

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-062702-00000-0000

Fecha: 2015-03-18 16:36:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 81

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-195977-00008-0000

Fecha: 2015-03-18 16:36:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 81

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO TABLETA DISPERSABLE EN FORMA ORAL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO OSAKA, JAPÓN

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

22. BOGOTÁ, D.C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6



No. 15-062702- -00000-0000

Fecha: 2015-03-18 16:36:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 81

DIRECCIÓN DE NUEVAS
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUS

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-195977- -00008-0000

Fecha: 2015-03-18 16:36:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 81

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045, Japón.	Osaka
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 –35	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4.

Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : 13.195.977
De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5.

Comprobante de Pago No 15-0031409

Fecha: 2015/03/17

6.

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$478.000.

☒

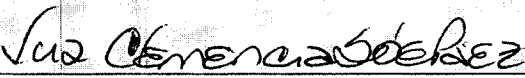
Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒

Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

16m

JBN\JBN\NCAID-AF278968\WPC14656

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 13.195.977. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No.14018 notificado por fijación en lista del 11 de Noviembre de 2014. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 16 de enero de 2012 y la prioridades que allí se reivindican el 17 de enero de 2011 y 14 de octubre de 2011

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 13.195.977

TABLETA DISPERSABLE EN FORMA ORAL

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a una preparación con propiedad de desintegración mejorada, una preparación con biodisponibilidad mejorada de un medicamento, métodos de producción de la misma y los similares.

Antecedentes de la Invención

El documento de patente 1, describe una tableta que comprende alcohol de azúcar o sacárido que tiene un tamaño de partícula promedio de 30 μm o menor, un ingrediente activo y un agente de desintegración, y un método de producción de una tableta que comprende moldeo por compresión de una mezcla que contiene alcohol de azúcar o azúcar que tiene un tamaño de partícula promedio de 30 μm o menor, un ingrediente activo y un agente de desintegración.

El documento de patente 2, describe una composición farmacéutica sólida dispersable en forma oral de agomelatina, la cual contiene agomelatina y gránulos de lactosa y almidón secados en forma simultánea.

El documento de Patente 3, describe una composición farmacéutica sólida recubierta, dispersable de agomelatina, la cual contiene un núcleo central o una capa central que comprende agomelatina y excipientes que permiten se obtenga una formulación dispersable en forma oral, y un recubrimiento dispersable en forma oral.

Sin embargo, los documentos de patente 1 a 3, no

describen el mejoramiento de las características de preparación, tales como la propiedad de desintegración y los similares que incluyen a los componentes tales como el agente de enmascaramiento, aglutinador y los similares que evitan la desintegración en gránulos.

Lista de Documentos

Documentos de patente

Documento de patente 1: W01997/047287

Documento de patente 2: JP-A-2005-523253

Documento de patente 3: JP-A-2007-182440

Breve Descripción de la Invención

Problemas a Resolver Mediante la Invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar una técnica de formulación novedosa con la capacidad de mejorar la propiedad de desintegración. Además, otro objeto de la presente invención es proporcionar una preparación útil como una preparación de desintegración rápidamente en forma oral. Además, un objeto de la presente invención es proporcionar una preparación con la capacidad de promover la absorción de medicamentos a partir de la mucosa oral mediante la desintegración rápida después de la administración sublingual y mejorar la biodisponibilidad del medicamento.

Medios para Resolver los Problemas

Los presentes inventores han realizado estudios

intensivos en un intento por resolver los problemas mencionados anteriormente y descubrieron que la propiedad de desintegración de un medicamento puede mejorarse y la biodisponibilidad del mismo también puede mejorarse conteniendo un componente que evita la desintegración (agente de enmascaramiento, aglutinador y los similares) como un componente de desintegración en gránulos, la formular la preparación después de recubrir una superficie del gránulo con azúcar o alcohol de azúcar, lo cual tuvo como resultado completar la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención proporciona lo siguiente.

[1] Una preparación de desintegración rápida que comprende gránulos que comprenden un medicamento recubierto con una capa de recubrimiento que contiene azúcar o alcohol de azúcar; y un agente de desintegración (en lo sucesivo, en algunas ocasiones abreviado como preparación [2], el mismo para los siguientes puntos [2] a [18]).

[2] La preparación de desintegración rápida del [1] mencionado anteriormente, en donde los gránulos comprenden un medicamento que contiene adicionalmente un aglutinador.

[3] La preparación de desintegración rápida del [1] mencionado anteriormente, en donde los gránulos comprenden un medicamento que contiene adicionalmente un agente de enmascaramiento.

[4] La preparación de desintegración rápida del [1] mencionado anteriormente, en donde los gránulos comprenden un medicamento que contiene adicionalmente un agente de solubilización.

[4-1] La preparación de desintegración rápida de cualquiera de los puntos [2] a [4] mencionados anteriormente, en donde el tiempo de desintegración no es mayor a 30 segundos.

[4-2] La preparación de desintegración rápida de cualquiera de los puntos [2] a [4] mencionados anteriormente, en donde el tiempo de desintegración no es mayor a 30 segundos y la dureza absoluta no es menor que 1.0 N/mm².

La "preparación de desintegración rápida" de la presente invención también es superior como una preparación para permitir la absorción de un medicamento desde la mucosa oral. De manera específica, esto es como se describe más adelante.

[5] La preparación de cualquiera de los puntos [1] a [4] mencionados anteriormente, la cual es para absorción por mucosa.

[6] La preparación del punto [5] mencionado anteriormente, en donde el medicamento es (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida (nombre general ramelteon; en lo sucesivo abreviado en algunas ocasiones como el compuesto a).

[7] La preparación de los puntos [5] a [6] mencionados anteriormente, la cual es para una tableta.

[8] Un método para producir una preparación de desintegración rápida, que comprende un paso para producir gránulos que comprenden un medicamento,

un paso para formar una capa de recubrimiento que contiene azúcar o alcohol de azúcar sobre los gránulos obtenidos, y

un paso para mezclar los gránulos recubiertos con un agente de desintegración y el moldeo de la mezcla.

Además de la preparación mencionada anteriormente [6], los presentes inventores ha conducido estudios intensivos de una preparación superior en la absorción de un compuesto A desde la mucosa oral, y que muestran una biodisponibilidad mejorada de la misma, y completa la siguiente invención.

[9] Una preparación para absorción por mucosa oral que comprende (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida en la forma de un medicamento; el cual muestra una proporción superior del medicamento en una forma sin cambios y un metabolito del medicamento (es decir, el medicamento en forma sin cambios/metabolito del medicamento) después de transferirlo en sangre que aquella mediante la administración oral.

[10] Una preparación para absorción por mucosa oral que comprende (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida en la forma de un medicamento; el cual muestra una proporción superior del medicamento en una forma sin cambios y un metabolito del medicamento

después de la transferencia en sangre que aquella mediante la administración oral, y un tiempo de desintegración de no más de 30 segundos.

[11] Una preparación para absorción por mucosa oral que comprende (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida en la forma de un medicamento; el cual muestra una proporción superior del medicamento en una forma sin cambios y un metabolito del medicamento después de la transferencia en sangre que aquella mediante la administración oral, un tiempo de desintegración de no más de 30 segundos y una dureza absoluta no menor que 1.0 N/mm².

[12] Un preparación para la absorción por mucosa oral que comprende (S)N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida y un agente de enmascaramiento; el cual muestra no menos que aproximadamente 10 dobleces de biodisponibilidad mejorada de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida, en comparación con aquel de la administración oral.

[13] Un preparación para la absorción por mucosa oral que comprende (S)N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida y un agente de enmascaramiento; el cual muestra no menos que aproximadamente 10 dobleces de biodisponibilidad mejorada de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida, en comparación con aquel de la administración oral y un tiempo de desintegración de no más de 30 segundos.

[14] Un preparación para la absorción por mucosa oral que comprende (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida y un agente de enmascaramiento; el cual muestra no menos que aproximadamente 10 dobleces de biodisponibilidad mejorada de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida, en comparación con aquel de la administración oral, un tiempo de desintegración de no más de 30 segundos, una dureza absoluta de no menos de 1.0 N/mm².

[15] Un preparación para la absorción por mucosa oral que comprende (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida, azúcar o alcohol de azúcar y un agente de desintegración; el cual muestra no menos que aproximadamente 10 dobleces de biodisponibilidad mejorada de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida, en comparación con aquel de la administración oral y un tiempo de desintegración de no más de 30 segundos.

[16] Un preparación para la absorción por mucosa oral que comprende (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida, azúcar o alcohol de azúcar y un agente de desintegración; el cual muestra no menos que aproximadamente 10 dobleces de biodisponibilidad mejorada de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida, en comparación con aquel de la administración oral, un tiempo de desintegración de no más de 30 segundos, una dureza absoluta de no menos de 1.0

N/mm².

[17] La preparación de cualquiera de los puntos [9] a [16] mencionados anteriormente, la cual es una tableta.

[18] La preparación de los pasos [9] o [12] mencionados anteriormente, la cual está en la forma de una película, trocisco, solución, suspensión, preparación secada por congelación, goma de mascar o rocío.

[19] Un método para la profilaxis y/o tratamiento de un padecimiento bipolar que comprende la administración de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida en mucosa oral a un humano.

[20] El método del punto [19] mencionado anteriormente, en donde la administración en mucosa oral es una administración sublingual o administración bucal (más preferentemente una administración sublingual).

