberry flavor and menthol.

30 The preparation of the present invention further may comprise a film coat layer coating the sugar-coated layer, if necessary. The film coat layer may be directly coated on the sugar-coated layer, or an intermediate layer or the like may be present between the sugar-coated layer and the
35 film coat layer.

33
33

Examples of the film base material of the film coat layer include hydroxypropylmethylcellulose and hydroxypropylcellulose.

5 The film coat layer may contain pharmaceutically acceptable additives, in addition to the film coat base material. Examples of the additives include a plasticizer, a masking agent, a fluidizer and a coloring agent.

Examples of the plasticizer include polyethylene glycol.

10 Examples of the masking agent include titanium dioxide, talc, calcium carbonate, magnesium carbonate and barium sulfate.

Examples of the fluidizer include talc.

15 Examples of the coloring agent include yellow ferric oxide, ferric oxide, titanium dioxide and riboflavin.

Further, the form of the preparation of the present invention is not particularly limited as long as the portion containing the active ingredient unstable to oxygen is coated with the sugar-coated layer containing sugar or
20 sugar alcohol as the sugar-coating base material and the binder, but is usually a tablet or granule, preferably a tablet.

The preparation of the present invention can be prepared by a conventional manner depending on the form of
25 the preparation.

In the case of a tablet in which a plain tablet containing the active ingredient unstable to oxygen is coated with the sugar-coated layer, for example, the tablet can be prepared as described below, according to a
30 conventional manner.

The active ingredient unstable to oxygen is mixed with a suitable excipient and a binder to be added, if necessary and the resulting mixture is subjected to granulation and then tableting to give tablets. Further, if necessary,
35 according to a conventional manner, the plain tablet may be

34
34

coated with a waterproof film. The sugar-coating base material, the binder, and the masking agent and the potentiator to be added, if necessary, are dissolved or suspended in purified water in an appropriate proportion to prepare a sugar coating solution. Then, the plain tablet is subjected to sugar-coating by spraying with the sugar coating solution through hands and/or spraying with liquid droplets of 0.1 to 1000 μm .

Furthermore, if necessary, when a film coating is conducted, the aforementioned film coat base material, and additives to be added, if necessary, are dissolved or suspended in purified water in an appropriate proportion to prepare a film coating solution. Then, the surface of the sugar-coated layer is sprayed with the film coating solution using a commercially available coating machine.

Further, as readily understood by a person skilled in the art, the method of the present invention is carried out by containing the binder in the sugar-coated layer of the preparation.

The preparation of the present invention thus obtained can be administered to a subject in the conventional manner.

Further, as described above, the weight of the sugar-coated layer in the preparation of the present invention can be lower than that of the sugar-coated layer in the general preparation since the preparation of the present invention can stabilize highly the active ingredient unstable to oxygen.

For example, examples of a preferred embodiment in the form of the preparation include a tablet which comprises a portion containing an active ingredient unstable to oxygen and a sugar-coated layer containing (1) sugar alcohol as a sugar-coating base material and (2) a binder, wherein the portion is coated with the sugar-coated layer, the weight of the sugar-coated layer is about 20% to about 40% of the total weight of the preparation, and a residual ratio of

35

the active ingredient measured when each preparation is stored in an oxygen gas-filled container (the concentration of oxygen gas of 95% or more) at 40°C for 4 weeks, is about 93% or more (and preferably about 95% or more).

5 [EXAMPLES]

Hereinafter, the present invention will be described in more detail with reference to Examples or the like, but they are not intended to limit the present invention.

10 Additionally, a storage condition in the following Evaluation Examples means storage in the air, unless otherwise noted in the description such as "oxygen gas concentration of 95% or more". Further, in a storage condition of the following Evaluation Examples, no humidity adjusting was carried out unless otherwise described about
15 the humidity adjusting.

Reference Example 1

A bulk powder of Compound A and sodium ascorbate were respectively left to stand for 1 month at 40°C and 75% RH
20 in the air, and then residual ratios thereof were measured. As a result, the residual ratio of Compound A was 89.7% (W/W), and the residual ratio of sodium ascorbate was 99.0% (W/W).

25 Quantification of Compound A was carried out by a HPLC method under the following conditions.

Solvent: acetonitrile

Measurement wavelength: 287 nm

Column: CHIRALCEL OJ-R 4.6 mm × 150 mm (manufactured by Daicel Chemical Industries, Ltd.)

30 Mobile phase: mixed solution of acetonitrile/10 mM aqueous ammonium acetate solution (16 : 9)

Oven temperature: around 25°C

Quantification of sodium ascorbate was carried out by an iodine titration technique (solvent: metaphosphoric acid
35 solution (1→50), indicator: starch test solution).

36
35

Control Example 1

A preparation was prepared according to the formulation shown in Table 1. That is, for a 100 mg tablet, Compound A (19700 g), D-mannitol (34480 g), sodium ascorbate (1970 g) and croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol) (2955 g) were put in a fluidized bed granulator (WSG-60, Powrex Corporation), preheated and mixed. A 5% aqueous solution of hydroxypropylcellulose (HPC-L) (39400 g) was sprayed to prepare a granule of Compound A. The resulting granule of Compound A (58590 g) was sized by using a power mill (manufactured by Showa Kagaku Kikaikosakusho Co.) to obtain a sized powder. Granulation and milling granule were carried out twice, and to the resulting sized powder of Compound A (114100 g) were added croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol) (6146 g) and magnesium stearate (1214 g) to obtain a mixed granule. The mixed granule was compressed with a tableting machine (AQUARIUS 36K, Kikusui Seisakusho Ltd.) by using a round shaped punch (9.5 mm) to prepare tablets each weighing 330 mg. To the resulting tablet (110900 g), a film coating solution consisting of hydroxypropylmethylcellulose (3468 g), polyethylene glycol 6000 (756 g), titanium dioxide (756 g), red ferric oxide (30.24 g) and yellow ferric oxide (30.24 g) was sprayed by using a pan type coating equipment (Dria coater 1200, Powrex Corporation) so as to attain a coating of 15 mg per tablet, thereby obtaining a film-coated tablet. At this time, the product temperature was adjusted to 40°C to 50°C. Similarly, a 25 mg tablet was prepared by controlling the contents of Compound A and D-mannitol in the granules of Compound A.

37
37

[Table 1]

	25 mg tablet	100 mg tablet
Compound A	25.0 mg	100.0 mg
D-mannitol	250.0 mg	175.0 mg
Sodium ascorbate	10.0 mg	10.0 mg
HPC-L	10.0 mg	10.0 mg
Ac-Di-Sol	31.7 mg	31.7 mg
Magnesium stearate	3.3 mg	3.3 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	10.32 mg	10.32 mg
Polyethylene glycol 6000	2.25 mg	2.25 mg
Titanium dioxide	2.25 mg	2.25 mg
Yellow ferric oxide	0.09 mg	0.09 mg
Red ferric oxide	0.09 mg	0.09 mg
Total	345.0 mg	345.0 mg

Control Example 2

5 A preparation was prepared according to the
formulation shown in Table 2. That is, Compound A (50 g),
D-mannitol (400 g), Microcrystalline cellulose (100 g),
croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol) (30 g) and sodium
ascorbate (20 g) were put in a fluidized bed granulator
(LAB-1, Powrex Corporation), preheated and mixed. A 6%
10 aqueous solution of hydroxypropylcellulose (HPC-L) (333 g)
was sprayed to prepare a granule of Compound A. The
resulting granule of Compound A was sized by using a power
mill (manufactured by Showa Kagaku Kikaikosakusho Co.) to
obtain a sized powder. Granulation and milling granule
15 were carried out twice, and to the resulting sized powder
of Compound A (1085 g) were added croscarmellose sodium
(Ac-Di-Sol) (58.5 g) and magnesium stearate (11.5 g) to
obtain a mixed powder. The mixed powder was compressed
with a tableting machine (Correct 19K, Kikusui Seisakusho
20 Ltd.) by using a round shaped punch (9.5 mm, planar shape:
two stage R (3.8-11)) to prepare tablets each weighing 330
mg.

38
38

[Table 2]

	25 mg tablet
Compound A	25.0 mg
D-mannitol	200.0 mg
Sodium ascorbate	10.0 mg
Microcrystalline cellulose	50.0 mg
HPC-L	10.0 mg
Ac-Di-Sol	31.7 mg
Magnesium stearate	3.3 mg
Total	330.0 mg

Example 1

5 A preparation was prepared according to the
formulation shown in Table 3. To the tablet (330 g)
obtained in Control Example 2, a sugar coating solution
comprising erythritol (221 g), talc (68 g), gum arabic (34
g) and microcrystalline cellulose (17 g) was sprayed by
using a pan type coating equipment (Hicoater 20, Freund
10 Industrial Co., Ltd.) so as to attain a coating of 170 mg
per tablet, thereby obtaining a sugar-coated tablet. At
this time, the product temperature was adjusted to 35°C to
55°C.

[Table 3]

	25 mg tablet
Compound A	25.0 mg
D-mannitol	205.0 mg
Sodium ascorbate	5.0 mg
Microcrystalline cellulose	50.0 mg
HPC-L	10.0 mg
Ac-Di-Sol	31.7 mg
Magnesium stearate	3.3 mg
Erythritol	110.5 mg
Microcrystalline cellulose	8.5 mg
Gum arabic	17.0 mg
Sterilized Talc	34.0 mg
Total	500.0 mg

15

Example 2

A preparation was prepared according to the
formulation shown in Table 4. That is, Compound A (125 g),

39
39

D-mannitol (1025 g), microcrystalline cellulose (250 g), croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol) (75 g) and sodium ascorbate (25 g) were put in a fluidized bed granulator (MP-10, Powrex Corporation), preheated and mixed. A 6% aqueous solution of hydroxypropylcellulose (HPC-L) (885 g) was sprayed to prepare a granule of Compound A. The resulting granule of Compound A was sized by using a power mill (manufactured by Showa Kagaku Kikaikosakusho Co.) to obtain a sized powder. To the resulting sized powder of Compound A (1240 g) were added croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol) (66.8 g) and magnesium stearate (13.2 g) to obtain a mixed powder. The mixed powder was compressed with a tableting machine (Correct 19K, Kikusui Seisakusho Ltd.) by using a round shaped punch (9.5 mm, surface shape: two stage R (3.8-11)) to prepare tablets each weighing 330 mg. To the resulting tablet (330 g), a sugar coating solution comprising erythritol (221 g), talc (68 g), gum arabic (34 g) and microcrystalline cellulose (17 g) was sprayed by using a pan type coating equipment (Hicoater 20, Freund Industrial Co., Ltd.) so as to attain a coating of 170 mg per tablet, thereby obtaining a sugar-coated tablet. At this time, the product temperature was adjusted to 35°C to 55°C.

[Table 4]

	25 mg tablet
Compound A	25.0 mg
D-mannitol	200.0 mg
Sodium ascorbate	10.0 mg
Microcrystalline cellulose	50.0 mg
HPC-L	10.0 mg
Ac-Di-Sol	31.7 mg
Magnesium stearate	3.3 mg
Erythritol	110.5 mg
Microcrystalline cellulose	8.5 mg
Gum arabic	17.0 mg
Sterilized Talc	34.0 mg
Total	500.0 mg

40
40

Example 3

Compound A (500 g), D-mannitol (241.5 g), microcrystalline cellulose (95 g), light anhydrous silicic acid (3 g) and sodium ascorbate (25 g) were put in a fluidized bed granulator (MP-10, Powrex Corporation), preheated and mixed. A 6% aqueous solution of hydroxypropylcellulose (HPC-L) (475 g) was sprayed to prepare a granule of Compound A. The resulting granule of Compound A was sized by using a power mill (manufactured by Showa Kagaku Kikaikosakusho Co.) to obtain a sized powder. To the resulting sized powder of Compound A (803.7 g) were added croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol) (42.8 g) and magnesium stearate (8.6 g) to obtain a mixed powder. The mixed powder was compressed with a tableting machine (Correct 19K, Kikusui Seisakusho Ltd.) by using a round shaped punch (8.5 mm, surface shape: sugar-coated surface (6.5 R)) to prepare tablets each weighing 190 mg.

Example 4

A preparation was prepared according to the formulation shown in Table 5. To the tablet (190 g) obtained in Example 3, a sugar coating solution comprising erythritol (1105 g), talc (340 g), gum arabic (170 g) and Microcrystalline cellulose (85 g) was sprayed by using a pan type coating equipment (Hicoater 20, Freund Industrial Co., Ltd.) so as to attain a coating of 100 mg per tablet, thereby obtaining a sugar-coated tablet. At this time, the product temperature was adjusted to 35°C to 55°C.

Example 5

A preparation was prepared according to the formulation shown in Table 5. To the tablet obtained in Example 3 (190 g), a sugar coating solution comprising erythritol (1105 g), talc (340 g), gum arabic (170 g) and microcrystalline cellulose (85 g) was sprayed by using a

pan type coating equipment (Hicoater 20, Freund Industrial Co., Ltd.) so as to attain a coating of 170 mg per tablet, thereby obtaining a sugar-coated tablet. At this time, the product temperature was adjusted to 35°C to 55°C.

5 [Table 5]

	Amount of sugar coating of 100 mg	Amount of sugar coating of 170 mg
Compound A	100.0 mg	100.0 mg
D-mannitol	48.3 mg	48.3 mg
Microcrystalline cellulose	19.0 mg	19.0 mg
Light anhydrous silicic acid	0.6 mg	0.6 mg
Sodium ascorbate	5.0 mg	5.0 mg
HPC-L	5.7 mg	5.7 mg
Ac-Di-Sol	9.5 mg	9.5 mg
Magnesium stearate	1.9 mg	1.9 mg
Erythritol	65.0 mg	110.5 mg
Microcrystalline cellulose	5.0 mg	8.5 mg
Gum arabic	10.0 mg	17.0 mg
Sterilized Talc	20.0 mg	34.0 mg
Total	290.0 mg	360.0 mg

Example 6

A preparation was prepared according to the formulation shown in Table 6. Compound A (40000 g), D-mannitol (19320 g), microcrystalline cellulose (7600 g), light anhydrous silicic acid (240 g) and sodium ascorbate (2000 g) were put in a fluidized bed granulator (WSG-60, Powrex Corporation), preheated and mixed. A 6% aqueous solution of hydroxypropylcellulose (HPC-L) (38000 g) was sprayed to prepare a granule of Compound A. The resulting granule of Compound A (67330 g) was sized by using a power mill (manufactured by Showa Kagaku Kikaikosakusho Co.) to obtain a sized powder. To the resulting sized powder of Compound A (65900 g) were added croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol) (3506 g) and magnesium stearate (701.1 g) to obtain a mixed powder. The mixed powder was compressed with a tableting machine (AQUARIUS 36K, Kikusui Seisakusho Ltd.)

12
42

by using a round shaped punch (8.5 mm) to prepare tablets each weighing 190 mg. To the resulting tablet (63650 g), a sugar coating solution comprising erythritol (21780 g), talc (6700 g), gum arabic (3350 g) and microcrystalline cellulose (1675 g) was sprayed by using a pan type coating equipment (Dria coater 1200, Powrex Corporation). When attaining the coatings of 80 mg, 90 mg and 100 mg per tablet, a sample was taken off to obtain a sugar-coated tablet. At this time, the product temperature was adjusted to 35°C to 55°C.