[21] El método el paso [19] mencionado anteriormente, en donde se administra (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida en una dosis de 0.05 hasta 1.0 mg por día.

[22] El método del paso [19] mencionado anteriormente, en donde el padecimiento bipolar es un padecimiento bipolar I.

[23] El método del paso [19] mencionado anteriormente, en donde la profilaxis y/o tratamiento de un padecimiento bipolar es un tratamiento de un síntoma de depresión asociado con el padecimiento bipolar o el mantenimiento de una fase de remisión del padecimiento bipolar.

[24] Un fármaco para la profilaxis y/o tratamiento de un padecimiento bipolar, el cual comprende, como un ingrediente activo, (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida administrado por vía de mucosa oral a un humano.

[25] El fármaco del punto [24] mencionado anteriormente, en donde la administración en mucosa oral es una administración sublingual o administración bucal (más preferentemente una administración sublingual).

[26] El fármaco el paso [24] mencionado anteriormente, en donde se administra (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b] furan-8-il)etil]propionamida en una dosis de 0.05 hasta 1.0 mg por día.

[27] El fármaco del paso [24] mencionado anteriormente, en donde el padecimiento bipolar es un padecimiento bipolar I.

[28] El método del paso [24] mencionado anteriormente, en donde la profilaxis y/o tratamiento de un padecimiento bipolar es un tratamiento de un síntoma de depresión asociado con el padecimiento bipolar o el mantenimiento de una fase de remisión del padecimiento bipolar.

[29] La (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b] furan-8-il)etil]propionamida para la profilaxis y/o tratamiento de un padecimiento bipolar mediante la administración en mucosa oral a un humano.

[30] (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b] furan-8-il)etil]propionamida del paso [29] mencionado

anteriormente, en donde la administración en mucosa oral es la administración sublingual o la administración bucal (más preferentemente la administración sublingual).

[31] La (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida del paso [29] mencionado anteriormente, la cual es administrada en una dosis de 0.05 hasta 1.0 mg por día.

[32] La (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida del paso [29] mencionado anteriormente, caracterizada además porque el padecimiento bipolar es un padecimiento bipolar I.

[33] La (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida del paso [29] mencionado anteriormente, en donde la profilaxis y/o tratamiento del padecimiento bipolar es un tratamiento de un síntoma de depresión asociado con el padecimiento bipolar o el mantenimiento de una fase de remisión del padecimiento bipolar.

[34] El método de los pasos [19] a [23] mencionados anteriormente, en donde la (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida es administrada como la preparación de los pasos [5] a [7], o [9] a [19] mencionados anteriormente.

[35] El fármaco de los pasos [24] a [28] mencionados anteriormente, en donde la (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida es administrada como la preparación de los pasos [5] a [7], o [9] a [19]

mencionados anteriormente.

[36] La (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida de los pasos [29] a [33] mencionada anteriormente, la cual es administrada como la preparación de los pasos [5] a [7], o [9] a [18] mencionados anteriormente.

Efecto de la Invención

De acuerdo con la presente invención, una preparación de desintegración rápida superior en la propiedad de desintegración, se puede preparar una preparación con la biodisponibilidad de medicamento mejorado y los métodos de producción de los mismos y los similares.

Las preparaciones de desintegración rápidamente [1] a [7] de la presente invención contienen un medicamento en gránulos, y un agente de desintegración como un componente extragranular. Incluso cuando se va a utilizar un medicamento (por ejemplo, un compuesto A, etc.) con una compatibilidad deficiente con el agente de desintegración, por lo tanto, se puede reducir una influencia del agente de desintegración en el medicamento, mejorando de esta manera la estabilidad del medicamento.

La preparación de desintegración rápida de la presente invención puede mejorar la propiedad de desintegración cubriendo un componente que evita la desintegración (por ejemplo, agente de enmascaramiento, aglutinador, etc.) en gránulos. Además, se puede lograr una propiedad de desintegración alta asegurando la ruta de invasión de agua

dentro de la preparación recubriendo el componente que evita la desintegración con azúcar o alcohol de azúcar. Además, en la preparación de desintegración rápida de la presente invención, un medicamento está recubierto con azúcar o alcohol de azúcar.

Por consiguiente, la propiedad de disolución del medicamento de la preparación puede mejorarse incluso cuando el medicamento tiene una hidrofobicidad de superficie alta, alterando la superficie para ser hidrófila.

La preparación de desintegración rápida de la presente invención puede lograr tanto la propiedad de desintegración buena y la dureza de preparación buena.

Entre las preparaciones de desintegración rápida [1] a [7] de la presente invención, las preparaciones de desintegración rápida [5] a [7] para absorción mediante la mucosa oral de la presente invención se espera que proporcionen un efecto inmediato mediante la absorción del medicamento desde la mucosa oral.

La preparación de desintegración rápida para la absorción por mucosa oral de la presente invención pueden mejorar la biodisponibilidad incrementando la concentración en sangre de un medicamento (por ejemplo, el compuesto A, etc.) susceptible a un primer efecto de paso mediante administración oral. Además, la preparación de desintegración rápida para la absorción por mucosa oral de la presente invención puede suprimir la absorción inconsistente de dichos medicamentos, y adicionalmente, la efectividad

inconsistente como medicamentos. Además, la preparación de desintegración rápida para absorción por vía de mucosa oral de la presente invención puede producir un medicamento de dosis baja y una preparación compacta con base en la biodisponibilidad de medicamento mejorada.

De acuerdo con el método de producción de la presente invención, se pueden producir las preparaciones de desintegración rápida [1] a [7] de la presente invención que tienen los efectos mencionados anteriormente.

Descripción de las Modalidades

La preparación de desintegración rápida de la presente invención se explica detalladamente a continuación.

La preparación de desintegración rápida de la presente invención contiene gránulos que comprenden un medicamento recubierto con una capa de recubrimiento que contiene azúcar o alcohol de azúcar, y un agente de desintegración.

Aunque el medicamento a ser utilizado en la presente invención no está limitado de manera particular, por ejemplo, se pueden citar los fármacos antiflogísticos analgésicos antipiréticos, fármacos antipsicóticos, fármacos antiansiedad, fármacos antidepresivos, fármacos sedantes-hipnóticos, fármacos gastrointestinales, fármacos antiácidos, fármacos expectorantes antitusivos, agentes antihipertensivos, fármacos para diabetes, fármacos para osteoporosis, relajantes esqueleto-musculares, agentes anti-cáncer y los similares.

En la preparación de desintegración rápida de la presente invención, el contenido de medicamento, generalmente es del 0.03 al 50% por peso, preferentemente del 0.03 al 20% por peso, más preferentemente del 0.03 al 3% por peso, en relación con el peso total de la preparación.

La preparación de desintegración rápida de la presente invención contiene un agente de desintegración, como un componente extragranular y por lo tanto, una influencia del agente de desintegración en el medicamento puede reducirse incluso cuando se utiliza un medicamento que tiene una compatibilidad baja con el agente de desintegración, y puede mejorarse la estabilidad del medicamento. Por lo tanto, la presente invención es particularmente efectiva cuando un medicamento que tiene una compatibilidad deficiente con el agente de desintegración (por ejemplo, el compuesto A, etc.) se utiliza como un medicamento.

El compuesto A es un agente terapéutico conocido para los desordenes del sueño, el cual está descrito en la patente Norteamericana No. 6034239 y las similares, y puede producirse mediante un método conocido tal como el método descrito en este documento y los similares.

En la preparación de desintegración rápida de la presente invención, un excipiente está contenido en gránulos que comprenden un medicamento recubierto con una capa de recubrimiento que contiene azúcar o alcohol de azúcar.

Los ejemplos de excipientes incluyen almidones, tales como almidón de maíz y los similares, azúcar o alcoholes de

azúcar, tales como lactosa, fructosa, glucosa, manitol (por ejemplo, D-manitol), sorbitol (por ejemplo, D-sorbitol), eritritol (por ejemplo, D-eritritol), sucrosa y los similares: fosfato de calcio anhidro, celulosa microcristalina, celulosa micromicrocristalina, glicirrizo en polvo carbonato de hidrógeno de sodio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, carbonato de calcio, carbonato de calcio precipitado, silicato de calcio y los similares, y almidón de maíz, D-manitol y celulosa microcristalina son los preferidos.

El contenido de excipiente, generalmente es del 13 al 94% por peso, preferentemente del 54 al 94% por peso, más preferentemente del 81 al 93% por peso, en relación con el peso total de la preparación.

La preparación de desintegración rápida de la presente invención puede contener adicionalmente un aditivo, cuando es necesario, en los gránulos que comprenden el medicamento.

Los ejemplos del aditivo contenido opcionalmente en los gránulos que comprenden el medicamento incluyen el aglutinador, agente de enmascaramiento, agente de solubilización y los similares, los cuales pueden utilizarse en combinación cuando es necesario.

Los ejemplos del aglutinador incluyen almidones, tales como almidón de papa, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón parcialmente pregelatinizado, almidón pregelatinizado, almidón poroso y los similares, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa,

polivinilpirrolidona, gelatina, almidón, polvo de goma arábica, tragacanto, alginosa de carmelosa de sodio, pululán, glicerol y los similares y almidón parcialmente pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa y almidón pregelatinizado son los preferidos.

El contenido de aglutinador, generalmente es del 0.5 al 20% por peso, preferentemente del 0.5 al 15% por peso, más preferentemente del 1 al 10% por peso, en relación con el peso total de la preparación.

Los ejemplos de agente de enmascaramiento incluyen diversos agentes edulcorantes (taumatina, sucralosa, sacarina, aspartame, silitol, ácido cítrico, glutamato L-sódico, etc.), los diversos antagonistas de receptor (BENECOAT, cloruro de sodio, etc.), diversos antagonistas de canal de catión (L-arginina, etc.) diversos ajetes de clatración (α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, etc.), diversos sabores (sabor a fresa, sabor a menta, sabor a naranja, vainilla, etc.) y los similares. Dos o más de los mismos pueden utilizarse en combinación en los casos necesarios.

El contenido de agente de enmascaramiento, generalmente es del 0.01 al 10% por peso, preferentemente del 0.01 al 5% por peso, más preferentemente del 0.01 al 1% por peso, en relación con el peso total de la preparación.

Los ejemplos de agente de solubilización incluyen varios solventes acuosos (polietilenglicol, propilenglicol, glicerol, etc.), varios agentes de clatración (α -ciclodextrina, β -ciclodextrina etc.), varios tensoactivos (lauril sulfato de

20

sodio, polisorbato 80, polioxietileno(160)polioxipropileno(30)glicerol, etc.) y los similares. Dos o más de los mismos pueden utilizarse en combinación en los casos necesarios.

El contenido de agente de solubilización, generalmente no es mayor que 20% por peso, preferentemente no mayor que el 15% por peso, más preferentemente no mayor que el 10% por peso, en relación con el peso total de la preparación.

En la preparación de desintegración rápida de la presente invención, la propiedad de desintegración puede ser mejorada incluyendo un componente que evita la desintegración (por ejemplo, agente de enmascaramiento, aglutinador, agente de solubilización etc.) en gránulos. Además, como se menciona más adelante, la preparación puede lograr una propiedad de desintegración alta asegurando la ruta de invasión de agua dentro de la preparación recubriendo el componente que evita la desintegración con azúcar o alcohol de azúcar.

La preparación de desintegración rápida de la presente invención contiene azúcar o alcohol de azúcar en una capa de recubrimiento formada sobre los gránulos que comprenden un medicamento.

Los ejemplos del azúcar o alcohol de azúcar incluyen lactosa, fructosa, glucosa, manitol (por ejemplo, D-manitol), sorbitol (por ejemplo, D-sorbitol), eritritol (por ejemplo, D-eritritol), sucrosa y los similares y se prefiere D-manitol.

La preparación se puede lograr una propiedad de desintegración alta asegurando la ruta de invasión de agua dentro de la preparación recubriendo los gránulos que comprenden el medicamento con azúcar o alcohol de azúcar. Adicionalmente, la propiedad de disolución del medicamento a partir de la preparación puede mejorarse.

El contenido del azúcar contenida en la capa de recubrimiento, generalmente es del 5 al 20% por peso, preferentemente del 5 al 15% por peso, más preferentemente del 5 al 10% por peso, en relación con el peso total de la preparación.

El contenido del alcohol de azúcar contenida en la capa de recubrimiento, generalmente es del 5 al 20% por peso, preferentemente del 5 al 15% por peso, más preferentemente del 5 al 10% por peso, en relación con el peso total de la preparación.

El contenido del azúcar y alcohol de azúcar contenida en la capa de recubrimiento, generalmente es del 5 al 20% por peso, preferentemente del 5 al 15% por peso, más preferentemente del 5 al 10% por peso, en relación con el peso total de la preparación.

La preparación de desintegración rápida de la presente invención puede contener adicionalmente un aditivo, en la capa de recubrimiento según sea necesario.

Los ejemplos del aditivo contenido opcionalmente en la capa de recubrimiento incluyen el excipiente, agente de desintegración y los similares, los cuales pueden utilizarse en

combinación según sea necesario.

Los ejemplos de excipientes incluyen almidones, tales como almidón de maíz y los similares, fosfato de calcio anhidro, celulosa microcristalina, celulosa micromicrocristalina, glicirrizá en polvo carbonato de hidrógeno de sodio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, carbonato de calcio, carbonato de calcio precipitado, silicato de calcio y los similares, y almidón de maíz y celulosa microcristalina son los preferidos.

Los ejemplos de agente de desintegración incluyen aminoácidos, almidón, almidón de maíz, carmelosa, carmelosa de sodio, carmelosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, hidroxipropilcelulosa sustituida baja, almidón de hidroxipropilo, almidón de carboximetil de sodio y los similares, y crospovidona y carmelosa son los preferidos.

En la preparación de desintegración rápida de la presente invención, el tamaño de partícula promedio de los "gránulos que comprenden un medicamento recubierto con una capa de recubrimiento que contiene azúcar o alcohol de azúcar" generalmente es de 50 μm a 500 μm , preferentemente de 50 μm a 355 μm , más preferentemente de 50 μm a 150 μm .

En la presente especificación, el tamaño de partícula promedio es un valor medido por el analizador de tamaño de partícula de difracción láser SYMPATEC: HELOS&RODOS y los similares.

En la preparación de desintegración rápida de la presente invención, los ejemplos de agente de desintegración

contenido como un componente extragranular incluyen aminoácidos, almidón, almidón de maíz, carmelosa, carmelosa de sodio, carmelosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, hidroxipropilcelulosa sustituida baja, almidón de hidroxipropilo, almidón de carboximetil de sodio y los similares, y crospovidona y carmelosa son los preferidos.

El contenido de agente de desintegración, generalmente es del 0.5 al 15% por peso, preferentemente del 1 al 10% por peso, más preferentemente del 2 al 5% por peso, en relación con el peso total de la preparación.

En la preparación de desintegración rápida de la presente invención, los ejemplos de lubricante contenido opcionalmente como un componente extragranular incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, talco (talco purificado), ésteres de sucrosa de ácido graso, fumarato de estearilo de sodio y los similares, y el fumarato de estearilo de sodio es el preferido.

El contenido de lubricante, generalmente es del 0.5 al 2% por peso, preferentemente del 0.5 al 1.5% por peso, más preferentemente del 0.5 al 1% por peso, en relación con el peso total de la preparación.

La preparación de desintegración rápida de la presente invención puede contener adicionalmente un aditivo, como un componente extragranular según sea necesario.

Los ejemplos de aditivo incluyen agente de enmascaramiento, agente de solubilización y los similares, explicados anteriormente, los cuales pueden utilizarse en

combinación cuando sea necesario.

La preparación de desintegración rápida de la presente invención no es útil únicamente como una así denominada "preparación que se puede desintegrar oralmente" como objetivo en la administración oral de un medicamento, sino que también es preferible como una preparación para absorción de la mucosa oral (particularmente, la preparación sublingual, preparación bucal).

La preparación de desintegración rápida para absorción de la mucosa oral de la presente invención se puede esperar que muestre un efecto inmediato mediante la absorción desde la mucosa oral.

La preparación de desintegración rápida para la absorción por mucosa oral de la presente invención es particularmente efectiva cuando se utiliza un medicamento (por ejemplo, el compuesto A, etc.) susceptible a un primer efecto de paso mediante administración oral. La preparación de desintegración rápida para la absorción por mucosa oral de la presente invención puede mejorar la biodisponibilidad incrementando la concentración de sangre de dicho medicamento. Además, la preparación de desintegración rápida para absorción por mucosa oral de la presente invención puede suprimir la absorción inconsistente de dichos medicamentos, y adicionalmente, una efectividad inconsistente como medicamentos. Además, la preparación de desintegración rápida para absorción por vía de mucosa oral de la presente invención puede producir un medicamento de

25

dosis baja y una preparación compacta con base en la biodisponibilidad de medicamento mejorada.

Cuando el compuesto A se utiliza particularmente como un medicamento, la preparación de desintegración rápida para absorción por mucosa oral de la presente invención muestra un efecto en que la proporción de medicamento en una forma sin cambio y un metabolito del medicamento después de la transferencia en sangre son superiores que aquella mediante la administración oral. Además, la preparación de desintegración rápida para absorción por mucosa oral de la presente invención muestra no menos que aproximadamente 10 dobleces de biodisponibilidad mejorada del compuesto A, en comparación con aquella mediante administración oral.

Mientras que la forma de dosificación de la preparación de desintegración rápida de la presente invención no está limitada de manera particular, preferentemente es una tableta.

Cuando la preparación de desintegración rápida de la presente invención es una tableta, el peso de la preparación, preferentemente es de aproximadamente 20 a 200 mg.

Cuando la preparación de desintegración rápida de la presente invención es una tableta, la dureza absoluta, generalmente no es menor que 1.0 N/mm^2 , preferentemente no menor que 1.5 N/mm^2 , más preferentemente no menor que 2.0 N/mm^2 . Cuando la preparación de desintegración rápida de la presente invención es una tableta, la dureza absoluta

generalmente no es mayor que 5.0 N/mm².

Cuando la preparación de desintegración rápida de la presente invención es una tableta, el tiempo de desintegración generalmente no es mayor que 30 segundos, preferentemente no mayor que 15 segundos, más preferentemente no mayor que 10 segundos. Cuando la preparación de desintegración rápida de la presente invención es una tableta, el tiempo de desintegración generalmente no es menor que 1 segundo.