[Table 6]

	Amount of sugar coating of 100 mg	Amount of sugar coating of 90 mg	Amount of sugar coating of 80 mg
Compound A	100.0 mg	100.0 mg	100.0 mg
D-mannitol	48.3 mg	48.3 mg	48.3 mg
Microcrystalline cellulose	19.0 mg	19.0 mg	19.0 mg
Light anhydrous silicic acid	0.6 mg	0.6 mg	0.6 mg
Sodium ascorbate	5.0 mg	5.0 mg	5.0 mg
HPC-L	5.7 mg	5.7 mg	5.7 mg
Ac-Di-Sol	9.5 mg	9.5 mg	9.5 mg
Magnesium stearate	1.9 mg	1.9 mg	1.9 mg
Erythritol	65.0 mg	58.5 mg	52.0 mg
Microcrystalline cellulose	5.0 mg	4.5 mg	4.0 mg
Gum arabic	10.0 mg	9.0 mg	8.0 mg
Sterilized Talc	20.0 mg	18.0 mg	16.0 mg
Total	290.0 mg	280.0 mg	270.0 mg

Example 7

A preparation was prepared according to the formulation shown in Table 7. That is, for a 100 mg tablet, Compound A (2000 g), D-mannitol (966 g), Microcrystalline cellulose (380 g), light anhydrous silicic acid (12 g) and sodium ascorbate (100 g) were put in a fluidized bed granulator (FD-5S, Powrex Corporation), preheated and mixed.

13
43

A 6% aqueous solution of hydroxypropylcellulose (HPC-L) (1900 g) was sprayed to prepare a granule of Compound A. The resulting granule of Compound A (3125.5 g) was sized by using a power mill (manufactured by Showa Kagaku Kikaikosakusho Co.) to obtain a sized powder. To the resulting sized powder of Compound A (3214.8 g) were added croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol) (166.3 g) and magnesium stearate (33.3 g) to obtain a mixed granule. The mixed granule was compressed with a tableting machine (AQUARIUS 19K, Kikusui Seisakusho Ltd.) by using a round shaped punch (8.5 mm) to prepare tablets each weighing 190 mg. To the resulting tablet (2850 g), a sugar coating solution comprising erythritol (1462.5 g), talc (450 g), gum arabic (225 g) and microcrystalline cellulose (112.5 g) was sprayed by using a pan type coating equipment (Dria coater 500, Powrex Corporation) so as to attain a coating of 100 mg per tablet, thereby obtaining a sugar-coated tablet. At this time, the product temperature was adjusted to 35°C to 55°C. To the resulting sugar-coated tablet (1160 g), a film coating solution comprising hydroxypropylmethylcellulose (111.7 g), polyethylene glycol 6000 (32 g), titanium dioxide (16 g) and yellow ferric oxide (0.32 g) was sprayed by using a pan type coating equipment (Hicoater 30, Freund Industrial Co., Ltd.) so as to attain a coating of 8 mg per tablet, thereby obtaining a film-coated tablet. At this time, the product temperature was adjusted to 40°C to 50°C. Similarly, a 25 mg tablet was prepared by controlling the contents of Compound A and D-mannitol in the granules of Compound A.

Example 8

A preparation was prepared according to the formulation shown in Table 7. That is, for a 100 mg tablet, Compound A (40000 g), D-mannitol (19320 g), Microcrystalline cellulose (7600 g), light anhydrous

~~44~~
44

silicic acid (240 g) and sodium ascorbate (2000 g) were put in a fluidized bed granulator (WSG-60, Powrex Corporation), preheated and mixed. A 6% aqueous solution of hydroxypropylcellulose (HPC-L) (38000 g) was sprayed to
5 prepare a granule of Compound A. The resulting granule of Compound A (67330 g) was sized by using a power mill (manufactured by Showa Kagaku Kikaikosakusho Co.) to obtain a sized powder. To the resulting sized powder of Compound A (66080 g) were added croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol)
10 (3515 g) and magnesium stearate (703 g) to obtain a mixed powder. The mixed powder was compressed with a tableting machine (AQUARIUS 36K, Kikusui Seisakusho Ltd.) by using a round shaped punch (8.5 mm) to prepare tablets each weighing 190 mg. To the resulting tablet (66500 g), a
15 sugar coating solution comprising erythritol (22750 g), talc (7000 g), gum arabic (3500 g) and microcrystalline cellulose (1750 g) was sprayed by using a pan type coating equipment (Dria coater 1200, Powrex Corporation) so as to attain a coating of 100 mg per tablet, thereby obtaining a
20 sugar-coated tablet. At this time, the product temperature was adjusted to 35°C to 55°C. To the resulting sugar-coated tablet (100600 g), a film coating solution comprising hydroxypropylmethylcellulose (1938 g), polyethylene glycol 6000 (555.2 g), Titanium dioxide (277.6
25 g) and yellow ferric oxide (5.552 g) was sprayed by using a pan type coating equipment (Dria coater 1200, Powrex Corporation) so as to attain a coating of 8 mg per tablet, thereby obtaining a film-coated tablet. At this time, the product temperature was adjusted to 40°C to 50°C.
30 Similarly, a 25 mg tablet was prepared by controlling the contents of Compound A and D-mannitol in the granules of Compound A.

45

[Table 7]

	25 mg tablet	100 mg tablet
Compound A	25.0 mg	100.0 mg
D-mannitol	123.3 mg	48.3 mg
Microcrystalline cellulose	19.0 mg	19.0 mg
Light anhydrous silicic acid	0.6 mg	0.6 mg
Sodium ascorbate	5.0 mg	5.0 mg
HPC-L	5.7 mg	5.7 mg
Ac-Di-Sol	9.5 mg	9.5 mg
Magnesium stearate	1.9 mg	1.9 mg
Erythritol	65.0 mg	65.0 mg
Microcrystalline cellulose	5.0 mg	5.0 mg
Gum arabic	10.0 mg	10.0 mg
Sterilized Talc	20.0 mg	20.0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	5.584 mg	5.584 mg
Polyethylene glycol 6000	1.6 mg	1.6 mg
Titanium dioxide	0.8 mg	0.8 mg
Yellow ferric oxide	0.016 mg	0.016 mg
Total	298.0 mg	298.0 mg

Example 9

A preparation was prepared according to the
 5 formulation shown in Table 8. That is, for a 25 mg tablet,
 Compound A (250 g), D-mannitol (2500 g), sodium ascorbate
 (100 g) and croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol) (150 g) were
 put in a fluidized bed granulator (FD-3S, Powrex
 Corporation), preheated and mixed. A 5% aqueous solution
 10 of hydroxypropylcellulose (HPC-L) (2000 g) was sprayed to
 prepare a granule of Compound A. The resulting granule of
 Compound A was sized by using a power mill (manufactured by
 Showa Kagaku Kikaikosakusho Co.) to obtain a sized powder.
 Granulation and milling granule were carried out twice, and
 15 to the resulting sized powder of Compound A (2945 g) were
 added croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol) (158.65 g) and
 magnesium stearate (31.35 g) to obtain a mixed granule.
 The mixed granule was compressed with a tableting machine
 (AQUARIUS 36K, Kikusui Seisakusho Ltd.) by using a round
 20 shaped punch (9.5 mm) to prepare tablets each weighing 330

~~46~~
46

mg. For the resulting tablet (1700 g), sugar-coating was carried out according to a conventional method by means of a three-roll sugar coating machine (16-inch pan, Kikusui Seisakusho Ltd.) using a kneading solution comprising talc (1026 g), granulated sugar (1820 g), titanium dioxide (112 g), gum arabic (172.2 g) and purified water (910 g), a dusting powder comprising talc (2631 g) and gum arabic (53.7 g) and a syrup solution comprising granulated sugar (1620 g) and purified water (809.7 g) so as to attain a coating of 300 mg per tablet, thereby obtaining a sugar-coated tablet.

[Table 8]

	25 mg tablet
Compound A	25.0 mg
D-mannitol	250.0 mg
Sodium ascorbate	10.0 mg
HPC-L	10.0 mg
Ac-Di-Sol	16.7 mg
Magnesium stearate	3.3 mg
Granulated sugar	145.0 mg
Titanium dioxide	5.6 mg
Gum arabic	10.4 mg
Sterilized Talc	139.0 mg
Total	630.0 mg

Evaluation Example 1

Evaluation on the stability of the preparation prepared in Control Example 2 and Example 1 was performed by subdividing each preparation on a glass petri dish, keeping the subdivided preparations in a system with humidity adjusted to 33% RH at 40°C (relative humidity 33%) for 4 weeks, respectively, and measuring the residual ratio and the related substance amount (decomposition product). Table 9 shows a result of evaluation on the stability of the 25 mg tablet of Compound A. Hereinafter, the contents of Compound A and the related substances were measured by a HPLC method under the following conditions.

~~47~~
47

Content: Ten preparations were used, a precise amount of 25 mL of an internal standard solution A was added thereto, 75 mL of acetonitrile and 25 mL of a 10 mM ammonium acetate solution were further added thereto. Then, the mixture was mixed with shaking and subjected to ultrasonication. After the ultrasonication, the reaction mixture was shaken vigorously, 125 mL of acetonitrile was added thereto, and the mixture was shaken vigorously. 5 mL of this suspension was taken and the extraction solvent was added thereto, to obtain 100 mL of a solution. Determination of the prepared solution was carried out with the following measurement condition.

Internal standard solution A: solution of 2-naphthyl benzoate in acetonitrile (1 g→25 g)

Internal standard solution B: a precise amount of 25 mL of the internal standard solution A was weighted, and acetonitrile was added thereto to obtain a precise amount of 100 mL of a solution.

Extraction Solvent: mixed solution of 10 mM ammonium acetate solution/acetonitrile (7 : 3)

Measurement wavelength: 287 nm

Column: CHIRALCEL OJ-R 5 μ m 4.6 mm $\times$ 150 mm
(manufactured by Daicel Chemical Industries, Ltd.)

Mobile phase: mixed solution of 10 mM ammonium acetate solution/acetonitrile (9 : 16)

Oven temperature: around 25°C

Related substance 1: Ten preparations were used, and 100 mL of acetonitrile and 25 mL of a 10 mM ammonium acetate solution were added thereto. Then, the mixture was mixed with shaking and subjected to ultrasonication. After the ultrasonication, the reaction mixture was shaken vigorously, 125 mL of acetonitrile was added thereto, and the mixture was shaken vigorously. 5 mL of this suspension was taken and the extraction solvent was added thereto, to

~~48~~
48

obtain 100 mL of a solution. Determination of the prepared solution was carried out with the following measurement condition.

5 Extraction Solvent: mixed solution of 10 mM ammonium acetate solution/acetonitrile (7 : 3)

Measurement wavelength: 287 nm

Column: CHIRALCEL OJ-R 5 μ m 4.6 mm $\times$ 150 mm
(manufactured by Waters Co., Ltd.)

10 Mobile phase: mixed solution of 10 mM ammonium acetate solution/acetonitrile (16 : 9)

Oven temperature: around 25°C

15 Related substance 2: Ten preparations were used, and 100 mL of acetonitrile and 25 mL of a 10 mM ammonium acetate solution were added thereto. Then, the mixture was mixed with shaking and subjected to ultrasonication. After the ultrasonication, the reaction mixture was shaken vigorously, 125 mL of acetonitrile was added thereto, and the mixture was shaken vigorously. 5 mL of this suspension
20 was taken and the extraction solvent was added thereto, to obtain 100 mL of a solution. Determination of the prepared solution was carried out with the following measurement condition.

25 Extraction solvent: mixed solution of 10 mM ammonium acetate solution/acetonitrile (3 : 4)

Measurement wavelength: 287 nm

Column: CAPCELL PAK C18 MG 5 μ m 4.6 mm $\times$ 150 mm
(manufactured by Shiseido Co., Ltd.)

30 Mobile phase: gradient of mixed solution of 10 mM ammonium acetate solution/acetonitrile (50 : 1) and mixed solution of acetonitrile/10 mM ammonium acetate solution (9 : 1)

Oven temperature: around 25°C

35 Related substance 3: Ten preparations were used, and

~~49~~
49

100 mL of acetonitrile and 25 mL of a 10 mM ammonium acetate solution were added thereto. Then, the mixture was mixed with shaking and subjected to ultrasonication. After the ultrasonication, the reaction mixture was shaken
5 vigorously, 125 mL of acetonitrile was added thereto, and the mixture was shaken vigorously. 5 mL of this suspension was taken and the extraction solvent was added thereto, to obtain 100 mL of a solution. Determination of the prepared solution was carried out with the following measurement
10 condition.

Extraction Solvent: mixed solution of 10 mM ammonium acetate solution/acetonitrile (3 : 7)

Measurement wavelength: 287 nm

Column: XTerra MS C18 3.5 μ m 4.6 mm $\times$ 150 mm
15 (manufactured by Shiseido Co., Ltd.)

Mobile phase: gradient of mixed solution of 10 mM ammonium acetate solution/acetonitrile (4 : 3) and mixed solution of acetonitrile/10 mM ammonium acetate solution (9 : 1)

20 Oven temperature: around 25°C

As a result, as shown in Table 9, a significant increase of the related substance amount in the core tablet of Control Example 2 was recognized. The formation of the
25 related substances (decomposition product) was remarkably suppressed by obtaining the sugar-coated tablet obtained in Example 1, which confirms improvement in the stability.

~~50~~
60

[Table 9]

	Keeping condition and Evaluation time point	Residual ratio	Total related substances
Control Example 2 (core tablet)	Initiation	100.0%	1.02%
Control Example 2 (core tablet)	40°C, 33% RH, 1 month	98.5%	2.42%
Example 1 (sugar-coated tablet)	Initiation	100.0%	1.02%
Example 1 (sugar-coated tablet)	40°C, 33% RH, 1 month	98.7%	1.16%

Evaluation Example 2

5 Evaluation on the stability of the preparation prepared in Example 2 was performed by subdividing each preparation on a glass petri dish, keeping the subdivided preparations in a system with humidity adjusted to 33% RH at 25°C (relative humidity 33%) for 2 weeks and 2 months, respectively, keeping them in a system with humidity
10 adjusted to 33% RH at 40°C (relative humidity 33%) for 1 month, respectively and measuring the residual ratio and the related substance amount (decomposition product). Table 10 shows a result of evaluation of the stability of the preparation of the 25 mg tablet of Compound A. As a
15 result, it was confirmed to have stability as shown in Table 10.

[Table 10]

	Keeping condition and Evaluation time point	Residual ratio	Total related substances
Example 2 (sugar-coated tablet)	Initiation	100.0%	1.13%
Example 2 (sugar-coated tablet)	25°C, 33% RH, 2 weeks	99.8%	1.24%
Example 2 (sugar-coated tablet)	25°C, 33% RH, 2 months	98.0%	1.31%
Example 2 (sugar-coated tablet)	40°C, 33% RH, 1 month	100.7%	1.25%

Evaluation Example 3

Evaluation on the stability of the preparation prepared in Example 4 and Example 5 was performed by subdividing each preparation in a container sealed with oxygen gas (oxygen gas concentration: 95% or more), keeping the subdivided preparations at 40°C for 2 weeks, respectively, and measuring the residual ratio and the related substance amount (decomposition product). Table 11 shows the results of evaluation on the stability of the preparation with the amounts of sugar coatings of 100 mg and 170 mg for the 100 mg tablet of Compound A. As a result, it was confirmed to have stability as shown in Table 11.