En la preparación de desintegración rápida de la presente invención, la propiedad de desintegración puede mejorarse incluyendo, en gránulos, un componente que evita la desintegración, como se describió anteriormente. Además, se puede lograr una propiedad de desintegración alta asegurando la ruta de invasión de agua dentro de la preparación recubriendo el componente que evita la desintegración con azúcar o alcohol de azúcar. Por consiguiente, incluso cuando la preparación de desintegración rápida de la presente invención es moldeada para tener la dureza absoluta alta mencionada anteriormente, ésta muestra una propiedad de desintegración buena. Por lo tanto, la preparación de desintegración rápida de la presente invención puede lograr tanto la propiedad de desintegración buena y la dureza de preparación buena.

La preparación de desintegración rápida de la presente invención, preferentemente muestra un tiempo de desintegración de no más de 30 segundos, y una dureza

absoluta de no menos que 1.0 N/mm^2 .

La preparación de desintegración rápida de la presente invención puede ser producida mediante un método utilizado de manera convencional en el campo técnico de la farmacéutica. Por ejemplo, la preparación puede ser producida mediante el siguiente método de producción de la preparación de desintegración rápida de la presente invención.

El método de producción de la preparación de desintegración rápida de la presente invención incluye el paso (1): producir gránulos que comprenden un medicamento, paso (2): formar una capa de recubrimiento que contiene azúcar o alcohol de azúcar sobre los gránulos obtenidos, y paso (3): mezclar los gránulos recubiertos con un agente de desintegración y moldear la mezcla.

En los pasos (1) a (3), puede agregarse adicionalmente un aditivo según sea necesario. Como la clase y cantidad de "medicamento", "azúcar", "alcohol de azúcar", "agente de desintegración", y "aditivo" a ser utilizado en los pasos (1) a (3), aquellos ejemplificados para la preparación de desintegración rápida mencionada anteriormente pueden mencionarse. Como el tamaño de partícula de los gránulos recubiertos obtenidos en el paso (2), puede mencionarse el rango ejemplificado como el tamaño de partícula de los "gránulos que comprenden un medicamento recubierto con una capa de recubrimiento que contiene azúcar o alcohol de azúcar" de la preparación de desintegración rápida

mencionada anteriormente.

La producción del gránulo en el paso (1) y la formación de la capa de recubrimiento en el paso (2) también pueden realizarse en forma simultánea.

Por ejemplo, la preparación puede ser producida de manera específica de la siguiente forma.

El azúcar o alcohol de azúcar (por ejemplo, D-manitol, etc.) se disuelve en un solvente adecuado (por ejemplo, agua, etc.) para producir una solución de recubrimiento.

Un medicamento (por ejemplo, el compuesto A, etc.) y cualquier aditivo (por ejemplo, el excipiente tal como D-manitol, celulosa microcristalina y los similares, el aglutinador como almidón parcialmente pregelatinizado y los similares, etc.) se mezclan para producir una mezcla. La mezcla obtenida es granulada, mientras que se rocía la solución de recubrimiento sobre la misma, y se seca para producir un polvo granulado (gránulos recubiertos). El polvo granulado obtenido (gránulos recubiertos) puede ser cribado según sea necesario.

Los gránulos recubiertos obtenidos, un agente de desintegración (por ejemplo, crospovidona, etc.) y cualquier aditivo (por ejemplo, lubricante, tal como estearil fumarato de sodio, etc., y los similares, se mezclan para producir un polvo mezclado. El polvo mezclado obtenido es moldeado por compresión para producir una tableta.

En este punto, el mezclado (que incluye granulación, secado, cribado y los similares) es realizado utilizando una

máquina de preparación, por ejemplo, mezclador tipo V, mezclador de vaso (TM-30, TM-15S; SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.: TM20-0-0; Suehiro Kakoki Co., Ltd.), granulador mezclador de alta velocidad (FM-VG-10; POWREX CORPORATION), amasador universal (HATA IRON WORKS CO., LTD.), granulador secador de lecho de fluido (LAB-1, FD-3S, FD-3SN, FD-5S; POWREX CORPORATION), secador de vacío tipo caja (Kusuki Kikai Seisakusho), máquina de molienda de molino de potencia (P-3, SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.), granulador de enrollado de centrifugado (CF-mini, CF-260, CF-360; Freund Corporation), granulador tipo seco, granulador de secado por rocío, granulador de enrollado (MP-10; POWREX CORPORATION) y los similares.

El recubrimiento se realiza utilizando, por ejemplo, una máquina de preparación, por ejemplo, un granulador de enrollado por centrifugado (CF-mini, CF-260, CF-360; Freund Corporation), un granulador de enrollado (MP-10, POWREX CORPORATION), una máquina de recubrimiento de lecho fluidizado general, una máquina de recubrimiento tipo Wurster y los similares.

El moldeo por compresión es realizado utilizando, por ejemplo, una máquina para elaboración de tabletas de troquel único (Kikusui Seisakusho Ltd.), una máquina para elaboración de tabletas giratoria (AQUARIUS 36K, AQUARIUS 2L; Kikusui Seisakusho Ltd.), AUTOGRAPH (AG-5000B, SHIMADZU Corporation) y los similares, y mediante perforación general a una presión de 1 - 30 kN.

Además de la aplicación de la "preparación de desintegración rápida de la presente invención" mencionada anteriormente al compuesto A, los presentes inventores han estudiado en forma intensiva una preparación superior en la absorción del compuesto A desde la mucosa oral y que tiene una biodisponibilidad mejorada del compuesto A, y se completó la siguiente invención.

Es decir, la presente invención también se refiere a una preparación para absorción por mucosa oral que contiene el compuesto A como un medicamento; el cual muestra una proporción superior del medicamento en una forma sin cambios y un metabolito del medicamento después de la transferencia en sangre que aquella mediante administración oral (preparaciones [9] a [11], [17] y [18] (en lo sucesivo, en algunas ocasiones será abreviado como preparación (A) de la presente invención).

Cuando la forma de dosificación de la preparación (A) es una tableta, el tiempo de desintegración, preferentemente no es mayor que 30 segundos. Cuando la forma de dosificación en la preparación (A) es una tableta, más preferentemente, el tiempo de desintegración no es mayor que 30 segundos, y la dureza absoluta no es menor que 1.0 N/mm².

Las preparaciones mencionadas anteriormente [5] a [7] también están comprendidas en la "preparación (A)".

La presente invención también se refiere a una preparación para la absorción por mucosa oral, la cual

contiene el compuesto A, y muestra no menos que aproximadamente 10 dobleces de biodisponibilidad mejorada del compuesto A, en comparación con aquel mediante la administración oral (preparaciones [12] a [18]) (en lo sucesivo en algunas ocasiones se abreviará como la preparación (B) de la presente invención). En este punto, "aproximadamente" significa un rango del 5% de error. La biodisponibilidad generalmente es mejorada dentro del rango de no más de aproximadamente 30 dobleces, más específicamente no mayor que aproximadamente 20 dobleces.

Cuando la forma de dosificación de la preparación (B) es una tableta, el tiempo de desintegración, no es mayor que 30 segundos. Cuando la forma de dosificación en la preparación (B) es una tableta, más preferentemente, el tiempo de desintegración no es mayor que 30 segundos, y la dureza absoluta no es menor que 1.0 N/mm^2 .

Las preparaciones mencionadas anteriormente [5] a [7] también están comprendidas en la "preparación (B)".

En este punto, si o no la "biodisponibilidad del compuesto A es mejorada no menos que aproximadamente 10 dobleces en comparación con la administración oral" se evalúa de la siguiente manera.

Cada preparación es administrada en forma intravenosa, oral u mucosamente oral, se mide la concentración de plasma después del lapso de cada periodo de tiempo, y el área bajo la curva de tiempo de concentración de plasma (AUC) se calcula de acuerdo con la regla

trapezoidal. Además, la biodisponibilidad (BA) se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula.

$$BA \quad (\%) = (\text{administración oral por mucosa oral} / \text{AUC/administración intravenosa AUC}) \times 100.$$

La proporción del BA calculado mediante la administración por mucosa oral en relación con el BA calculado mediante administración oral (es decir, BA por administración por mucosa oral/BA por administración oral), se calcula.

En este caso, cuando la "proporción del BA mediante la administración por mucosa oral en relación con el BA mediante administración oral" no es menor que 10, la preparación es evaluada para mostrar "no menos que aproximadamente 10 dobles de biodisponibilidad mejorada del compuesto A en comparación con aquella mediante administración oral".

Para que las preparaciones específicas a estar sujetas a una prueba y los métodos de prueba, se puede hacer referencia al Ejemplo experimental 3 mencionado más adelante. Sin embargo, cuando es posible una evaluación substancialmente similar, el método no se limita a aquel del Ejemplo experimental 3.

La presente invención también se refiere a una preparación para absorción por mucosa oral la cual contiene el compuesto A y muestra una proporción superior del medicamento en una forma sin cambios y un metabolito del medicamento después de la transferencia en sangre que

aquella mediante administración oral (preparaciones [9] a [11] (en lo sucesivo, en algunas ocasiones será abreviado como preparación (C) de la presente invención).

El término "mayor que la proporción" significa de manera específica menos que aproximadamente 5 dobleces, preferentemente no menor que aproximadamente 10 dobleces. Generalmente no es mayor que aproximadamente 30 dobleces, más específicamente no mayor que aproximadamente 20 dobleces. En este punto, "aproximadamente" significa un rango del 5% de error.