52
62

[Table 11]

	Keeping condition and Evaluation time point	Residual ratio	Total related substances
Example 4 (Amount of sugar coating: 100 mg)	Initiation	100.0%	1.78%
Example 4 (Amount of sugar coating: 100 mg)	Oxygen substitution, 40°C, 2 weeks	100.4%	1.77%
Example 5 (Amount of sugar coating: 170 mg)	Initiation	100.0%	1.80%
Example 5 (Amount of sugar coating: 170 mg)	Oxygen substitution, 40°C, 2 weeks	99.8%	1.74%

Evaluation Example 4

5 Evaluation on the stability of the preparation, which
was prepared in Example 6 and had different amounts of
sugar coating (amount of coating: 80 mg, 90 mg and 100 mg),
and the 100 mg preparation prepared in Control Example 1
was performed by subdividing each preparation in a
10 container sealed with oxygen gas (oxygen gas concentration:
95% or more), keeping the subdivided preparations at 40°C
for 4 weeks, respectively, and measuring the residual ratio
and the related substance amount (decomposition product).
Table 12 shows a result of evaluation on the stability of
the preparation with the amounts of the sugar coatings of
15 80 mg, 90 mg and 100 mg for the 100 mg tablet of Compound A.
As a result, it was confirmed to have stability as shown in
Table 12. In the preparation of Control Example 1 wherein

SP
53

sugar coating was not performed, a remarkable increase in the related substance amount (decomposition product) was recognized.

[Table 12]

	Keeping condition and Evaluation time point	Residual ratio	Total related substances
Example 6 (Amount of sugar coating: 80 mg)	Initiation	100.0%	1.01%
Example 6 (Amount of sugar coating: 80 mg)	Oxygen substitution, 40°C, 4 weeks	98.4%	0.98%
Example 6 (Amount of sugar coating: 90 mg)	Initiation	100.0%	1.01%
Example 6 (Amount of sugar coating: 90 mg)	Oxygen substitution, 40°C, 4 weeks	96.5%	0.98%
Example 6 (Amount of sugar coating: 100 mg)	Initiation	100.0%	1.01%
Example 6 (Amount of sugar coating: 100 mg)	Oxygen substitution, 40°C, 4 weeks	98.4%	0.98%
Control Example 1 (film-coated tablet)	Initiation	100.0%	3.30%
Control Example 1 (film-coated tablet)	Oxygen substitution, 40°C, 4 weeks	91.8%	10.16%

34
64

Evaluation Example 5

Evaluation on the stability of the 25 mg preparation and the 100 mg preparation of Compound A prepared in Example 7 wherein film coating was carried out on the sugar-coated layer, was performed by subdividing each preparation in a vial, tightly stoppering the vial, keeping the subdivided preparations in a system with humidity adjusted to 75% RH at 40°C (relative humidity 75%) for 1 month, respectively, and measuring the residual ratio and the related substance amount (decomposition product). Table 13 shows a result of evaluation on the stability of the preparations of the 25 mg tablet and the 100 mg tablet of Compound A. As a result, the formation of the related substances (decomposition product) was not recognized in any preparation, which confirms that they were stable as shown in Table 13.

[Table 13]

	Keeping condition and Evaluation time point	Residual ratio	Total related substances
Example 7 (25 mg)	Initiation	100.0%	1.14%
Example 7 (25 mg)	40°C, 1 month	100.2%	1.11%
Example 7 (100 mg)	Initiation	100.0%	1.53%
Example 7 (100 mg)	40°C, 1 month	100.9%	1.41%

Evaluation Example 6

Evaluation on the stability of the 25 mg tablet of Compound A and the 100 mg tablet of Compound A prepared in Control Example 1 was performed by subdividing each preparation on a glass petri dish, keeping the subdivided preparations in a system with humidity adjusted to 33% RH at 40°C (relative humidity 33%) and a system with humidity adjusted to 75% RH at 40°C (relative humidity 75%) for 6 months, respectively, and measuring the residual ratio and the content of an oxidative decomposition product (after 1

month and after 6 months). Table 14 shows a result of evaluation on the stability of the 25 mg tablet and the 100 mg tablet of Compound A. As is clear from Table 14, an increase of the related substances was recognized.

5 [Table 14]

	Keeping condition and Evaluation time point	Residual ratio	Total related substances
Control Example 1 (25 mg)	Initiation	100.0%	1.77%
Control Example 1 (25 mg)	40°C, 33% RH, 1 month	95.8%	4.83%
Control Example 1 (25 mg)	40°C, 33% RH, 6 months	92.0 %	8.48%
Control Example 1 (25 mg)	40°C, 75% RH, 1 month	98.5%	2.33%
Control Example 1 (25 mg)	40°C, 33% RH, 6 months	92.0 %	8.48%
Control Example 1 (100 mg)	Initiation	100.0%	3.21%
Control Example 1 (100 mg)	40°C, 33% RH, 1 month	97.0%	6.13%
Control Example 1 (25 mg)	40°C, 33% RH, 6 months	92.0 %	8.48%
Control Example 1 (100 mg)	40°C, 75% RH, 1 month	99.5%	4.38%
Control Example 1 (25 mg)	40°C, 33% RH, 6 months	92.0 %	8.48%

Evaluation Example 7

10 Evaluation on the stability of the 25 mg preparation and the 100 mg preparation of Compound A prepared in Example 7 wherein film coating was carried out on the sugar-coated layer, was performed by subdividing each preparation in a vial, keeping the subdivided preparations in a system into which a drying agent was put at 40°C, a system with humidity adjusted to 44% RH at 40°C (relative humidity 44%) and a system with humidity adjusted to 75% RH at 40°C (relative humidity 75%) while the vial was opened,

15

96
56

for 10 months, respectively, and measuring the residual ratio and the related substance amount (decomposition product). As a result, the formation of the related substances (decomposition product) was not recognized in any preparation, which confirms that they were stable as shown in Table 15.

[Table 15]

	Evaluation time point	Residual ratio	Total related substances
Example 7 (25 mg)	Initiation	100.0 %	1.46 %
Example 7 (25 mg)	40°C, drying agent, 10 months	101.9 %	1.44 %
Example 7 (25 mg)	40°C, 44% RH, 10 months	103.1 %	1.47 %
Example 7 (25 mg)	40°C, 75% RH, 10 months	102.7 %	1.48 %
Example 7 (100 mg)	Initiation	100.0 %	1.41 %
Example 7 (100 mg)	40°C, drying agent, 10 months	98.3 %	1.41 %
Example 7 (100 mg)	40°C, 44% RH, 10 months	98.5 %	1.38 %
Example 7 (100 mg)	40°C, 75% RH, 10 months	97.0 %	1.38 %

Evaluation Example 8

10 Elution of each 25 mg preparation of Compound A prepared in Example 9 and Example 7 was compared. As a result, the preparation of Example 7 was eluted significantly faster compared to the preparation of Control Example 3 as shown in Fig. 1.

15 Elution test condition: Japanese Pharmacopoeia paddle method, 100 rpm, 37°C,

37
57

Elution test solution: 0.05 mol/L citric acid buffer (pH 3.0) containing 0.3 mol/L of sodium lauryl sulfate, 900 mL

5 Industrial Applicability

According to the present invention, a preparation wherein the oxidation of an active ingredient unstable to oxygen is suppressed is provided.

58

CLAIMS

1. A preparation which comprises a portion containing an active ingredient unstable to oxygen and a sugar-coated layer containing (1) sugar alcohol as a sugar-coating base material and (2) a binder, wherein the portion is coated with the sugar-coated layer.
2. The preparation according to claim 1, wherein the sugar alcohol is one or more sugar alcohols selected from erythritol, mannitol, xylitol and sorbitol.
3. The preparation according to claim 1, wherein the sugar alcohol is erythritol.
4. The preparation according to claim 1, which further contains a sugar as the sugar-coating base material.
5. The preparation according to claim 1, wherein the binder is gum arabic.
6. The preparation according to claim 1 which further comprises a film coat layer, wherein the sugar-coated layer is coated with the film coat layer.
7. The preparation according to claim 1, which further comprises an antioxidant.
8. The preparation according to claim 1, wherein the active ingredient unstable to oxygen is (R)-5,6-dimethoxy-2-[2,2,4,6,7-pentamethyl-3-(4-methylphenyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl]isoindoline.
9. The preparation according to claim 1, wherein the weight of the sugar-coated layer is about 20% to about 40% of the total weight of the preparation.
10. The preparation according to claim 1, wherein the sugar-coated layer contains the binder of about 1 to about 50% (w/w).
11. The preparation according to claim 1, which is a tablet.
12. A method for suppressing the oxidation of an active ingredient which comprises, in a preparation containing an active ingredient oxidizable by oxygen, coating a portion

59

containing the active ingredient with a sugar-coated layer containing (1) sugar and/or sugar alcohol as a sugar-coating base material and (2) a binder.

5 13. A method for suppressing oxygen permeation of a sugar-coated layer, which comprises, in a preparation which comprises a portion containing an active ingredient oxidizable by oxygen and a sugar-coated layer, incorporating a binder into the sugar-coated layer.

10 14. A method for producing a sugar-coated preparation wherein the oxidation of an active ingredient is suppressed, which comprises coating a portion containing the active ingredient oxidizable by oxygen with a sugar-coated layer containing (1) sugar and/or sugar alcohol as a sugar-coating base material and (2) a binder.

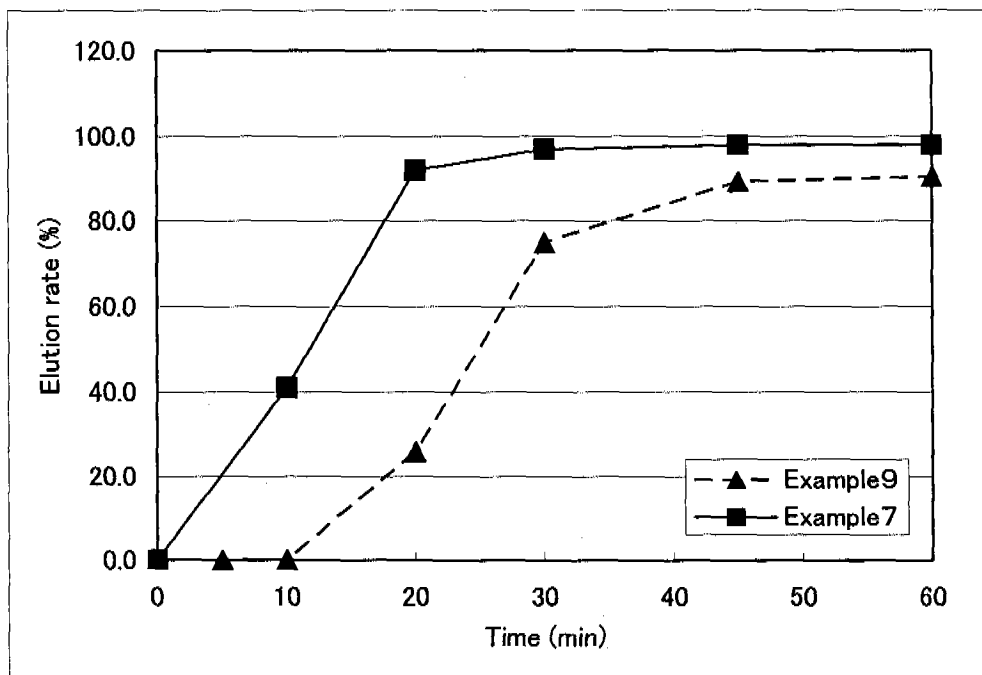
~~60~~
60

ABSTRACT

5 A preparation wherein an active ingredient unstable to oxygen is stabilized by coating a portion containing the active ingredient unstable to oxygen with a sugar-coated layer containing (1) sugar alcohol as a sugar-coating base material and (2) a binder is provided.

61
61

Fig. 1



539562
6A**TABLETA RECUBIERTA CON AZUCAR**CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una preparación recubierta con azúcar.

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Entre los compuestos farmacéuticamente efectivos, existen compuestos inestables al oxígeno (es decir, compuesto que es fácil de oxidar). Debido a que es difícil proveer una preparación estable que contenga tal compuesto como

10 ingrediente activo mediante tecnologías de producción convencionales, el compuesto ha sido excluido frecuentemente de los compuestos farmacéuticos candidatos en primer término. En el caso de desarrollar una preparación del compuesto, son necesarios algunos dispositivos para la preparación tal como

15 para almacenarla en un recipiente fabricado con materiales que posean una baja permeabilidad al oxígeno, que adicionalmente sustituyan el espacio dentro del recipiente con un gas diferente al oxígeno, incluyendo alternativamente un absorbente de oxígeno o un eliminador de oxígeno en el

20 recipiente, con el propósito de eliminar el oxígeno del recipiente. Como tecnología para solucionar tal problema, se describe en WO 03-051355 una tableta recubierta con película protectora estabilizada que contiene, como un ingrediente activo, un compuesto heterocíclico condensado que contiene

25 nitrógeno, inestable al oxígeno. Además, se incluyen en la

63
60

preparación sustancias (por ejemplo, un antioxidante administrable de forma oral) las cuales son más inestables que el ingrediente activo inestable al oxígeno, para impedir que el compuesto sea oxidado.

5 Entre estos dispositivos para la preparación, el dispositivo que utiliza sustitución de gas y el absorbente o eliminador de oxígeno produce limitaciones para su utilización en el ambiente médico ya que es difícil asegurar la estabilidad después de la apertura del recipiente para
10 administración del tratamiento; por ejemplo, es necesario almacenar la preparación en sitios a baja temperatura tales como refrigeradores después de la apertura de manera tal que sea retardada la oxidación de la preparación. Adicionalmente, debido a la limitación de la cantidad de preparación que cabe
15 en el recipiente, se requieren grandes lugares de almacenamiento para las preparaciones. Así, son inferiores desde el punto de vista de facilidad de uso. Mientras tanto, la incorporación de sustancias, las cuales son más inestables que el ingrediente activo inestable al oxígeno en la
20 preparación contribuye a la estabilización en un procedimiento de fabricación de la preparación. Si los efectos de la estabilización son notables, no es necesario tener las formas de envasado especiales anteriores, pero la incorporación de las sustancias en la preparación depende de
25 las características fisicoquímicas del compuesto objetivo.

64

Además, no hay muchos antioxidantes administrables oralmente desde el punto de vista de seguridad. Por ejemplo, debido a que en Europa está limitado al BHT, BHA, un ácido ascórbico, etc., la probabilidad de diseñar dispositivos farmacéuticos
5 no es siempre alta.

Bajo estas circunstancias, se desea la diversificación de la preparación en la cual se estabiliza un ingrediente activo inestable al oxígeno y el desarrollo de mas excelentes preparaciones, debido a que se puede esperar
10 que los compuestos farmacéuticos candidatos sean de una selección más amplia y se puedan proveer así mejores medicamentos si es posible proveer una preparación en donde tal ingrediente activo está estabilizado.

Solicitud de Patente 1: WO 03-051355

15

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Problemas a resolver mediante la invención

Es un objeto de la presente invención proveer una preparación en la cual se ha suprimido la oxidación de un ingrediente activo inestable al oxígeno.

20

Medios para Resolver los Problemas

Los presentes inventores han encontrado que la oxidación de un ingrediente activo inestable al oxígeno puede ser suprimida mediante la incorporación de un aglutinante dentro de una capa de recubrimiento con azúcar, y por lo
25 tanto suprimir la permeación de oxígeno. Como resultado de

5
65

nuevas investigaciones basadas en este hallazgo, los presentes inventores han completado la presente invención.

Es decir, la presente invención provee:

[1] Una preparación que comprende una porción que
5 contiene un ingrediente activo inestable al oxígeno y una
capa de recubrimiento con azúcar que contiene (1) alcohol de
azúcar como material base de recubrimiento con azúcar y (2)
un aglutinante, en el cual la porción está recubierta con la
capa de recubrimiento con azúcar;

10 [2] La preparación descrita en [1] anterior, en la
que además el alcohol de azúcar es uno o más de uno de los
alcoholes de azúcar seleccionado entre eritritol, manitol,
xilitol y sorbitol;

[3] La preparación descrita en el punto [1]
15 anterior, en la que además el alcohol de azúcar es eritritol;

[4] La preparación como la descrita en el punto [1]
anterior, en la que además contiene azúcar como el material
base de recubrimiento con azúcar;

[5] La preparación como la descrita en el punto [1]
20 anterior, en la que el aglutinante es goma arábica;

[6] La preparación descrita en el punto [1]
anterior, la cual además comprende una capa de película de
protección, en la cual está cubierta la capa de recubrimiento
con azúcar por la capa de película de protección;

25 [7] La preparación como la descrita en el punto [1]

66

anterior, la cual además contiene un antioxidante;

[8] La preparación como la descrita en el punto [1] anterior, en la que el ingrediente activo inestable al oxígeno es (R)-5,6-dimetoxi-2-[2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]isoindolina;

[9] La preparación como la descrita en el punto [1] anterior, en la que el peso de la capa de recubrimiento con azúcar es aproximadamente de entre el 20% y el 40% del peso total de la preparación;

[10] La preparación como la descrita en el punto [1] anterior, en la que la capa de recubrimiento con azúcar contiene el aglutinante en aproximadamente 1 a 50% (peso/peso);

[11] La preparación como la descrita en el punto [1] anterior, la cual es una tableta;

[12] Un procedimiento para suprimir la oxidación de un ingrediente activo, el cual comprende, en una preparación que contiene un ingrediente activo oxidable por oxígeno, el recubrimiento de una porción que contiene el ingrediente activo con una capa de recubrimiento con azúcar que contiene (1) azúcar y/o alcohol de azúcar como material base de recubrimiento con azúcar y (2) un aglutinante;

[13] Un procedimiento para suprimir la permeación del oxígeno de una capa de recubrimiento con azúcar, la que comprende, en una preparación que comprende una porción que

67

contiene un ingrediente activo oxidable por oxígeno y una capa de recubrimiento con azúcar, conteniendo la capa de recubrimiento con azúcar un aglutinante; y

[14] Un procedimiento para producir una preparación
5 recubierta con azúcar en donde la oxidación de un ingrediente activo es suprimida, lo cual comprende el recubrimiento de una porción que contiene el ingrediente activo oxidable por oxígeno con una capa de recubrimiento con azúcar que contiene
10 (1) azúcar y/o alcohol de azúcar como un material base de recubrimiento con azúcar y (2) un aglutinante.

De acuerdo con esta invención, se puede proporcionar una preparación en donde se suprime la oxidación del ingrediente activo inestable al oxígeno.

BREVE DESCRIPCION DE LA FIGURA

15 La Figura 1 es un gráfico que ilustra el perfil de disolución.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se puede aplicar a un ingrediente activo oxidable por oxígeno, y en particular se
20 puede aplicar convenientemente a un ingrediente activo inestable al oxígeno puesto que la preparación de la presente invención tiene un efecto supresor de la oxidación particularmente elevado. El término "inestable al oxígeno" de acuerdo a lo utilizado en la presente descripción significa
25 que es oxidado más fácilmente que el ascorbato de sodio bajo

68

algunas condiciones.

Más específicamente, un ingrediente activo en el cual una relación residual medida después de dejarlo a 40°C y a una humedad relativa de 75% en el aire durante 1 mes es inferior que una relación residual de ascorbato de sodio como control comparativo, es un ingrediente activo inestable al oxígeno. La relación residual específica del "ingrediente activo inestable al oxígeno" bajo algunas condiciones utilizada en la invención es preferiblemente de 98% (peso/peso) o inferior, más preferiblemente del 95% (peso/peso) o inferior, y aún más preferiblemente del 92% (peso/peso) o inferior. De entre los ingredientes activos inestables al oxígeno, se prefiere un compuesto heterocíclico inestable al oxígeno que contiene nitrógeno (por ejemplo, un compuesto de isoindolina y un compuesto de dihidropiridina).

Los ejemplos de tal compuesto incluyen (R)-5,6-dimetoxi-2-[2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]isoindolina (a veces denominado en lo sucesivo como compuesto A). El compuesto A es un compuesto conocido descrito en WO 00-34262 y puede ser producido por un procedimiento descrito en ese documento. En la presente, el ingrediente activo oxidable por oxígeno se puede usar de una clase o en una combinación de dos o más clases.

En lo sucesivo, la presente invención será explicada en mayor detalle con referencia a un caso en el

69
69

cual el "ingrediente activo inestable al oxígeno" es usado como ingrediente activo, pero lo mismo también es aplicable a un caso en el cual el "ingrediente activo oxidable por oxígeno" es usado como el ingrediente activo, como puede
5 comprender fácilmente un experto en la materia.

La preparación de la presente invención tiene una "porción que contiene un ingrediente activo inestable al oxígeno". La "porción" está recubierta con la capa de recubrimiento con azúcar que será descrita en detalle más
10 adelante. En la presente, la "porción" solamente tiene que estar presente en el interior de la capa de recubrimiento con azúcar y la forma de la misma no está limitada. Además, no está particularmente limitada con respecto a cómo debe estar presente el ingrediente activo inestable al oxígeno en la
15 "porción".

El contenido "del ingrediente activo inestable al oxígeno" en la "porción" no está particularmente limitado, sino en general es aproximadamente de 0.1% (peso/peso) a 95% (peso/peso), preferiblemente de aproximadamente 1.0%
20 (peso/peso) a 80% (peso/peso), y más preferiblemente de aproximadamente 1.5% (peso/peso) a 70% (peso/peso).

Como es evidente a partir de la descripción indicada anteriormente, una preparación la cual contenga una capa intermedia aislando el ingrediente activo de la capa de
25 recubrimiento con azúcar, está también dentro del alcance de

la presente invención. En este caso, la capa intermedia constituye la "porción que contiene un ingrediente activo inestable al oxígeno". Los ejemplos de la capa intermedia incluyen una película impermeable, una película de recubrimiento entérico, una película de liberación controlada y una capa de anclaje para evitar entrar en contacto con la capa de recubrimiento con azúcar, pero no está limitada a los mismos. Más específicamente, la capa intermedia puede no ser una película de una sustancia tipo polímero, sino que, por ejemplo, puede ser una capa que contiene sustancias comestibles, por ejemplo, al menos un excipiente usado en una preparación administrada oralmente y puede contener también un aglutinante, etc. Aunque es obvio, las sustancias comestibles se pueden incluir en la película impermeable, la película de recubrimiento entérico, la película de liberación controlada y la capa de anclaje para evitar entrar en contacto con la capa de recubrimiento con azúcar descrita anteriormente. Además, no tiene que usarse una capa intermedia de una sola clase y la preparación de la invención puede comprender una pluralidad de capas intermedias.

Los ejemplos de la forma de la "porción que contiene un ingrediente activo inestable al oxígeno" incluyen una tableta obtenida mediante la formación de tableta con polvos que contienen el ingrediente activo inestable al oxígeno. En la presente, como resulta evidente a partir de la

X
11

descripción precedente, el ingrediente activo no tiene que estar presente de manera homogénea y se puede localizar en la porción interior de la capa de recubrimiento con azúcar. Así, los ejemplos de la "porción interior" en la cual se localiza el ingrediente activo, en el caso en el cual una tableta sea utilizada como porción interna de la capa de recubrimiento con azúcar, incluyen (1) tabletas obtenidas mediante formación en tableta de una mezcla de polvos que contienen los indicados anteriormente, ingrediente activo y polvos que consisten de sustancias diferentes al ingrediente activo indicado anteriormente, (2) tabletas denominadas tabletas laminadas en las cuales, el ingrediente activo está contenido por lo menos en una de una pluralidad de capas, y (3) tabletas denominadas comprimidos recubiertos secos, en los cuales cualquiera de entre un núcleo interno y un núcleo externo contiene el ingrediente activo.

Además, los ejemplos de la forma de la porción que contiene el ingrediente activo en la presente invención incluyen gránulos, además de tabletas. Los ejemplos de los gránulos incluyen una forma en la cual el núcleo, realizado de una sustancia comestible, está recubierto con el excipiente o el ingrediente activo, pero no está limitado al mismo. El núcleo no tiene que estar recubierto de modo homogéneo y se puede recubrir en una estructura de capas múltiples. Además, se puede incluir por lo menos una capa del

22
12

ingrediente activo de modo heterogéneo u homogéneo en el núcleo.

Además, otros ejemplos de la forma de la porción que contiene el ingrediente activo en la presente invención incluyen las denominadas cápsulas en las cuales por lo menos el ingrediente activo está contenido en cápsulas realizadas de sustancias comestibles, según lo caracterizado por cápsulas de gelatina, cápsulas de HPMC y cápsulas de pululano.

Adicionalmente en la presente invención, según se ha descrito anteriormente, el ingrediente activo inestable al oxígeno no tiene que ser utilizado de una sola clase y también se puede usar en combinación con uno o más de otros ingredientes activos que no sea el ingrediente activo indicado anteriormente (es decir, otros ingredientes activos diferentes al ingrediente activo inestable al oxígeno). En este caso, el ingrediente activo, que no es el ingrediente activo indicado anteriormente, se puede incorporar en la misma proporción que aquel en la cual está contenido el ingrediente activo, o puede ser incorporado dentro de partes diferentes a la misma porción. Por ejemplo, en los comprimidos laminados indicados anteriormente, el ingrediente activo que no es el ingrediente activo indicado anteriormente puede ser incorporado en una capa en la cual está contenido el ingrediente activo, o puede ser incorporado en otras

73
73

capas. Lo mismo se aplica a otras modalidades de realización distintas de los comprimidos laminados.

La porción interior de la capa de recubrimiento con azúcar puede contener aditivos farmacéuticamente aceptables.

5 Los ejemplos de aditivos farmacéuticamente aceptables incluyen excipientes, desintegradores, antioxidantes, solubilizadores, aglutinantes, lubricantes, agentes colorantes y sustancias aromáticas. El antioxidante se puede incluir en la preparación de la presente invención
10 desde el punto de vista de la prevención de oxidación durante la producción de la misma. Estos aditivos se pueden usar solos o en combinación de dos o más clases de los mismos. Con la finalidad de mejorar la productividad, el manitol granulado y el anhídrido silícico también pueden estar
15 incluidos en la preparación. Así, como resultado de mejorar la productividad, también se obtiene una miniaturización de la preparación y una reducción en el tiempo de producción.

Los ejemplos para excipientes incluyen la lactosa, azúcar blanca, manitol, almidón de maíz, fécula de maíz,
20 celulosa microcristalina y anhídrido de silicio ligero.

Los ejemplos de los disgregantes incluyen almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscaramelosa de sodio, carboximetil almidón de sodio y hidroxipropicelulosa.

25 Los ejemplos de los antioxidantes incluyen ácido

24
74

ascórbico o una sal del mismo (por ejemplo, una sal de sodio, una sal de calcio, una sal de magnesio, una sal de potasio, una sal de una sustancia básica inorgánica, una sal de un aminoácido básico, una sal de meglumina y lo similar),

5 nitrito de sodio, éster ácido L-ascórbico de ácido esteárico, sulfito hidrógeno de sodio, sulfito de sodio, una sal de ácido edético (por ejemplo una sal de sodio, una sal de potasio, y una sal de calcio), ácido eritórbico, clorhidrato de cisteína, ácido cítrico, acetato de tocoferol, cisteína,

10 dicloroisocianurato de potasio, dibutilhidroxitolueno (BHT), lecitina de soja, tioglicolato de sodio, tioglicerol, tocoferol (vitamina E), d-δ-tocoferol, sulfoxilato de formaldehído de sodio, palmitato ascórbico, piro-sulfito de sodio, butilhidroxianisol (BHA), glicol 1,3-butileno,

15 benzotriazol, pentaeritritil tetraquis[3-(3,5-di-ter-butyl-4-hidroxifenil)propionato], propil galato, y 2-mercaptobencimidazol. Entre éstos, se prefiere ascorbato de sodio, ácido ascórbico, ascorbato de potasio, ascorbato de magnesio y ascorbato de calcio, y los antioxidantes pueden

20 ser utilizados en combinación como una mezcla de una pluralidad de los mismos. Además, los antioxidantes se pueden incorporar en el estado en el cual son mezclados homogéneamente con el ingrediente activo, pero pueden ser mezclados heterogéneamente con el mismo. Además, los

25 antioxidantes se pueden incorporar dentro de una porción

25
15

diferente de la porción que contiene el ingrediente activo. Por ejemplo, en la forma de comprimido laminado, los antioxidantes pueden ser incorporados en una capa diferente de la capa que contiene el ingrediente activo, la capa intermedia o la capa de recubrimiento con azúcar. Los antioxidantes pueden ser incorporados en cualquier porción de la preparación provista por la presente invención.

Los ejemplos de los solubilizantes incluyen anhídrido silícico ligero, silicato de calcio y silicato de aluminio.

Los ejemplos de los lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y silicona coloidal.

Los ejemplos de los aglutinantes incluyen celulosa microcristalina, azúcar blanca, manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y pululano.

La preparación de la presente invención tiene la capa de recubrimiento con azúcar. En la presente, "recubierto con azúcar" significa no limitado a un recubrimiento que usa solamente azúcar como material base de recubrimiento con azúcar, y el azúcar y/o alcohol de azúcar son utilizados como material base de recubrimiento con azúcar de la capa de recubrimiento con azúcar. El contenido del "material base de recubrimiento con azúcar" en la "capa de

~~26~~
16

recubrimiento con azúcar" no está particularmente limitado, sino que en general es de aproximadamente 10% (peso/peso) al 99% (peso/peso), y preferiblemente de aproximadamente 25% (peso/peso) al 90% (peso/peso).

5 El peso de la capa de recubrimiento con azúcar en la preparación de la presente invención es inferior que la de la capa de recubrimiento con azúcar en la preparación general y varía dependiendo de las formas de preparación. Por ejemplo, en el caso de la tableta, el peso es preferiblemente
10 de aproximadamente 20% al 50%, y más preferiblemente de aproximadamente 20% al 40% del peso total de la preparación.