Cuando la forma de dosificación de la preparación (C) es una tableta, el tiempo de desintegración, no es mayor que 30 segundos. Cuando la forma de dosificación en la preparación (C) es una tableta, más preferentemente, el tiempo de desintegración no es mayor que 30 segundos, y la dureza absoluta no es menor que 1.0 N/mm^2 .

Las preparaciones mencionadas anteriormente [5] a [7] también están comprendidas en la "preparación (C)".

En este punto, si la "proporción del medicamento en una forma sin cambios y un metabolito del medicamento después de la transferencia en sangre es mayor que aquella mediante la administración" o no, se evalúa de la siguiente manera.

Cada preparación es administrada en forma oral u mucosamente oral, se mide la concentración de plasma tanto de la forma sin cambios como del metabolito después del lapso de cada periodo de tiempo, y el área bajo la curva de

tiempo de concentración de plasma (AUC) de ambos se calcula de acuerdo con la regla trapezoidal. Se calcula la proporción de la forma sin cambios y el metabolito (es decir, el AUC de la forma sin cambios/AUC de metabolito) en cada preparación.

En este caso, cuando la proporción mediante administración por mucosa oral es mayor que aquella mediante la administración oral, se valuó "la proporción de un medicamento en una forma sin cambios y un metabolito del medicamento después de la transferencia en sangre es mayor que aquel mediante administración oral".

Para que las preparaciones específicas a estar sujetas a una prueba y los métodos de prueba, se puede hacer referencia al Ejemplo experimental 4 mencionado más adelante. Sin embargo, cuando es posible una evaluación substancialmente similar, el método no se limita a aquel del Ejemplo experimental 4.

Aunque las formas de dosificación de la preparación (A), la preparación (B) y la preparación (C) no están limitadas de manera particular siempre que ellas puedan ser administradas desde la mucosa oral. Por ejemplo, se puede mencionar a la tableta (por ejemplo, tableta sublingual, tableta bucal), película, trocisco, solución, suspensión, preparación secada por congelación, goma de mascar, rocío y los similares. Entre estas, es preferida la tableta.

Como la clase y cantidad de "compuesto A", "agente de enmascaramiento", "azúcar", "alcohol de azúcar" y "agente de

desintegración" a ser utilizados para la preparación (A), la preparación (B) o la preparación (C), aquellas ejemplificadas para la preparación de desintegración rápida mencionada anteriormente, pueden mencionarse.

En la presente especificación, la dureza absoluta es la dureza por unidad de área, y es definida de acuerdo con la siguiente fórmula.

$$\text{dureza absoluta (N/mm}^2\text{)} = \text{dureza (N)} / (\text{espesor (mm)} \times \text{diámetro (mm)})$$

En la presente invención, la dureza de tableta puede medirse mediante un probador de dureza de tableta (TH-303MP, Toyama Sangyo CO., LTD.).

En la presente especificación, el tiempo de desintegración es un valor medido mediante un probador de desintegración (ODT-101, Toyama Sangyo CO., LTD.) para la tableta de desintegración rápida oral.

Las preparaciones (A) - (C) pueden producirse, por ejemplo, de acuerdo con el método de producción explicado para "la preparación de desintegración rápida de la presente invención".

Particularmente, cuando la forma de dosificación de las preparaciones (A) - (C) es una tableta, es preferible dicho método de producción. También es posible aplicar otras técnicas para las preparaciones de desintegración en forma oral.

Cuando la forma de dosificación de las preparaciones (A) - (C) es la película, las preparaciones pueden ser

producidas de acuerdo con el método convencional como sigue. Por ejemplo, la preparación puede ser producida aplicando o rociando una solución de recubrimiento (solución o suspensión, el solvente es, por ejemplo, agua purificada) que contiene un medicamento, un portador de película, otros portadores de película utilizados según sea necesario y los similares a la superficie de un medio de soporte y el secado de los mismos (JP-B-3460538).

Cuando la forma de dosificación de las preparaciones (A) - (C) es una preparación secada por congelación, la preparación puede ser producida de acuerdo con el método convencional como sigue. Por ejemplo, la preparación puede ser producida mezclando un medicamento, un polímero, azúcares y los similares, y disolviéndolos y liofilizándolos (Manufacturing Chemist, Feb. 36 (1990)).

Cuando la forma de dosificación de las preparaciones (A) - (C) es goma de mascar, la preparación puede ser producida de acuerdo con el método convencional como sigue. Por ejemplo, la preparación puede ser producida agregando un medicamento, aditivo, tal como un edulcorante, agente de adición de sabor, colorante, agente de suavizado, sustancia de sabor y los similares a una base de goma que contiene una resina para una base de goma como un componente principal, cera, un emulsificador, y un material de relleno, amasándolos de manera uniforme en un amasador, y procesándolo en una forma de placa, una forma de bloque y los similares (JP-A-2009-136240).

Cuando la forma de dosificación de las preparaciones (A) - (C) es un trocisco, la preparación puede ser producida de acuerdo con el método convencional para la elaboración de tabletas.

Cuando la forma de dosificación de las preparaciones (A) - (C) es una solución o suspensión, la preparación puede ser producida de acuerdo con el método convencional para la elaboración de líquidos.

Cuando la forma de dosificación de las preparaciones (A) - (C) es rocío, la preparación puede ser producida de acuerdo con el método convencional para la elaboración de rocío.

La preparación de la presente invención puede ser administrada en forma segura a un mamífero (por ejemplo, humano, ratón, rata, conejo, perro, gato, res, caballo, cerdo, mono), particularmente humano.

La dosis de la preparación de la presente invención varía dependiendo del sujeto de administración, la ruta de administración, el padecimiento y los similares. Por ejemplo, cuando una preparación para la absorción por mucosa oral que contiene el compuesto A como un medicamento es administrada a un adulto, la dosis del compuesto A es de aproximadamente 0.0002 hasta aproximadamente 0.02 mg/kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0.0002 hasta aproximadamente 0.01 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de aproximadamente 0.0002 hasta aproximadamente 0.005 mg/kg de peso corporal, más

preferentemente de aproximadamente 0.002 hasta aproximadamente 0.004 mg/kg de peso corporal, la cual puede administrarse desde una hasta varias porciones al día.

Se conoce que la secreción de melatonina disminuye hasta producir padecimientos en el ritmo circadiano en paciente con padecimientos bipolares. El compuesto A es un agonista de receptor de melatonina superior, y es considerado efectivo para la profilaxis o tratamiento de padecimiento posiblemente influidos por la melatonina. De hecho, el compuesto A se sugiere para ser efectivo para el tratamiento de padecimientos bipolares (particularmente, el mantenimiento de la fase de remisión) en la evaluación clínica mediante la administración oral.

Como se mencionó anteriormente, la presente invención proporciona una preparación que muestra absorción superior de un compuesto A desde la mucosa oral y una biodisponibilidad mejorada de la misma. Por lo tanto, se proporcionan un método más efectivo para la profilaxis y/o tratamiento de padecimientos bipolares, y un fármaco más efectivo para la profilaxis y/o tratamiento de padecimientos bipolares

Para ser precisos, mediante la administración por mucosa oral del compuesto A a los pacientes afectados con padecimientos bipolares, los padecimientos bipolares pueden evitarse y/o tratarse. De manera específica, dicha profilaxis y/o tratamiento pueden ser realizados mediante la administración en forma adecuada de la preparación de la

presente invención a humanos.

En este punto, la ruta de administración del compuesto A, preferentemente es la administración sublingual o la administración bucal, y la administración sublingual es particularmente preferida.

Aunque la dosis del compuesto A es como se mencionó anteriormente, para la administración en la forma de una tableta sublingual o una tableta bucal, por ejemplo, una tableta que contiene 0.05 a 1.5 mg, (preferentemente 0.05 a 1.0 mg, más preferentemente de 0.1 a 1.0 mg, y todavía más preferentemente de 0.1 mg, 0.4 mg y 0.8 mg) del compuesto A por tableta, preferentemente se administra a pacientes en de una a tres porciones (preferentemente una vez) al día.

Como la enfermedad objetivo, es particularmente efectivo para el padecimiento bipolar I. De manera específica, ésta es efectiva para el "tratamiento de los síntomas de depresión (particularmente, síntomas de depresión aguda) asociados con el padecimiento bipolar" y "mantenimiento de la fase de remisión del padecimiento bipolar".

Para la "profilaxis y/o tratamiento de padecimiento bipolares mediante la administración por mucosa oral del compuesto A", se pueden utilizar en combinación otros medicamentos para la profilaxis y/o tratamiento de padecimientos bipolares, Dichos otros medicamentos para la profilaxis y/o tratamiento de padecimientos bipolares a ser utilizados en combinación con el "compuesto A" (en lo sucesivo denominado como el "medicamento de

combinación") pueden incluir un estabilizador de estado de ánimo (por ejemplo, lito, ácido valpróico, carbamazepina, lamotrigina, etc.) y antipsicóticos (por ejemplo, quetiapina, olanzapina, etc.) y una combinación de uno o más medicamentos seleccionados entre éstos. Además de esto, uno o más SSRI (inhibidores de recaptación de serotonina selectivos) (por ejemplo, fluvoxamina, paroxetina, escitalopram, fluoxetina, citalopram, etc.) también pueden ser administrados en combinación con el "compuesto A" y el "medicamento de combinación" mencionado anteriormente.