Los ejemplos del azúcar incluyen sacarosa y trehalosa. Los ejemplos del alcohol de azúcar incluyen eritritol, manitol, xilitol y sorbitol.

15 Como el material base de recubrimiento de azúcar, es preferible alcohol de azúcar y el eritritol es particularmente preferible en términos de suprimir la oxidación de un ingrediente activo, mejorar la productividad, reducir el espesor de la capa de recubrimiento con azúcar y
20 el filtrado de un ingrediente activo insoluble en agua. En la presente, el material base recubierto con azúcar puede ser usado mediante la combinación de alcohol de azúcar con azúcar.

La capa de recubrimiento con azúcar que constituye
25 la preparación de la presente invención contiene el

~~11~~
117

aglutinante. El contenido del "aglutinante" en el "material base recubierto con azúcar" no está particularmente limitado, sino que en general es de aproximadamente 1% (peso/peso) al 50% (peso/peso), y preferiblemente de aproximadamente 5%
5 (peso/peso) al 15% (peso/peso).

Los ejemplos del aglutinante incluyen goma arábica, pululano, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa 2208 (HPMC 2208), hidroxipropilmetilcelulosa 2906 (HPMC 2906),
10 hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (HPMC 2910), metilcelulosa (MC), hidroxietilcelulosa (HEC), celulosa microcristalina, celulosa pulverizada, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, dextrina, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, almidón parcialmente pregelatinizado, hidroxipropil almidón,
15 polivinilpirrolidona (PVP), polímero de carboxivinilo, alcohol de polivinilo (PVA), celulosa-carmelosa de sodio microcristalina, gelatina, goma xantano, goma tragacanto, tragacanto pulverizado, macrogol 200, macrogol 300, macrogol 400, macrogol 600, macrogol 1000, macrogol 1500, macrogol
20 1540, macrogol 4000, macrogol 6000, macrogol 20000 y polioxietilen [105] polioxipropilen[5] glicol.

Como el aglutinante, se prefiere particularmente la goma arábica.

Es particularmente preferible la capa de
25 recubrimiento con azúcar que contiene eritritol como material

~~28~~
118

base de recubrimiento con azúcar y goma arábiga como el aglutinante.

La capa de recubrimiento con azúcar de la preparación de la presente invención puede contener aditivos farmacéuticamente aceptables, además del material base de recubrimiento con azúcar y del aglutinante. Los ejemplos de los aditivos incluyen un agente enmascarador, un potenciador, un solubilizante, un agente colorante y una sustancia aromática. Los ejemplos de agente enmascarador incluyen dióxido de titanio, talco, carbonato de calcio, carbonato de magnesio y sulfato de bario. Los ejemplos del potenciador incluyen celulosa microcristalina. Los ejemplos del solubilizante incluyen talco.

Los ejemplos del "agente colorante" incluyen óxido férrico amarillo, óxido férrico, óxido de titanio y riboflavina.

La "sustancia saborizante" puede ser cualquiera de materiales sintéticos y productos naturales y los ejemplos de los mismos incluyen un sabor de limón, sabor de lima, un sabor de naranja, un sabor de fresa y mentol.

La preparación de la presente invención puede comprender además una capa de película de protección que recubre la capa de recubrimiento con azúcar, en caso de necesidad. La capa de película de protección puede estar recubierta directamente sobre la capa de recubrimiento con

29
19

azúcar, o una capa intermedia o lo similar puede estar presente entre la capa de recubrimiento con azúcar y la capa de película de protección.

Los ejemplos del material base de la película de la
5 capa de película de protección incluyen hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

La capa de película de protección puede contener aditivos farmacéuticamente aceptables, además del material base de la capa de película. Los ejemplos de los aditivos
10 incluyen un plastificante, un agente enmascarador y un agente colorante.

Los ejemplos del plastificante incluyen polietilenglicol.

Los ejemplos de agente enmascarador incluyen óxido
15 de titanio, talco, carbonato de calcio, carbonato de magnesio y sulfato de bario.

Los ejemplos del solubilizante incluyen talco.

Los ejemplos del agente colorante incluyen óxido férrico amarillo, óxido férrico, dióxido de titanio y
20 riboflavina.

Además, la forma de la preparación de la presente invención no está limitada particularmente, en tanto la porción que contiene el ingrediente activo inestable al oxígeno sea recubierta con la capa de recubrimiento con
25 azúcar que contiene azúcar o alcohol de azúcar como material

solución de recubrimiento con azúcar por manos de pintado y/o rociado con gotículas líquidas de 0.1 a 1000 μm .

Además, si es necesario, cuando es realizado un recubrimiento con película, el material base de capa de película indicado anteriormente, y los aditivos a ser agregados, en caso de necesidad, se pueden disolver o suspender en agua purificada en una proporción apropiada para preparar una solución de recubrimiento con película. Entonces, la superficie de la capa de recubrimiento con azúcar es rociada con la solución de recubrimiento con película usando una máquina de recubrimiento disponible comercialmente.

Además, como puede comprender fácilmente un experto en la materia, el método de la presente invención es realizado incluye el aglutinante en la capa de recubrimiento con azúcar de la preparación.

La preparación de la presente invención así obtenida se puede administrar a un sujeto de manera convencional.

Además, según se ha descrito anteriormente, el peso de la capa de recubrimiento con azúcar en la preparación de la invención puede ser menor que aquel de la capa de recubrimiento con azúcar en la preparación general puesto que la preparación de la invención puede estabilizar mucho el ingrediente activo inestable al oxígeno.

~~82~~
92

Por ejemplo, los ejemplos de una modalidad de realización preferida en la forma de la preparación incluyen una tableta la cual comprende una porción que contiene un ingrediente activo inestable al oxígeno y una capa de recubrimiento con azúcar que contiene (1) alcohol de azúcar como un material base de recubrimiento con azúcar y (2) un aglutinante, en el cual la porción está recubierta con una capa de recubrimiento con azúcar, el peso de la capa de recubrimiento con azúcar es de aproximadamente 20% al 40% del peso total de la preparación, y una relación residual del ingrediente activo medido cuando cada preparación es almacenada en un recipiente lleno de gas oxígeno (concentración de gas oxígeno de 95% o más) a 40°C durante 4 semanas, es aproximadamente de 93% o más (preferiblemente aproximadamente 95% o más).

EJEMPLOS

En lo sucesivo, la presente invención será descrita con mayor detalle con referencia a ejemplos o similares, pero los mismos no pretenden limitar la presente invención.

Adicionalmente, una condición de almacenamiento en los Ejemplos de Evaluación siguientes significa almacenamiento en el aire, a menos que se indique de otra manera en la descripción tal como "concentración de gas oxígeno de 95% o más". Además, en una condición de almacenamiento de los Ejemplos de Evaluación siguientes, no

~~83~~
93

fue realizado un ajuste de humedad a menos que sea descrito de otra manera con respecto al ajuste de humedad.

Ejemplo de referencia 1

Polvo a granel de compuesto A y de ascorbato de sodio fueron dejados respectivamente durante 1 mes a 40°C y 75% HR en el aire, y entonces se midieron las relaciones residuales de los mismos. Como resultado, la relación residual de compuesto A fue 89.7% (peso/peso), y la relación residual de ascorbato de sodio fue de 99.0% (peso/peso).

La cuantificación del Compuesto A fue realizada mediante un procedimiento HPLC bajo las siguientes condiciones.

Solvente: acetonitrilo

Longitud de onda de medición: 287 nm

Columna: CHIRALCEL OJ-R 4.6 × 150 mm (fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd.)

Fase móvil: solución mixta acetonitrilo/solución acuosa acetato de amonio 10 mM (16:9)

Temperatura de horno: Alrededor de 25°C

La cuantificación del ascorbato de sodio fue realizada mediante una técnica de titulación de Iodo (solvente: solución de ácido metafosfórico (1→50), indicador: solución de la prueba de almidón).

Ejemplo de control 1

Fue realizada una preparación según la prescripción

84
94

ilustrada en la Tabla 1. Es decir, para una tableta de 100 mg, Compuesto A (19.700 g), D-manitol (34.480 g), ascorbato de sodio (1.970 g) y croscaramelosa de sodio (Ac-Di-Sol) (2.955 g) fueron colocados en un granulador de lecho fluidificado (WSG-60, Powrex Corporation), precalentados y mezclados. Fue rociada una solución acuosa del 5% de hidroxipropilcelulosa (HPC-L) (39.400 g) para preparar un granulado del compuesto A. El granulado resultante del compuesto A (58.590 g) fue llevado a un tamaño predeterminado usando un molino de energía (fabricado por Showa Kagaku Kikaikosakusho Co.) para obtener polvo de tamaño clasificado. La granulación y la molienda del gránulo fueron realizadas dos veces, y al polvo clasificado por tamaño del compuesto A (114.100 g) resultante le fue agregado croscaramelosa de sodio (Ac-Di-Sol) (6.146 g) y estearato de magnesio (1.214 g) para obtener un gránulo mezclado. El gránulo mezclado fue comprimido con una máquina para formar tabletas (AQUARIUS 36K, Kikusui Seisakusho Ltd.) usando un punzón de forma redonda (9.5 mm) para preparar tabletas que pesan 330 mg cada una. A la tableta resultante (110.900 g) le fueron rociados una solución de recubrimiento de película que comprende hidroxipropilmetilcelulosa (3.468 g), polietilenglicol 6000 (756 g), óxido de titanio (756 g), óxido férrico rojo (30,24 g) y óxido férrico amarillo (30.24 g) usando un equipo de recubrimiento de tipo cacerola (Dria coater 1200, Powrex

85

Corporation) para lograr una capa de 15 mg por tableta, obteniendo de tal modo una tableta de recubrimiento con película. En este momento, la temperatura del producto fue ajustada de 40°C a 50°C. De igual modo, fue preparada una
5 tableta de 25 mg controlando el contenido de compuesto A y D-manitol en los gránulos de compuesto A.

Tabla 1

	Tableta de 25 mg	Tableta de 100 mg
Compuesto A	25.0 mg	100.0 mg
10 D-manitol	250.0 mg	175.0 mg
Ascorbato de sodio	10.0 mg	10.0 mg
HPC-L	10.0 mg	10.0 mg
Ac-Di-Sol	31.7 mg	31.7 mg
Estearato de magnesio	3.3 mg	3.3 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	10.32 mg	10.32 mg
Polietilenglicol 6000	2.25 mg	2.25 mg
15 Dióxido de litanio	2.25 mg	2.25 mg
Óxido férrico amarillo	0.09 mg	0.09 mg
Óxido férrico rojo	0.09 mg	0.09 mg
Total	345.0 mg	345.0 mg

Ejemplo de control 2

Fue realizada una preparación de acuerdo con la formulación ilustrada en la Tabla 2. Es decir, el Compuesto
20 A (50 g), D-manitol (400 g), celulosa microcristalina (100 g), croscaramelosa de sodio (Ac-Di-Sol) (30 g) y ascorbato de sodio (20 g) fueron colocados en un granulador de lecho fluidificado (LAB-1, Powrex Corporation), precalentados y
25 mezclados. Fue rociada una solución acuosa al 6% de

123

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 123

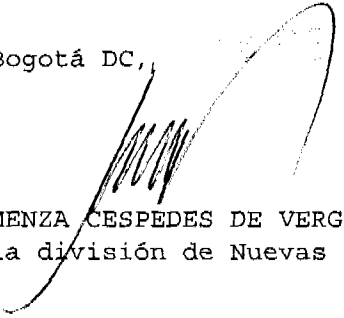
2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	7 130469
	Solicitud internacional	PCT/JP2006/311618
	Fecha inicio fase nacional	10/01/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	5176
	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,


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

adpa11

~~86~~
86

hidroxipropilcelulosa (HPC-L) (333 g) para preparar un
granulado del compuesto A. El gránulo del compuesto A
resultante fue llevado a un tamaño predeterminado usando un
molino de energía (fabricado por Showa Kagaku Kikaikosakusho
5 Co.) para obtener un polvo clasificado por tamaño. La
granulación y la molienda del gránulo fueron realizadas dos
veces, y al polvo clasificado por tamaño del compuesto A
(1085 g) resultante se le agregaron croscaramelosa de sodio
(Ac-Di-Sol) (58.5 g) y estearato de magnesio (11.5 g) para
10 obtener una mezcla de polvo. El polvo mezclado fue comprimido
con máquina para formar tableta (Correct 19K, Kikusui
Seisakusho Ltd.) usando un mazo de forma redonda (9.5 mm,
forma plana: R de dos etapas (3.8-11)) para preparar tableta
de 330 mg de peso cada una.

15

Tabla 2

20

	Tableta de 25 mg
Compuesto A	25.0 mg
D-manitol	200.0 mg
Ascorbato de sodio	10.0 mg
Celulosa microcristalina	50.0 mg
HPC-L	10.0 mg
Ac-Di-Sol	31.7 mg
Estearato de magnesio	3.3 mg
Total	330.0 mg

Ejemplo 1

Fue realizada una preparación según la formulación
ilustrada en la Tabla 3. A la tableta (330 g) obtenida en el
25 Ejemplo de control 2, le fue rociada una solución de

87

recubrimiento con azúcar que consiste en eritritol (221 g), talco (68 g), Acacia (34 g) y celulosa microcristalina (17 g) usando un equipo de recubrimiento de tipo cacerola (Hicoater 20, Freund Industrial Co., Ltd.) para lograr una capa de 170 mg por tableta, obteniendo de tal modo una tableta recubierta con azúcar. En este momento, la temperatura del producto fue ajustada de 35°C a 55°C.

Tabla 3

	Tableta 25 mg
Compuesto A	25.0 mg
10 D-manitol	205.0 mg
Ascorbato de sodio	5.0 mg
Celulosa microcristalina	50.0 mg
HPC-L	10.0 mg
Ac-Di-Sol	31.7 mg
Estearato de magnesio	3.3 mg
Eritritol	110.5 mg
15 Celulosa microcristalina	8.5 mg
Acacia	17.0 mg
Talco esterilizado	34.0 mg
Total	500.0 mg

Ejemplo 2

Fue realizada una preparación según la formulación ilustrada en la Tabla 4, Es decir, el Compuesto A (125 g), D-manitol (1.025 g), celulosa microcristalina (250 g), croscaramelosa de sodio (Ac-Di-Sol) (75 g) y ascorbato de sodio (25 g) fueron colocados en un granulador de lecho fluidificado (MP-10, Powrex Corporation), precalentados y 25 mezclados. Fue rociada una solución acuosa de 6%

~~88~~
98

hidroxipropilcelulosa (HPC-L) (885 g) para preparar un
granulado del compuesto A. El gránulo resultante del
compuesto A fue dimensionado a un tamaño usando un molino de
energía (fabricado por Showa Kagaku Kikaikosakusho Co.) para
5 obtener un polvo clasificado por tamaño. Al polvo clasificado
por tamaño del Compuesto A (1240 g) resultante se agregó
croscaramelosa de sodio (Ac-Di-Sol) (66.8 g) y estearato de
magnesio (13.2 g) para obtener una mezcla de polvo. El polvo
mezclado fue comprimido con una máquina para formación en
10 tableta (Correct 19K, Kikusui Seisakusho Ltd.) usando un mazo
de forma redonda (9.5 mm, forma de superficie: R de dos
etapas (3.8-11)) para preparar tableta de 330 mg de peso cada
una. A la tableta resultante (330 g) la rociaron con una
solución de recubrimiento con azúcar que consiste en
15 eritritol (221 g), talco (68 g), Acacia (34 g) y celulosa
microcristalina (17 g) usando un equipo de recubrimiento de
tipo cacerola (Hicoater 20, Freund Industrial Co., Ltd.) para
lograr una capa de 170 mg por comprimido, obteniendo de tal
modo una tableta recubierta con azúcar. En este momento, la
20 temperatura del producto fue ajustada de 35°C a 55°C.

Tabla 4

	Tableta 25 mg
Compuesto A	25.0 mg
D-manitol	200.0 mg
Ascorbato de sodio	10.0 mg
Celulosa microcristalina	50.0 mg
25 HPC-L	10.0 mg

89
89

5

Ac-Di-Sol	31.7 mg
Estearato de magnesio	3.3 mg
Eritritol	110.5 mg
Celulosa microcristalina	8.5 mg
Acacia	17.0 mg
Talco esterilizado	34.0 mg
Total	500.0 mg

Ejemplo 3

El Compuesto A (500 g), D-manitol (241.5 g),
celulosa microcristalina (95 g), dióxido de silicio coloidal
(3 g) y ascorbato de sodio (25 g) fueron colocados en un
10 granulador de lecho fluidificado (MP-10, Powrex Corporation),
precalentados y mezclados. Fue rociada una solución acuosa
del 6% de hidroxipropilcelulosa (HPC-L) (475 g) para preparar
un polvo granulado del compuesto A. El gránulo de compuesto A
resultante fue llevado a tamaño predeterminado usando un
15 molino de energía (fabricado por Showa Kagaku Kikaikosakusho
Co.) para obtener un polvo clasificado por tamaño. Al polvo
clasificado por tamaño del Compuesto A (803,7 g) resultante
se agregó croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol) (42.8 g) y
estearato de magnesio (8.6 g) para obtener una mezcla de
20 polvo. El polvo mezclado fue comprimido con una máquina para
la formación de tableta (Correct 19K, Kikusui Seisakusho
Ltd.) usando un punzón de forma redonda (8.5 mm, forma de
superficie: Superficie recubierta con azúcar (6.5 R)) para
preparar comprimidos de 190 mg de peso cada uno.

90
90

Ejemplo 4

Fue realizada una preparación según la formulación ilustrada en la Tabla 5. Los comprimidos (190 g) obtenidos en el Ejemplo de control 3, fueron rociados con una solución de recubrimiento con azúcar que consiste en eritritol (1.105 g), talco (340 g), Acacia (170 g) y celulosa microcristalina (85 g) usando un equipo de recubrimiento de tipo cacerola (Hicoater 20, Freund Industrial Co., Ltd.) para lograr una capa de 100 mg por tableta, obteniendo de tal modo una tableta recubierta con azúcar. En este momento, la temperatura del producto fue ajustada de 35°C a 55°C.

Ejemplo 5

Fue realizada una preparación según la formulación ilustrada en la Tabla 5. Los comprimidos (190 g) obtenidos en el Ejemplo de control 3, fueron rociados con una solución de recubrimiento con azúcar que consiste en eritritol (1105 g), talco (340 g), Acacia (170 g) y celulosa microcristalina (85 g) usando un equipo de recubrimiento de tipo cacerola (Hicoater 20, Freund Industrial Co., Ltd.) para lograr una capa de 170 mg por tableta, obteniendo de tal modo una tableta recubierta con azúcar. En este momento, la temperatura de producto fue ajustada de 35°C a 55°C.

91

Tabla 5

	Cantidad de recubrimiento con azúcar de 100 mg	Cantidad de recubrimiento con azúcar de 170 mg
5	Compuesto A	100.0 mg
	D-manitol	48.3 mg
	Celulosa microcristalina	19.0 mg
	Dióxido de silicio coloidal	0.6 mg
	Ascorbato de sodio	5.0 mg
	HPC-L	5.7 mg
	Ac-Di-Sol	9.5 mg
	Estearato de magnesio	1.9 mg
10	Eritritol	65.0 mg
	Celulosa microcristalina	5.0 mg
	Acacia	10.0 mg
	Talco esterilizado	20.0 mg
	Total	290.0 mg

Ejemplo 6

15 Fue realizada una preparación según la formulación
ilustrada en la Tabla 6. El Compuesto A (40.000 g), D-manitol
(19.320 g), celulosa microcristalina (7.600 g), anhídrido
silícico ligero (240 g) y ascorbato de sodio (2.000 g)
fueron puestos en un granulador de lecho fluidificado (WSG-
20 60, Powrex Corporation), precalentados y mezclados. Fue
rociada una solución acuosa 6% de hidroxipropilcelulosa (HPC-
L) (38.000 g) para preparar un polvo granulado del compuesto
A. El gránulo del compuesto A (67.330 g) resultante fue
llevado a un tamaño predeterminado usando un molino de
25 energía (fabricado por Showa Kagaku Kikaikosakusho Co.) para

92
a2

obtener un polvo clasificado por tamaño. Al polvo clasificado por tamaño del Compuesto A (65.900 g) resultante fue agregada croscaramelosa de sodio (Ac-Di-Sol) (3.506 g) y estearato de magnesio (701,1 g) para obtener una mezcla de polvo. La
5 mezcla de polvo fue comprimida con una máquina para la formación de tableta (AQUARIUS 36K, Kikusui Seisakusho Ltd.) usando un punzón de forma redonda (8,5 mm) para preparar comprimidos de 190 mg de peso. Los comprimidos resultantes (63.650 g), fueron rociados con una solución de recubrimiento
10 con azúcar que consiste en eritritol (21.780 g), talco (6.700 g), Acacia (3350 g) y celulosa microcristalina (1.675 g) usando un equipo de recubrimiento de tipo cacerola (Dria coater 1200, Powrex Corporation). Al lograr capas de 80 mg, 90 mg y 100 mg por comprimido, se extrae una muestra para
15 obtener una tableta recubierta con azúcar. En este momento, la temperatura del producto fue ajustada de 35°C a 55°C.

Tabla 6

20

25

	Cantidad de recubrimiento con azúcar de 100 mg	Cantidad de recubrimiento con azúcar de 90 mg	Cantidad de recubrimiento con azúcar de 80 mg
Compuesto A	100.0 mg	100.0 mg	100.0 mg
D-manitol	48.3 mg	48.3 mg	48.3 mg
Celulosa microcristalina	19.0 mg	19.0 mg	19.0 mg
Dióxido de silicio coloidal	0.6 mg	0.6 mg	0.6 mg
Ascorbato de sodio	5.0 mg	5.0 mg	5.0 mg
HPC-L	5.7 mg	5.7 mg	5.7 mg

~~03~~
03

Ac-Di-Sol	9.5 mg	9.5 mg	9.5 mg
Estearato de magnesio	1.9 mg	1.9 mg	1.9 mg
Eritritol	65.0 mg	58.5 mg	52.0 mg
Celulosa microcristalina	5.0 mg	4.5 mg	4.0 mg
Acacia	10.0 mg	9.0 mg	8.0 mg
Talco esterilizado	20.0 mg	18.0 mg	16.0 mg
Total	290.0 mg	280.0 mg	270.0 mg

Ejemplo 7

Se realizó una preparación según la formulación ilustrada en la Tabla 7. Es decir, para una tableta de 100 mg, Compuesto A (2000 g), D-manitol (966 g), celulosa microcristalina (380 g), anhídrido silícico dióxido de silicio coloidal (12 g) y ascorbato de sodio (100 g) fueron colocados en un granulador de lecho fluidificado (FD-5S, Powrex Corporation), precalentados y mezclados. Fue rociada una solución acuosa 6% de hidroxipropilcelulosa (HPC-L) (1.900 g) para preparar un granulado del compuesto A. El gránulo del compuesto A (3.125,5 g) resultante fue llevado a tamaño predeterminado usando un molino de energía (fabricado por Showa Kagaku Kikaikosakusho Co.) para obtener un polvo clasificado por tamaño. Al polvo clasificado por tamaño del Compuesto A (3.214,8 g) resultante que agrega croscaramelosa de sodio (Ac-Di-Sol) (166.3 g) y estearato de magnesio (33.3 g) para obtener un gránulo de mezcla. El gránulo de mezcla fue comprimido con una máquina para la formación de tableta (AQUARIUS 19K, Kikusui Seisakusho Ltd.) usando un punzón de

94
94

forma redonda (8,5 mm) para preparar tabletas de 190 mg de peso. Las tabletas resultantes (2.850 g), fueron rociadas con una solución de recubrimiento con azúcar que consiste en eritritol (1.462,5 g), talco (450 g), Acacia (225 g) y
5 celulosa microcristalina (112.5 g) usando un equipo de recubrimiento de tipo cacerola (Dria coater 500, Powrex Corporation) para lograr un recubrimiento de 100 mg por tableta, obteniendo de tal modo una tableta recubierta con azúcar. En este momento, la temperatura del producto fue
10 ajustada de 35°C a 55°C. Las tabletas recubiertas con azúcar resultantes (1160 g), fueron rociadas con una solución de recubrimiento con película que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa (111.7 g), Polietilenglicol 6.000 (32 g), óxido de titanio (16 g) y óxido férrico amarillo
15 (0.32 g) usando un equipo de recubrimiento de tipo cacerola (Hicoater 30, Freund Industrial Co., Ltd.) para lograr una capa de 8 mg por tableta, obteniendo de tal modo una tableta recubierta por película. En este momento, la temperatura del producto fue ajustada de 40°C a 50°C. De igual modo, fue
20 preparada una tableta de 25 mg controlando el contenido en compuesto A y D-manitol en los gránulos de compuesto A.

Ejemplo 8

Fue realizada una preparación según la formulación ilustrada en la Tabla 7. Es decir, para una tableta de 100
25 mg, Compuesto A (40.000 g), D-manitol (19.320 g), celulosa

95
95

microcristalina (7.600 g), dióxido de silicio coloidal (240 g) y ascorbato de sodio (2.000 g) fueron colocados en un granulador de lecho fluidificado (WSG-60, Powrex Corporation), precalentados y mezclados. Fue rociada una
5 solución acuosa 6% de hidroxipropilcelulosa (HPC-L) (38.000 g) para preparar un polvo granulado de compuesto A. El gránulo del compuesto A (67.330 g) resultante fue llevado a un tamaño predeterminado usando un molino de energía (fabricado por Showa Kagaku Kikaikosakusho Co.) para obtener
10 un polvo clasificado por tamaño. Al polvo clasificado por tamaño del Compuesto A (66.080 g) resultante fue agregada croscaramelosa de sodio (Ac-Di-Sol) (3.515 g) y estearato de magnesio (703 g) para obtener una mezcla de polvo. El polvo mezclado fue comprimido con una máquina para la formación de
15 tableta (AQUARIUS 36K, Kikusui Seisakusho Ltd.) usando un punzón de forma redonda (8.5 mm) para preparar tabletas de 190 mg de peso. Las tabletas resultantes (66.500 g), fueron rociadas con una solución de recubrimiento con azúcar que consiste en eritritol (22.750 g), talco (7.000 g), Acacia
20 (3500 g) y celulosa microcristalina (1.750 g) usando un equipo de recubrimiento de tipo cacerola (Dria coater 1200, Powrex Corporation) para lograr un recubrimiento de 100 mg por comprimido, obteniendo de tal modo una tableta recubierta con azúcar. En este momento, la temperatura del producto fue
25 ajustada de 35°C a 55°C. Las tabletas recubiertas con azúcar

~~de~~
de

resultantes (100.600 g), fueron rociadas con una solución de recubrimiento con película que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa (1.938 g), Polietilenglicol 6000 (555.2 g), dióxido de titanio (277.6 g) y óxido férrico amarillo (5.552 g) usando un equipo de recubrimiento de tipo cacerola (Dria coater 1200, Powrex Corporation) para lograr una capa de 8 mg por tableta, obteniendo de tal modo una tableta recubierta por película. En este momento, la temperatura del producto fue ajustada de 40°C a 50°C. De igual modo, fue preparada una tableta de 25 mg controlando el contenido en compuesto A y D-manitol en los gránulos del compuesto A.

Tabla 7

	Tableta 25 mg	Tableta 100 mg
15 Compuesto A	25.0 mg	100.0 mg
D-manitol	123.3 mg	48.3 mg
Celulosa microcristalina	19.0 mg	19.0 mg
Dióxido de silicio coloidal	0.6 mg	0.6 mg
Ascorbato de sodio	5.0 mg	5.0 mg
HPC-L	5.7 mg	5.7 mg
Ac-Di-Sol	9.5 mg	9.5 mg
20 Estearato de magnesio	1.9 mg	1.9 mg
Eritritol	65.0 mg	65.0 mg
Celulosa microcristalina	5.0 mg	5.0 mg
Acacia	10.0 mg	10.0 mg
Talco esterilizado	20.0 mg	20.0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	5.584 mg	5.584 mg
Polietilenglicol 6000	1.6 mg	1.6 mg
25 Dióxido de titanio	0.8 mg	0.8 mg

97
97

óxido férrico amarillo	0.016 mg	0.016 mg
Total	298.0 mg	298.0 mg

Ejemplo 9

Fue realizada una preparación según la formulación ilustrada en la Tabla 8. Es decir, para una tableta de 25 mg, el Compuesto A (250 g), D-manitol (2500 g), ascorbato de sodio (100 g) y croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol) (150 g) fueron colocados en un granulador de lecho fluidificado (FD-3S, Powrex Corporation), precalentados y mezclados. Fue rociada una solución acuosa 5% de hidroxipropilcelulosa (HPC-L) (2.000 g) para preparar un polvo granulado del compuesto A. El gránulo de compuesto A resultante fue llevado a un tamaño predeterminado usando un molino de energía (fabricado por Showa Kagaku Kikaikosakusho Co.) para obtener un polvo clasificado por tamaño. La granulación y la molienda del gránulo fueron realizadas dos veces, y al polvo clasificado por tamaño del compuesto A (2945 g) resultante se le agregaron croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol) (158.65 g) y estearato de magnesio (31.35 g) para obtener un gránulo mezclado. El gránulo mezclado fue comprimido con una máquina para la formación de tableta (AQUARIUS 36K, Kikusui Seisakusho Ltd.) usando un punzón de forma redonda (9.5 mm) para preparar comprimidos de 330 mg de peso. A los comprimidos resultantes (1.700 g), se les realizó un recubrimiento con azúcar convencional mediante una máquina de

recubrir con azúcar de tres rodillos (cacerola de 40.64 cm, Kikusui Seisakusho Ltd.) usando una solución de amasado con azúcar que consiste de talco (1.026 g), azúcar granulado (1.820 g), dióxido de titanio (112 g), Acacia (172.2 g) y agua purificada (910 g), un polvo fino que consiste en talco (2.631 g) y Acacia (53.7 g) y una solución de jarabe que consiste en azúcar granulada (1.620 g) y agua purificada (809.7 g) para lograr un recubrimiento de 300 mg por comprimido, obteniendo así una tableta recubierta con azúcar.