El modo de administración del "medicamento de combinación" no está restringido particularmente, y es suficiente que "el compuesto A" y el "medicamento de combinación" puede combinarse en la administración. Los ejemplos de dicho modo de administración incluyen los siguientes:

(1) administración de una preparación sencilla obtenida mediante el procesamiento en forma simultánea "compuesto A" y "medicamento de combinación".

(2) administración simultánea de dos clases de preparaciones del "compuesto A" y "medicamento de combinación" las cuales se han producido por separado, mediante la misma ruta de administración,

(3) administración de dos clases de preparaciones del "compuesto A" y "medicamento de combinación" las cuales se han producido por separado, mediante la misma ruta de administración en una forma escalonada,

(4) administración simultánea de dos clases de preparaciones del "compuesto A" y "medicamento de combinación" las cuales se han producido por separado, mediante diferentes rutas de administración,

(5) la administración de dos clases de preparaciones del "compuesto A" y "medicamento de combinación", las cuales han sido producidas por separado, mediante diferentes rutas de administración en una forma escalonada (por ejemplo, administración en el orden de "compuesto A" y "medicamento de combinación" o en el orden inverso) y los similares.

La dosificación del "medicamento de combinación" puede determinarse de acuerdo con la dosis utilizada clínicamente, y puede ser seleccionado en forma adecuada dependiendo del sujeto de administración, la ruta de administración, la seriedad de la enfermedad, la combinación, y los similares.

El "medicamento de combinación" puede ser administrado en la misma forma de dosificación utilizada clínicamente o en una forma de dosificación diferente adecuada para esta terapia de combinación.

Cuando el compuesto A es administrado en forma de mucosa oral a un sujeto humano, la cinética de la sangre es muy similar a aquella de la melatonina endógena, y por consiguiente, el compuesto A puede regular el ritmo circadiano, el cual se considera perturbado en los pacientes bipolares, mejor que los fármacos existentes e incluso los

agonistas de melatonina/diferentes de melatonina. Por lo tanto, se espera que el compuesto A muestre un efecto superior sobre el padecimiento bipolar al de los fármacos existentes. Además, este efecto de regulación de ciclo circadiano también puede traducirse en una mejor normalización del ritmo circadiano y/o ciclo de dormir/despertar en pacientes bipolares.

EJEMPLOS

La presente invención se explica con mayor detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos, los cuales no se interpretarán como limitantes. La preparación de aditivos (por ejemplo, D-manitol, celulosa microcristalina, y los similares) utilizados en los siguientes ejemplos y ejemplos comparativos fueron tomados de "Farmacopea Japonesa" (Japanese Pharmacopoeia) 15ava edición o "Excipientes farmacéuticos japoneses" (Japanese pharmaceutical excipients) 2003 productos compatibles.

Ejemplo 1

(1) Se disolvió D-manitol (PEARLITOL 50C, Roquette) (450.0 g) en agua purificada (2550 g) para producir una solución de recubrimiento. El compuesto A (150.5 g), D-manitol (3068 g), celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101, Asahi Kasei Corporation) (112.5 g), y almidón parcialmente pregelatinizado (PCS, Asahi Kasei Corporation) (450.0 g) se mezclaron de manera uniforme en un granulador secador de lecho de fluidos (FD-5S, POWREX CORPORATION), granulado mientras se rocía la solución de recubrimiento

(3000 g), y secado para producir un polvo granulado. Una parte del polvo granulado obtenido se molió en una máquina de moltura de molino de poder (P-3, SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) utilizando un filtro de perforación de 1.5 mm Φ para producir un polvo cribado.

(2) Al polvo cribado obtenido (1692 g) se agregó crospovidona (Kollidon CL-F, BASF) (90 g) y estearil fumarato de sodio (PRUV, JRS PHARMA) (18 g), y la mezcla se mezcló en una mezcladora de vaso (TM-30, SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) para producir un polvo mezclado.

(3) El polvo mezclado se utilizó para formar tabletas mediante una máquina para elaboración de tabletas giratoria (AQUA 08242L2J1, Kikusui Seisakusho Ltd.) utilizando un troquel de 4 mm Φ (presión de formación de tabletas: 4 kN, de peso por tableta: 30 mg) para producir una tableta.

Composición de la preparación (30 mg)

Compuesto A	1.0 mg
D-manitol (en gránulos)	20.45 mg
D-manitol (en capa de recubrimiento)	3.0 mg
Celulosa microcristalina	0.75 mg
Almidón parcialmente pregelatinizado	3.0 mg
Crospovidona	1.5 mg
Estearil fumarato de sodio	0.3 mg
Total	30 mg

Ejemplo Comparativo 1

Se disolvió polietilenglicol 400 (PEG400) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) (15 g) en agua purificada (35 g) para producir la solución PEG400. Se agregó el Compuesto A (12.5 mg) a la solución de PEG 400 (50 ml), y la mezcla se agitó y se insonó, y se filtró utilizando un filtro hidrófilo (0.45 μ m). La solución del compuesto A obtenida se dividió en porciones pequeñas (1 ml cada una).

Composición de la preparación (1ml)

Compuesto A	0.25 mg
PEG 400	300.0 mg
Agua purificada	700.0 mg
Total	1000.25 mg

Ejemplo Comparativo 2

(1) Hidroxipropilcelulosa (HPC-L, NIPPON SODA CO., LTD.) (40 g) se disolvieron en agua purificada (627 g) para producir una solución de enlace. El compuesto A (2.5 g), lactosa (DMV INTERNATIONAL) (1053.5 g), y almidón de maíz (Japan Corn Starch Co., Ltd.) (160 g) se mezclaron de manera uniforme en un granulador secador de lecho de fluidos (MP-01, POWREX CORPORATION), se granularon mientras eran rociados con la solución de aglutinamiento (667 g), y se secaron para producir un polvo granulado. Los gránulos obtenidos fueron cribados a través de una criba de malla 16 (abertura de 1.0 mm) para producir un polvo cribado.

(2) Se agregaron almidón de maíz (17 g) y estearato de

magnesio (5 g) al polvo cribado obtenido (628 g) y mezclados en una bolsa para producir un polvo mezclado.

(3) El polvo mezclado se utilizó para formar tabletas mediante una máquina para elaboración de tabletas giratoria (máquina de elaboración de tabletas, Kikusui Seisakusho Ltd.) utilizando un troquel de 4 mm Φ (presión de formación de tabletas: 7 kN, de peso por tableta: 130 mg) para producir una tableta (núcleo de tableta).

(4) Se disolvieron hidroxipropilmetilcelulosa (TC-5R) (22.44 g) y crospovidona (4.5 g) en agua purificada (198 g) y se dispersó en el mismo para producir la dispersión I. Se dispersaron óxido de titanio (25 g) y óxido férrico amarillo (0.5 g) en agua purificada (450 g) para producir la dispersión II. La dispersión II se agregó a la dispersión I, y la mezcla se agitó para producir una solución de recubrimiento. La solución de recubrimiento se roció sobre el núcleo de tableta obtenida en (3) hasta que el peso del núcleo de tableta se incrementó en 5 mg por tableta utilizando una máquina de recubrimiento High Coater HC-LABO, Freund Corporation) para producir una tableta recubierta con película que tiene la siguiente composición.

Composición de la preparación (135 mg)

Compuesto A	0.25 mg
Lactosa	105.35 mg
Almidón de maíz	19.4 mg
Hidroxipropilcelulosa	4.0 mg
Estearato de magnesio	1.0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	3.74 mg
Crospovidona	0.75 mg
Óxido de titanio	0.75 mg
Óxido férrico amarillo	0.01 mg
Total	135 mg

Ejemplo 2

(1) Se disolvió D-manitol (PEARLITOL 50C, Roquette) (120 g) en agua purificada (680 g) para producir una solución de recubrimiento. El compuesto A (10 g), D-manitol (848 g), celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101, Asahi Kasei Corporation) (30 g), y almidón parcialmente pregelatinizado (PCS, Asahi Kasei Corporation) (120 g) se mezclaron de manera uniforme en un granulador secador de lecho de fluidos (MP-01, POWREX CORPORATION), granulado mientras se rocía una solución de recubrimiento (800 g), y secado para producir un polvo granulado. Los gránulos obtenidos fueron cribados a través de una criba de malla 16 (abertura de 1.0 mm) para producir un polvo cribado.

(2) El polvo cribado obtenido (28.2 g), crospovidona (Kollidon CL-F, BASF) (1.5 g) y estearil fumarato de sodio (0.3 g) se mezclaron en una botella de vidrio. La mezcla obtenida se utilizó para elaborar tabletas (presión de elaboración de tabletas: 3 KN, de peso de tableta por tableta: 30 mg) mediante un AUTOGRAPH (AG-5000B, SHIMADZU Corporation) utilizando un troquel de 4 mm Φ para producir un núcleo de tableta con la siguiente composición.

Composición de la preparación (30 mg)

Compuesto A	0.25 mg
D-manitol (en gránulos)	21.2 mg
D-manitol (en capa de recubrimiento)	3.0 mg
Celulosa microcristalina	0.75 mg
Almidón parcialmente pregelatinizado	3.0 mg
Crospovidona	1.5 mg
Estearil fumarato de sodio	0.3 mg
Total	30 mg

Ejemplo Comparativo 3

Se disolvió PEG400 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) (60 g) en agua purificada (110 g) para producir la solución PEG400. Se agregó el Compuesto A (100.0 mg) a la solución de PEG 400 (100 ml), y la mezcla se agitó y se insonó, y se filtró utilizando un filtro hidrófilo (0.45 μ m). La solución del compuesto A obtenida se dividió en porciones pequeñas (1 ml cada una).