Tabla 8

	Comprimido de 25 mg
Compuesto A	25.0 mg
D-manitol	250.0 mg
Ascorbato de sodio	10.0 mg
HPC-L	10.0 mg
Ac-Di-Sol	31.7 mg
Estearato de magnesio	3.3 mg
Azúcar granulada	10.32 mg
Dióxido de titanio	2.25 mg
Acacia	0.09 mg
Talco esterilizado	0.09 mg
Total	345.0 mg

Ejemplo de evaluación 1

La evaluación en la estabilidad de la preparación realizada en el Ejemplo de control 2 y el Ejemplo 1 fue realizada subdividiendo cada preparación en una placa petri de vidrio, manteniendo las preparaciones subdivididas una disposición con humedad ajustada a 33% HR en 40°C (humedad relativa de 33%) durante 4 semanas, respectivamente, y

99
99

midiendo la relación residual y la cantidad de sustancia relacionada (producto de descomposición). La tabla 9 ilustra un resultado de la evaluación sobre la estabilidad de la tableta de 25 mg del Compuesto A. En lo sucesivo, el contenido del Compuesto A y las sustancias relacionadas fueron medidos mediante un método de HPLC bajo las condiciones siguientes.

Contenido: Fueron utilizadas diez preparaciones, fue agregada a las mismas una cantidad exacta de 25 ml de una solución A normal interna, y después 75 ml de acetonitrilo y 25 ml de una solución de acetato de amonio 10 mM. Entonces, la mezcla fue mezclada por agitación y fue sometida a ultrasonificación. Después de la ultrasonificación, la mezcla de reacción fue agitada vigorosamente, fueron agregados 125 ml de acetonitrilo y la mezcla fue agitada vigorosamente. Fueron pesados 5 ml de esta suspensión y fue agregado el extracto, para obtener 100 ml de una solución. La determinación de la solución así preparada fue realizada con la siguiente condición de medición.

20 Solución A normal interna: solución de 2-naftil benzoato en acetonitrilo (1 g→25 g)

Solución B normal interna: Fue pesada una cantidad exacta de 25 ml de solución A normal interna, y fue agregado acetonitrilo para obtener una cantidad exacta de 100 ml de una solución.

~~100~~
100

Solvente de extracto: solución mixta de solución de acetato de amonio/acetonitrilo 10 mM (7:3)

Longitud de onda de medición: 287 nm

Columna: CHIRALCEL OJ-R 5 μ m 4.6 x 150 mm
5 (fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.)

Fase móvil: solución mixta de solución de acetato de amonio/acetonitrilo 10 mM (9:16)

Temperatura de horno: alrededor de 25°C.

Sustancia relacionada 1: Fueron utilizadas diez
10 preparaciones, y fueron añadidos 100 ml de acetonitrilo y 25 ml de una solución de acetato de amonio 10 mM. Entonces, la mezcla fue mezclada por agitación y fue sometida a ultrasonificación. Después de la ultrasonificación, la mezcla de reacción fue agitada vigorosamente, fueron añadidos 125 ml
15 de acetonitrilo y se agitó vigorosamente la mezcla. Fueron tomados 5 ml de esta suspensión y le fue agregado el solvente de extracción, para obtener 100 ml de una solución. La determinación de la solución así preparada fue realizada con las condiciones de medición siguientes.

20 Solvente de extracción: solución mixta de solución acetato de amonio/acetonitrilo 10 mM (7:3)

Longitud de onda de medición: 287 nm

Columna: CHIRALCEL OJ-R 5 μ m 4.6 x 150 mm
(fabricada por Waters Co., Ltd.)

25 Fase móvil: solución mixta de solución de acetato

101

de amonio/acetonitrilo 10 mM (16 : 9)

Temperatura de horno: alrededor de 25°C

Sustancia relacionada 2: Fueron usadas diez preparaciones, y se añadieron 100 ml de acetonitrilo y 25 ml de una solución de acetato de amonio 10 mM. Entonces, la mezcla fue mezclada por agitación y fue sometida a ultrasonificación. Después de la ultrasonificación, la mezcla de reacción fue agitada vigorosamente, fueron agregados 125 ml de acetonitrilo y la mezcla fue agitada vigorosamente. Fueron tomados 5 ml de esta suspensión y se les añadió solvente de extracción, para obtener 100 ml de una solución. La determinación de la solución así preparada fue realizada con la siguiente condición de medición.

Solvente de extracción: solución mixta de solución de acetato de amonio/acetonitrilo 10 mM (3:4)

Longitud de onda de medición: 287 nm

Columna: CAPCELL PAK C18 MG 5 μ m 4.6 $\times$ 150 mm (fabricada por Shiseido Co., Ltd.)

Fase móvil: gradiente de solución mixta de solución de acetato de amonio/acetonitrilo 10 mM (50:1) y solución mixta de solución de acetonitrilo/acetato de amonio 10 mM (9 : 1).

Temperatura de la estufa: Alrededor de 25°C.

Sustancia relacionada 3: Fueron usadas diez preparaciones y se añadieron 100 ml de acetonitrilo y 25 ml

de una solución de acetato de amonio 10 mM. Entonces, la
mezcla fue mezclada por agitación y fue sometida a
ultrasonificación. Después de la ultrasonificación, la mezcla
de reacción fue agitada vigorosamente, se añadieron 125 ml de
5 acetonitrilo y se agitó vigorosamente la mezcla. Se pesaron 5
ml de esta suspensión y se añadió el extracto, para obtener
100 ml de una solución. La determinación de la solución así
preparada se realizó con la siguiente condición de medición.

Solvente de extracción: solución mixtada de
10 solución de acetato de amonio/acetonitrilo 10 mM (3:7)

Longitud de onda de medición: 287 nm

Columna: XTerra MS C18 3.5 μ m 4.6 mm x 150 mm
(fabricada por Shiseido Co., Ltd.)

Fase móvil: gradiente de solución mixta de solución
15 de acetato de amonio 10 mM/acetonitrilo (4:3) y solución
mixta de acetonitrilo/solución de acetato de amonio 10 mM
(9:1)

Temperatura de horno: alrededor de 25°C

Como resultado, según lo ilustrado en la Tabla 9,
20 se puede apreciar un aumento significativo de la cantidad de
sustancia relacionada en el núcleo de tableta del Ejemplo de
control 2. La formación de las sustancias relacionadas
(productos de descomposición) fue suprimida notablemente
obteniendo la tableta recubierta con azúcar obtenida en el
25 Ejemplo 1, lo que confirma la mejora en la estabilidad.

~~103~~
103

Tabla 9

	Condición de mantenimiento y punto de evaluación en el tiempo	Relación residual	Substancias relacionadas Totales	
5	Ejemplo de control 2 (núcleo de tableta)	Iniciación	100.0%	1.02%
	Ejemplo de Control 2 (núcleo de tableta)	40°C. 33% HR, 1 mes	98.5%	2.42%
	Ejemplo 1 (tableta recubierta con azúcar)	Inicio	100.0%	1.02%
10	Ejemplo 1 (tableta recubierta con azúcar)	40°C. 33% HR, 1 mes	98.7%	1.16%

Ejemplo de evaluación 2

La evaluación en la estabilidad de la preparación realizada en el Ejemplo 2 fue realizada subdividiendo cada preparación en una placa petri de vidrio, manteniendo las preparaciones subdivididas en una disposición con humedad ajustada a 33% HR a 25°C (humedad relativa de 33%) durante 2 semanas y 2 meses, respectivamente, manteniéndolas en una disposición con humedad ajustada a 33% HR a 40°C (humedad relativa de 33%) durante 1 mes, respectivamente, y midiendo el cociente residual y la cantidad de sustancia relacionada (producto de descomposición). La Tabla 10 ilustra un resultado de evaluación de la estabilidad de la preparación del comprimido 25 mg del Compuesto A. Como resultado, fue confirmado que tenía una estabilidad según lo mostrado en la Tabla 10.

104

Tabla 10

5

10

	Condición de mantenimiento y punto de evaluación en el tiempo	Relación residual	Sustancias relacionadas totales
Ejemplo 2 (tableta recubierta con azúcar)	Inicio	100.0%	1.13%
Ejemplo 2 (tableta recubierta con azúcar)	25°C, 33% HR, 2 semanas	99.8%	1.24%
Ejemplo 2 (tableta recubierta con azúcar)	25°C, 33% HR, 2 meses	98.0%	1.31%
Ejemplo 2 (tableta recubierta con azúcar)	40°C, 33% HR, 1 mes	100.7%	1.25%

Ejemplo de evaluación 3

La evaluación en la estabilidad de la preparación realizada en el Ejemplo 4 y el Ejemplo 5 fue realizada subdividiendo cada preparación en un envase sellado con gas oxígeno (concentración de gas oxígeno: 95% o superior), manteniendo las preparaciones subdivididas a 40°C durante 2 semanas, respectivamente, y midiendo el cociente residual y la cantidad de sustancia relacionada (producto de descomposición). La Tabla 11 ilustra los resultados de la evaluación sobre la estabilidad de la preparación con cantidades de capas de azúcar de 100 mg y 170 mg para la tableta de 100 mg del Compuesto A. Como resultado, se confirma que tiene estabilidad según lo ilustrado en la tabla 11.

~~105~~
105

Tabla 11

	Condición de mantenimiento y punto de evaluación en el tiempo	Relación residual	Substancias relacionadas Totales	
5	Ejemplo 4 (Cantidad de recubrimiento de azúcar: 100 mg)	Inicio	100.0%	1.78%
	Ejemplo 4 (Cantidad de recubrimiento de azúcar: 100 mg)	Sustitución de oxígeno, 40°C, 2 semanas	100.4%	1.77%
10	Ejemplo 5 (Cantidad de recubrimiento de azúcar: 170 mg)	Inicio	100.0%	1.80%
	Ejemplo 5 (Cantidad de recubrimiento de azúcar: 170 mg)	Sustitución de oxígeno, 40°C, 2 semanas	99.8%	1.74%

Ejemplo de evaluación 4

La evaluación con respecto a la estabilidad de la
15 preparación, fue realizada con preparación del Ejemplo 6 la
cual tenía diversas cantidades de recubrimiento de azúcar
(cantidad de recubrimiento: 80 mg, 90 mg y 100 mg), y la
preparación de 100 mg realizada en el Ejemplo de control 1
subdividiendo cada preparación en un envase sellado con gas
20 oxígeno (concentración del gas oxígeno: 95% o superior),
manteniendo las preparaciones subdivididas a 40°C durante 4
semanas, respectivamente, y midiendo el cociente residual y
la cantidad de sustancia relacionada (producto de
descomposición). La Tabla 12 ilustra el resultado de la
25 evaluación sobre la estabilidad de preparación con cantidades

~~106~~
106

de recubrimiento con azúcar de 80 mg, 90 mg y 100 mg para la
tableta de 100 mg de Compuesto A. Como resultado, se confirma
que posee estabilidad según lo ilustrado en la Tabla 12. En
la preparación del Ejemplo de control 1 en donde no se
5 realizó recubrimiento con azúcar, se aprecia un aumento
notable en la cantidad de sustancia relacionada (producto de
descomposición).

Tabla 12

10		Condición de mantenimiento y punto de evaluación en el tiempo	Relación Residual	Sustancias relacionadas totales
	Ejemplo 6 (Cantidad de recubrimiento de azúcar: 80 mg)	Inicio	100.0%	1.01%
	Ejemplo 6 (Cantidad de recubrimiento de azúcar: 80 mg)	Sustitución de oxígeno, 40°C, 4 semanas	98.4%	0.98%
15	Ejemplo 6 (Cantidad de recubrimiento de azúcar: 90 mg)	Inicio	100.0%	1.01%
	Ejemplo 6 (Cantidad de recubrimiento de azúcar: 90 mg)	Sustitución de oxígeno, 40°C, 4 semanas	96.5%	0.98%
20	Ejemplo 6 (Cantidad de recubrimiento de azúcar: 100 mg)	Inicio	100.0%	1.01%
	Ejemplo 6 (Cantidad de recubrimiento de azúcar: 100 mg)	Sustitución de oxígeno, 40°C, 4 semanas	98.4%	0.98%
25	Ejemplo Control 1 (tableta recubierta con película)	Inicio	100.0%	3.30%

~~107~~
107

Ejemplo Control 1 (tableta recubierta con película)	Sustitución de oxígeno, 40°C, 4 semanas	91.8%	10.16%
---	---	-------	--------

Ejemplo de evaluación 5

5 La evaluación sobre la estabilidad de la
preparación de 25 mg y de preparación de 100 mg del Compuesto
A, en la cual el recubrimiento con película fue realizada
sobre la capa de recubrimiento con azúcar preparada en el
Ejemplo 7, fue realizada subdividiendo cada preparación en un
10 frasco, tapando firmemente el frasco, manteniendo las
preparaciones subdivididas en una disposición con humedad
ajustada al 75% HR a 40°C (humedad relativa del 75%) durante
1 mes, respectivamente, y midiendo la relación residual y la
cantidad de sustancia relacionada (producto de
15 descomposición). La Tabla 13 ilustra el resultado de la
evaluación sobre la estabilidad de las preparaciones de
tableta de 25 mg y de tableta de 100 mg de Compuesto A. Como
resultado, la formación de sustancias relacionadas (producto
de descomposición) no fue encontrada en ninguna preparación,
20 lo cual confirma que éstas eran estables según lo ilustrado
en la Tabla 13.

~~108~~
108

Tabla 13

	Condición de mantenimiento y punto de evaluación en el tiempo	Relación residual	Sustancia relacionada total
5	Ejemplo 7 (25 mg)	Inicio	100.0%
	Ejemplo 7 (25 mg)	40°C, 1 mes	100.2%
	Ejemplo 7 (100 mg)	Inicio	100.0%
	Ejemplo 7 (100 mg)	40°C, 1 mes	100.9%

Ejemplo de evaluación 6

La evaluación sobre la estabilidad de la tableta de 25 mg del Compuesto A y de la tableta de 100 mg del Compuesto A preparadas en el Ejemplo de control 1 fue realizada subdividiendo cada preparación en una placa petri de vidrio, manteniendo las preparaciones subdivididas en una disposición con humedad ajustada al 33% HR a 40°C (humedad relativa del 33%) y una disposición con humedad ajustada al 75% HR a 40°C (humedad relativa del 75%) durante 6 meses, respectivamente, y midiendo la relación residual y el contenido de un producto oxidado de descomposición después de 1 mes y después de 6 meses. La Tabla 14 ilustra un resultado de evaluación de estabilidad de la preparación del comprimido de 25 mg y de 100mg del Compuesto A. Como es evidente de la Tabla 14, fue reconocido un aumento de las sustancias relacionadas.