Composición de la preparación (1 ml)

Compuesto A	1.0 mg
PEG 400	352.9 mg
Agua purificada	647.1 mg
Total	1001 mg

Ejemplo Comparativo 4

(1) Hidroxipropilcelulosa (HPC-L, NIPPON SODA CO., LTD.) (660 g) se disolvieron en agua purificada (10230 g) para producir una solución de enlace. El compuesto A (165.3 g), lactosa (DMV INTERNATIONAL) (17260 g), y almidón de maíz (Japan Corn Starch Co., Ltd.) (2640 g) se mezclaron de manera uniforme en un granulador secador de lecho de fluidos (FD-S2, POWREX CORPORATION), se granularon mientras eran rociados con una solución de aglutinamiento (10890 g), y se secaron para producir un polvo granulado. Este paso de granulación se realizó dos veces. Una parte del polvo granulado obtenido se molió en una máquina de moltura de molino de poder (P-3, SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) utilizando un filtro de perforación de 1.5 mm Φ para producir un polvo cribado.

(2) Se agregaron almidón de maíz (1013 g) y estearato de magnesio (298 g) al polvo cribado obtenido (37430 g) y la mezcla se mezcló en un mezclador de vaso (TM20-0-0, Suehiro Kakoki Co., Ltd.) para producir un polvo mezclado.

(3) El polvo mezclado se utilizó para formar tabletas mediante una máquina para elaboración de tabletas giratoria (AQUARIUS 36K, Kikusui Seisakusho Ltd.) utilizando un troquel de 7 mm Φ (presión de formación de tabletas: 7 kN, de peso por tableta: 130 mg) para producir una tableta (núcleo de tableta).

(4) Se disolvieron hidroxipropilmetilcelulosa (TC-5R, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (1548 g) y crospovidona (310.5

g) en agua purificada (16150 g) y se dispersó en el mismo para producir la dispersión I. Se dispersaron óxido de titanio (207 g) y óxido férrico amarillo (4.14 g) en agua purificada (1822 g) para producir la dispersión II. La dispersión II se agregó a la dispersión I, y la mezcla se agitó para producir una solución de recubrimiento. Utilizando una máquina de recubrimiento (High Coater HCF-100N, Freund Corporation), la solución de recubrimiento se roció sobre el núcleo de tableta obtenida en (3) hasta que el peso del núcleo de tableta se incrementó en 5 mg por tableta para producir una tableta recubierta con película que tiene la siguiente composición.

49

Composición de la preparación (135 mg)

Compuesto A	1.0 mg
Lactosa	104.6 mg
Almidón de maíz	19.4 mg
Hidroxipropilcelulosa	4.0 mg
Estearato de magnesio	1.0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	3.74 mg
Crospovidona	0.75 mg
Óxido de titanio	0.5 mg
Óxido férrico amarillo	0.01 mg
Total	135 mg

Ejemplo 3

(1) Se disolvió D-manitol (PEARLITOL 50C, Roquette) (120 g) en agua purificada (680 g) para producir una solución

50

de recubrimiento. El compuesto A (40 g), D-manitol (818 g), celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101, Asahi Kasei Corporation) (30 g), y almidón parcialmente pregelatinizado (PCS, Asahi Kasei Corporation) (120 g) se mezclaron de manera uniforme en un granulador secador de lecho de fluidos (MP-01, POWREX CORPORATION), granulado mientras se rocía una solución de recubrimiento (800 g), y secado para producir un polvo granulado. Los gránulos obtenidos fueron cribados a través de una criba de malla 16 (abertura de 1.0 mm) para producir un polvo cribado.

(2) El polvo cribado obtenido (28.2 g), crospovidona (Kollidon CL-F, BASF) (1.5 g) y estearil fumarato de sodio (0.3 g) se mezclaron en una botella de vidrio. La mezcla obtenida se utilizó para elaborar tabletas (presión de elaboración de tabletas: 3 KN, de peso de tableta por tableta: 30 mg) mediante un AUTOGRAPH (AG-5000B, SHIMADZU Corporation) utilizando un troquel de 4 mmΦ para producir un núcleo de tableta con la siguiente composición.

Composición de la preparación (30 mg)

Compuesto A	1.0 mg
D-manitol (en gránulos)	20.45 mg
D-manitol (en capa de recubrimiento)	3.0 mg
Celulosa microcristalina	0.75 mg
Almidón parcialmente pregelatinizado	3.0 mg
Crospovidona	1.5 mg
Estearil fumarato de sodio	0.3 mg
Total	30 mg

Ejemplo 4

El compuesto A (5 g) y CMEC (20 g) se disolvieron en acetona:etanol= 3:2 de solución mezclada (500 ml), y secados por rocío mediante un secador por rocío (Pulvis Mini Spray, YAMATO SCIENTIFIC CO., LTD.). El polvo de dispersión sólida obtenido se secó al vacío a una temperatura de 40°C durante 16 horas. Al polvo de dispersión sólida (0.5 g) se agregó D-manitol (PEARLITOL 100SD, Roquette) (11.5 g) se mezcló en una botella. El polvo mezclado obtenido se dividió en porciones pequeñas (120 mg cada una).

Composición de la preparación (120 mg)

Compuesto A	1.0 mg
CMEC	4.0 mg
D-manitol	115.0 g
Total	120 mg

Ejemplo 5

Hidroxipropil- β -ciclodextrina (en lo sucesivo denominado en algunas ocasiones como HP- β -CyD) (KLEPTOSE HPB, Roquette) (75 g) se disolvió en agua purificada (422.5 g). El compuesto A (2.5 g) se disolvió en la solución acuosa de HP- β -CyD obtenida para producir una solución de recubrimiento. D-Manitol (PEARLITOL 50C, Roquette) (200 g) y celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101, Asahi Kasei Corporation) (7.5 g) se mezclaron de manera uniforme en un granulador secador de lecho de

fluidos (MP-01, POWREX CORPORATION), granulados mientras se rociaban con la solución de recubrimiento (500 g), y se secó para producir un polvo granulado. Los gránulos obtenidos fueron cribados a través de una criba de malla 16 (abertura de 1.0 mm) para producir un polvo cribado. El polvo cribado obtenido se dividió en porciones pequeñas (114 mg cada una).

Composición de la preparación (114 mg)

Compuesto A	1.0 mg
HP- β -CyD	30.0 mg
D-manitol	80.0 mg
Celulosa microcristalina	3.0 mg
Total	114 mg

Ejemplo 6

(1) Se disolvió D-manitol (PEARLITOL 50C, Roquette) (450 g) en agua purificada (2550 g) para producir una solución de recubrimiento. El compuesto A (37.6 g), D-manitol (3180 g), celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101, Asahi Kasei Corporation) (112.5 g), y almidón parcialmente pregelatinizado (PCS, Asahi Kasei Corporation) (450 g) se mezclaron de manera uniforme en un granulador secador de lecho de fluidos (FD-5S, POWREX CORPORATION), granulado mientras se rocía la solución de recubrimiento (3000 g), y secado para producir un polvo granulado. Una parte del polvo granulado obtenido se molió en una máquina

de moltura de molino de poder (P-3, SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) utilizando un filtro de perforación de 1.5 mmΦ para producir un polvo cribado.

(2) Se agregó crospovidona (Kollidon CL-F, BASF) (90 g) y estearil fumarato de sodio (18 g) al polvo cribado obtenido (1692 g), y la mezcla se mezcló en un mezclador de vaso (TM-15S, SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) para producir un polvo mezclado.

(3) El polvo mezclado se utilizó para formar tabletas mediante una máquina para elaboración de tabletas giratoria (AQUARIUS 2L, Kikusui Seisakusho Ltd.) utilizando un troquel de 4 mmΦ (presión de formación de tabletas: 4 kN, de peso por tableta: 30 mg) para producir un núcleo de tableta con la siguiente composición.

Composición de la preparación (30 mg)

Compuesto A	0.25 mg
D-manitol (en gránulos)	21.2 mg
D-manitol (en capa de recubrimiento)	3.0 mg
Celulosa microcristalina	0.75 mg
Almidón parcialmente pregelatinizado	3.0 mg
Crospovidona	1.5 mg
Estearil fumarato de sodio	0.3 mg
Total	30 mg

Ejemplo 7

(1) Se disolvió D-manitol (PEARLITOL 50C, Roquette) (450 g) en agua purificada (2550 g) para producir una solución de recubrimiento. El compuesto A (150.5 g), D-manitol (3068 g), celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101, Asahi Kasei Corporation) (112.5 g), y almidón parcialmente pregelatinizado (PCS, Asahi Kasei Corporation) (450 g) se mezclaron de manera uniforme en un granulador secador de lecho de fluidos (FD-5S, POWREX CORPORATION), granulado mientras se rocía la solución de recubrimiento (3000 g), y secado para producir un polvo granulado. Una parte del polvo granulado obtenido se molió en una máquina de moltura de molino de poder (P-3, SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) utilizando un filtro de perforación de 1.5 mm Φ para producir un polvo cribado.

(2) Se agregó crospovidona (Kollidon CL-F, BASF) (90 g) y estearil fumarato de sodio (18 g) al polvo cribado obtenido (1692 g), y la mezcla se mezcló en un mezclador de vaso (TM-15S, SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) para producir un polvo mezclado.