105
109

Tabla 14

		Condición de mantenimiento y punto de evaluación en el tiempo	Relación residual	Sustancia relacionada total
5	Ejemplo de control 1 (25 mg)	Inicio	100.0%	1.77%
	Ejemplo de control 1 (25 mg)	40°C, 33% HR, 1 mes	95.8%	4.83%
	Ejemplo de control 1 (25 mg)	40°C, 33% HR, 6 meses	92.0 %	8.48%
	Ejemplo de control 1 (25 mg)	40°C, 75% HR, 1 mes	98.5%	2.33%
10	Ejemplo de control 1 (25 mg)	40°C, 33% HR, 6 meses	92.0 %	8.48%
	Ejemplo de control 1 (100 mg)	Inicio	100.0%	3.21%
	Ejemplo de control 1 (100 mg)	40°C, 33% HR, 1 mes	97.0%	6.13%
	Ejemplo de control 1 (25 mg)	40°C, 33% HR, 6 meses	92.0 %	8.48%
15	Ejemplo de control 1 (100 mg)	40°C, 75% HR, 1 mes	99.5%	4.38%
	Ejemplo de control 1 (25 mg)	40°C, 33% HR, 6 meses	92.0 %	8.48%

Ejemplo de evaluación 7

20 La evaluación sobre la estabilidad de la
preparación de 25 mg y de la preparación de 100 mg del
Compuesto A, en la cual el recubrimiento con película fue
realizado en la capa de recubrimiento con azúcar preparada en
el Ejemplo 7, fue realizada subdividiendo cada preparación en
25 un frasco, manteniendo las preparaciones subdivididas en una

disposición en la cual fue colocado un agente desecante a 40°C, una disposición con humedad ajustada al 44% HR a 40°C (humedad relativa del 44%), y una disposición con la humedad ajustada al 75% HR a 40°C (humedad relativa del 75%) en la cual el frasco era abierto, durante 10 meses, respectivamente, y midiendo la relación residual y la cantidad de sustancia relacionada (producto de descomposición). Como resultado, no se reconoció formación de sustancias relacionadas (producto de descomposición) en ninguna preparación, lo cual confirma que eran estables según se ilustra en la Tabla 15.

Tabla 15

	Punto de evaluación en el tiempo	Relación residual	Sustancia relacionada total
15	Ejemplo 7 (25 mg)	Inicio	100.0 %
	Ejemplo 7 (25 mg)	40°C, agente desecante, 10 meses	101.9 %
	Ejemplo 7 (25 mg)	40°C, 44% HR, 10 meses	103.1 %
	Ejemplo 7 (25 mg)	40°C, 75% HR, 10 meses	102.7 %
20	Ejemplo 7 (100 mg)	Inicio	100.0 %
	Ejemplo 7 (100 mg)	40°C, agente desecante, 10 meses	98.3 %
	Ejemplo 7 (100 mg)	40°C, 44% HR, 10 meses	98.5 %
25	Ejemplo 7 (100 mg)	40°C, 75% HR, 10 meses	97.0 %

111

Ejemplo de evaluación 8

Fueron comparadas la capacidad de filtración de 25 mg de preparación de Compuesto A preparados en el Ejemplo 9 y en el Ejemplo 7. Como resultado, la preparación del Ejemplo 7 eluyó significativamente más rápido en comparación con la preparación del Control 3, según se ilustra en la Fig. 1.

Condiciones del ensayo de elución: Método de la paleta de la Farmacopea Japonesa, 100 rpm, 37°C,

Solución del ensayo de elución: tampón de ácido cítrico 0.05 mol/L (pH 3.0) conteniendo laurilsulfato de sodio 0.3 mol/L, 900 ml.

Aplicabilidad industrial

De acuerdo con la presente invención, se provee una preparación en la cual se ha eliminado la oxidación de un ingrediente activo inestable al oxígeno.

112
112REIVINDICACIONES

1.- Una preparación que comprende una porción que contiene un ingrediente activo inestable al oxígeno y una capa de recubrimiento con azúcar que contiene (1) alcohol de azúcar como material base de recubrimiento con azúcar y (2) un aglutinante, caracterizada porque la porción está recubierta con la capa de recubrimiento con azúcar.

2.- La preparación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el alcohol de azúcar es uno o más de uno seleccionado entre eritritol, manitol, xilitol y sorbitol.

3.- La preparación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el alcohol de azúcar es eritritol.

4.- La preparación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque además contiene un azúcar como material base del recubrimiento con azúcar.

5.- La preparación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el aglutinante es goma arábica.

6.- La preparación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque además comprende una

113
113

capa de película de protección, en la cual la capa de recubrimiento con azúcar está recubierta por la capa de película de protección.

7.- La preparación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque además contiene un antioxidante.

8.- La preparación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el ingrediente activo inestable al oxígeno es (R)-5,6-dimetoxi-2-[2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]isoindolina.

9.- La preparación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el peso de la capa de recubrimiento con azúcar es aproximadamente entre el 20% y el 40% del peso total de la preparación.

10.- La preparación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la capa de recubrimiento con azúcar contiene el aglutinante en aproximadamente 1 a 50% (peso/peso).

11.- La preparación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque es una tableta.

12.- Un procedimiento para suprimir la oxidación de un ingrediente activo, caracterizado porque comprende, en una preparación que contiene un ingrediente activo oxidable por oxígeno, el recubrimiento de una porción que contiene el

114
114

ingrediente activo con una capa de recubrimiento con azúcar que contiene (1) azúcar y/o alcohol de azúcar como material base de recubrimiento con azúcar y (2) un aglutinante.

13.- Un procedimiento para suprimir la impregnación
5 del oxígeno de una capa de recubrimiento con azúcar, caracterizado porque comprende, en una preparación que comprende una porción que contiene un ingrediente activo oxidable por oxígeno y una capa de recubrimiento con azúcar, incorporar un aglutinante en la capa de recubrimiento con
10 azúcar.

14.- Un procedimiento para producir una preparación recubierta con azúcar caracterizado porque suprime la oxidación de un ingrediente activo, que comprende el recubrimiento de una porción que contiene el ingrediente
15 activo oxidable por oxígeno con una capa de recubrimiento con azúcar que contiene (1) azúcar y/o alcohol de azúcar como un material base de recubrimiento con azúcar y (2) un aglutinante.

20

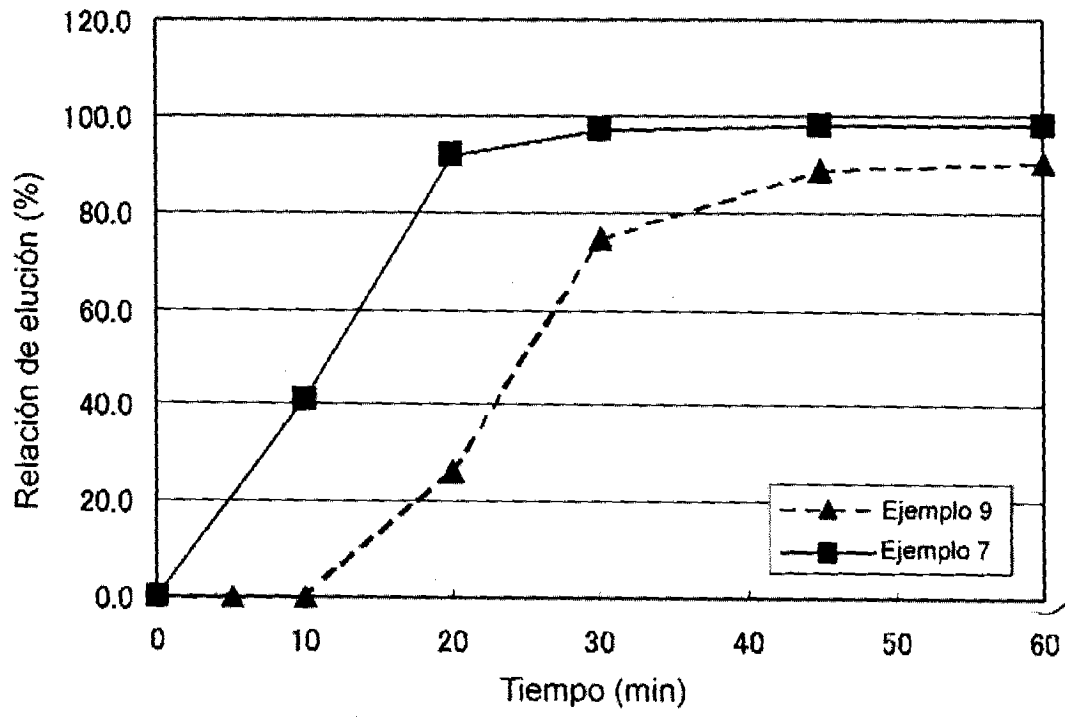
25

~~115~~
115RESUMEN DE LA INVENCION

Se describe una preparación en donde un ingrediente activo inestable al oxígeno es estabilizado por recubrimiento de una porción que contiene el ingrediente activo inestable al oxígeno con una capa de recubrimiento con azúcar que contiene (1) alcohol de azúcar como material base de recubrimiento con azúcar y (2) un aglutinante.

~~1/6~~
1/6

Fig. 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/311618

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K9/36(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K31/4035
(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i,
A61P25/28(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)

A61K9/36, A61K9/16, A61K9/20, A61K31/4035, A61K47/10, A61K47/26,
A61P25/16, A61P25/28

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)

CAplus (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/51355 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 26 June, 2003 (26.06.03), Full text; Claims; page 19, line 25 to page 21, 3rd line from the bottom; examples 5, 7, 9, 11, 13, 14, 16, 17, 19, 21, 23; test examples 3 to 14; ergistry No.274907-61-8 & CA 2469940 A1 & AU 2002/366313 A1 & JP 2003-246733 A & EP 1457207 A1 & US 2005/118202 A1	1-14
P, Y	JP 2006-83162 A (Nippon Shinyaku Co., Ltd.), 30 March, 2006 (30.03.06), Full text; Claims; Par. Nos. [0012] to [0026]; example 3 (Family: none)	1-14

☒ 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
21 August, 2006 (21.08.06)

Date of mailing of the international search report
29 August, 2006 (29.08.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/311618

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	JP 2005-298373 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 27 October, 2005 (27.10.05), Full text; Claims 9, 10; Par. Nos. [0010] to [0017]; examples 1, 2 (Family: none)	1-14
Y	JP 2002-179559 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 26 June, 2002 (26.06.02), Full text; Claims; Par. Nos. [0007] to [0011]; examples 2, 3 (Family: none)	1-14
Y	JP 2003-155226 A (Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 27 May, 2003 (27.05.03), Full text; Claims; Par. No. [0004]; examples 1 to 6 (Family: none)	1-14
Y	JP 2002-47174 A (Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 12 February, 2002 (12.02.02), Full text; Claims; Par. No. [0004]; tables 1, 2 (Family: none)	1-14
Y	JP 2004-123578 A (Dainippon Ink And Chemicals, Inc.), 22 April, 2004 (22.04.04), Full text; Claims; examples 1, 2 (Family: none)	1-14
Y	JP 2003-113060 A (Lion Corp.), 18 April, 2003 (18.04.03), Full text; Claims; Par. No. [0009]; example 1 (Family: none)	1-14
Y	JP 9-25245 A (Mitsubishi Chemical Corp.), 28 January, 1997 (28.01.97), Full text; Claims; examples & EP 753262 A2 & US 5667573 A	1-14
Y	JP 2-138117 A (SSP Co., Ltd.), 28 May, 1990 (28.05.90), Full text; Claims; example 3 (Family: none)	1-14
Y	JP 2001-139495 A (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), 22 May, 2001 (22.05.01), Full text; Claims; examples 1, 3, 4; comparative examples 1, 2 (Family: none)	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/311618

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 2003-514848 A (Biochemie GmbH.), 22 April, 2003 (22.04.03), Full text; Claim 10; Par. No. [0009]; examples 1 to 7 & WO 01/37816 A2 & AU 2001/23585 A1 & EP 1231903 A2 & US 2006/34917 A1	1-14
Y	JP 2003-292436 A (Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 15 October, 2003 (15.10.03), Full text; Claims; examples & WO 03/63603 A1 & AU 2003/239645 A1 & US 2004/156993 A1 & EP 1504673 A1	1-14

120

 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: 07-130469		(51) Int Cl: A61K 009/036	
22) Fecha de solicitud: 10-12-2007		(71) Solicitante(s) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 2005-171443	(32) Fecha 10/06/2005	(33) País JP
		(72) Inventor(es) YOSHIHIRO UCHIYAMA YOSHINORI NAKANO	
		(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 10/01/2008	(87) Publicación internacional		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 14/12/2006		
Fecha de presentación de la solicitud: 09/06/2006	N° publicación: WO 2006/132360 A1		
No. de solicitud PCT/JP2006/311618			
(54) Titulo: TABLETA RECUBIERTA CON AZUCAR.			

Reivindicación(es):

1.- Una preparación que comprende una porción que contiene un ingrediente activo inestable al oxígeno y una capa de recubrimiento con azúcar que contiene (1) alcohol de azúcar como material base de recubrimiento con azúcar y (2) un aglutinante, caracterizada porque la porción está recubierta con la capa de recubrimiento con azúcar.

2.- La preparación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el alcohol de azúcar es uno o más de uno seleccionado entre eritritol, manitol, xilitol y sorbitol.

3.- La preparación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el alcohol de azúcar es eritritol.

4.- La preparación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque además contiene un azúcar como material base del recubrimiento con azúcar.

5.- La preparación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el aglutinante es goma arábiga.

6.- La preparación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque además comprende una capa de película de protección, en la cual la capa de recubrimiento con azúcar está recubierta por la capa de película de protección.

7.- La preparación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque además contiene un antioxidante.

8.- La preparación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el ingrediente activo inestable al oxígeno es (R)-5,6-dimetoxi-2-[2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]isoindolina.

9.- La preparación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el peso de la capa de recubrimiento con azúcar es aproximadamente entre el 20% y el 40% del peso total de la preparación.

10.- La preparación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la capa de recubrimiento con azúcar contiene el aglutinante en aproximadamente 1 a 50% (peso/peso).

11.- La preparación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque es una tableta.

12.- Un procedimiento para suprimir la oxidación de un ingrediente activo, caracterizado porque comprende, en una preparación que contiene un ingrediente activo oxidable por oxígeno, el recubrimiento de una porción que contiene el ingrediente activo con una capa de recubrimiento con azúcar que contiene (1) azúcar y/o alcohol de azúcar como material base de recubrimiento con azúcar y (2) un aglutinante.

13.- Un procedimiento para suprimir la impregnación del oxígeno de una capa de recubrimiento con azúcar, caracterizado porque comprende, en una preparación que comprende una porción que contiene un ingrediente activo oxidable por oxígeno y una capa de recubrimiento con azúcar, incorporar un aglutinante en la capa de recubrimiento con azúcar.

121
12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-130469- -00000-0000

Fecha: 2007-12-10 17:08:48 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tipo: 17 PATENTE CIVIL Eje: 378 FASE NACIONAL I
Act: 411 PRESENTACION Folios: 121

NIT : 800176099-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 7 - 98,338
FECHA : DICIEMBRE 3 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48825361	03/12/2007	68,286,000.00

***** 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

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

Cdo 14656-841-030-3



No. 07-130469- -00000-0000

Fecha: 2007-12-10 17:06:48 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Lva 378 FASENACIONAL
Art. 411 PROSECUCION Index 127**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 ☐

Firma Responsable

Fecha Dic 10/07

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