(3) El polvo mezclado se utilizó para formar tabletas mediante una máquina para elaboración de tabletas giratoria (AQUARIUS 2L, Kikusui Seisakusho Ltd.) utilizando un troquel de 4 mm Φ (presión de formación de tabletas: 4 kN, de peso por tableta: 30 mg) para producir un núcleo de tableta con la siguiente composición.

Composición de la preparación (30 mg)

Compuesto A	1.0 mg
D-manitol (en gránulos)	20.45 mg
D-manitol (en capa de recubrimiento)	3.0 mg
Celulosa microcristalina	0.75 mg
Almidón parcialmente pregelatinizado	3.0 mg
Crospovidona	1.5 mg
Estearil fumarato de sodio	0.3 mg
Total	30 mg

Ejemplo Comparativo 5

(1) Hidroxipropilcelulosa (HPC-L, NIPPON SODA CO., LTD.) (660 g) se disolvieron en agua purificada (10230 g) para producir una solución de enlace. El compuesto A (1320 g), lactosa (DMV INTERNATIONAL) (16104 g), y almidón de maíz (Japan Corn Starch Co., Ltd.) (2640 g) se mezclaron de manera uniforme en un granulador secador de lecho de fluidos (FD-S2, POWREX CORPORATION), se granularon mientras eran rociados con una solución de aglutinamiento (10890 g), y se secaron para producir un polvo granulado.

Este paso de granulación se realizó dos veces. Una parte del polvo granulado obtenido se molió en una máquina de moltura de molino de poder (P-3, SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) utilizando un filtro de perforación de 1.5 mm Φ para producir un polvo cribado.

56

(2) Se agregaron almidón de maíz (1013 g) y estearato de magnesio (298 g) al polvo cribado obtenido (37430 g) y la mezcla se mezcló en un mezclador de vaso (TM20-0-0, Suehiro Kakoki Co., Ltd.) para producir un polvo mezclado.

(3) El polvo mezclado se utilizó para formar tabletas mediante una máquina para elaboración de tabletas giratoria (AQUARIUS 36K, Kikusui Seisakusho Ltd.) utilizando un troquel de 7 mm Φ (presión de formación de tabletas: 7 kN, de peso por tableta: 130 mg) para producir una tableta (núcleo de tableta).

(4) Se disolvieron hidroxipropilmetilcelulosa (TC-5R, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (1548 g) y copovidona (310.5 g) y se dispersó en agua purificada (16150 g) para producir la dispersión I. Se dispersaron óxido de titanio (207 g) y óxido férrico amarillo (4.14 g) en agua purificada (1822 g) para producir la dispersión II. La dispersión II se agregó a la dispersión I, y la mezcla se agitó para producir una solución de recubrimiento. Utilizando una máquina de recubrimiento (High Coater HCF-100N, Freund Corporation), la solución de recubrimiento se roció sobre el núcleo de tableta obtenida en (3) hasta que el peso del núcleo de tableta se incrementó en 5 mg por tableta para producir una tableta recubierta con película que tiene la siguiente composición.

Composición de la preparación (135 mg)

Compuesto A	8.0 mg
Lactosa	97.6 mg
Almidón de maíz	19.4 mg
Hidroxipropilcelulosa	4.0 mg
Estearato de magnesio	1.0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	3.74 mg
Copovidona	0.75 mg
Óxido de titanio	0.5 mg
Óxido férrico amarillo	1.01 mg
Total	135 mg

Ejemplo 8

(1) Se disolvió D-manitol (PEARLITOL 50C, Roquette) (510 g) en agua purificada (2890 g) para producir una solución de recubrimiento. El compuesto A (17.05 g), D-manitol (3114 g), celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101, Asahi Kasei Corporation) (127.5 g), y almidón parcialmente pregelatinizado (PCS, Asahi Kasei Corporation) (510 g) se mezclaron de manera uniforme en un granulador secador de lecho de fluidos (FD-5S, POWREX CORPORATION), granulado mientras se rocía la solución de recubrimiento (3400 g), y secado para producir un polvo granulado. Una parte del polvo granulado obtenido se cribó utilizando una criba redonda (tamaño de malla 1.0 mm Φ) para producir el polvo cribado A.

(2) Se realizó el mismo paso que en (1) para producir

un polvo cribado B.

(3) Al polvo cribado obtenido A (3146.5 g) y el polvo cribado B (3146.5 g) se agregó crospovidona (Kollidon CL-F, BASF) (375.0 g), aspartame (750 g), vainilla (7.5 g) y estearil fumarato de sodio (75 g), y la mezcla se mezcló en una mezcladora de vaso (TM-60S, SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) para producir un polvo mezclado.

(4) El polvo mezclado se utilizó para formar tabletas mediante una máquina para elaboración de tabletas giratoria (AQUARIUS 2L, Kikusui Seisakusho Ltd.) utilizando un troquel de 4 mm Φ (presión de formación de tabletas: 4 kN, de peso por tableta: 30 mg) para producir un núcleo de tableta con la siguiente composición.

Composición de la preparación (30 mg)

Compuesto A	0.1 mg
D-manitol (en gránulos)	18.32 mg
D-manitol (en capa de recubrimiento)	3.0 mg
Celulosa microcristalina	0.75 mg
Almidón parcialmente pregelatinizado	3.0 mg
Crospovidona	1.5 mg
Estearil fumarato de sodio	0.3 mg
Aspartame	3.0 mg
Vainilla	0.03 mg
Total	30 mg

Ejemplo 9

(1) Se disolvió D-manitol (PEARLITOL 50C, Roquette) (510 g) en agua purificada (2890 g) para producir una solución de recubrimiento. El compuesto A (68.20 g), D-manitol (3063 g), celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101, Asahi Kasei Corporation) (127.5 g), y almidón parcialmente pregelatinizado (PCS, Asahi Kasei Corporation) (510 g) se mezclaron de manera uniforme en un granulador secador de lecho de fluidos (FD-5S, POWREX CORPORATION), granulado mientras se rocía la solución de recubrimiento (3400 g), y secado para producir un polvo granulado. Una parte del polvo granulado obtenido se cribó utilizando una criba redonda (tamaño de malla 1.0 mm Φ) para producir el polvo cribado A.

(2) Se realizó el mismo paso que en (1) para producir un polvo cribado B.

(3) Al polvo cribado A obtenido (3146.5 g) y el polvo cribado B (3146.5 g) se agregó crospovidona (Kollidon CL-F, BASF) (375.0 g), aspartame (750 g), vainilla (7.5 g) y estearil fumarato de sodio (75 g), y la mezcla se mezcló en una mezcladora de vaso (TM-60S, SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) para producir un polvo mezclado.

(4) El polvo mezclado se utilizó para formar tabletas mediante una máquina para elaboración de tabletas giratoria (AQUARIUS 2L, Kikusui Seisakusho Ltd.) utilizando un troquel de 4 mm Φ (presión de formación de tabletas: 4 kN, de peso por tableta: 30 mg) para producir un núcleo de tableta

con la siguiente composición:

Composición de la preparación (30 mg)

Compuesto A	0.4 mg
D-manitol (en gránulos)	18.02 mg
D-manitol (en capa de recubrimiento)	3.0 mg
Celulosa microcristalina	0.75 mg
Almidón parcialmente pregelatinizado	3.0 mg
Crospovidona	1.5 mg
Estearil fumarato de sodio	0.3 mg
Aspartame	3.0 mg
Vainilla	0.03 mg
Total	30 mg

Ejemplo 10

(1) Se disolvió D-manitol (PEARLITOL 50C, Roquette) (510 g) en agua purificada (2890 g) para producir una solución de recubrimiento. El compuesto A (136.4 g), D-manitol (2995 g), celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101, Asahi Kasei Corporation) (127.5 g), y almidón parcialmente pregelatinizado (PCS, Asahi Kasei Corporation) (510 g) se mezclaron de manera uniforme en un granulador secador de lecho de fluidos (FD-5S, POWREX CORPORATION), granulado mientras se rocía la solución de recubrimiento (3400 g), y secado para producir un polvo granulado. Una

parte del polvo granulado obtenido se cribó utilizando una criba redonda (tamaño de malla 1.0 mm Φ) para producir el polvo cribado A.

(2) Se realizó el mismo paso que en (1) para producir un polvo cribado B.

(3) Al polvo cribado obtenido A (3146.5 g) y el polvo cribado B (3146.5 g) se agregó crospovidona (Kollidon CL-F, BASF) (375.0 g), aspartame (750 g), vainilla (7.5 g) y estearil fumarato de sodio (75 g), y la mezcla se mezcló en una mezcladora de vaso (TM-60S, SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) para producir un polvo mezclado.

(4) El polvo mezclado se utilizó para formar tabletas mediante una máquina para elaboración de tabletas giratoria (AQUARIUS 2L, Kikusui Seisakusho Ltd.) utilizando un troquel de 4 mm Φ (presión de formación de tabletas: 4 kN, de peso por tableta: 30 mg) para producir un núcleo de tableta con la siguiente composición.

Composición de la preparación (30 mg)

Compuesto A	0.8 mg
D-manitol (en gránulos)	17.62 mg
D-manitol (en capa de recubrimiento)	3.0 mg
Celulosa microcristalina	0.75 mg
Almidón parcialmente pregelatinizado	3.0 mg
Crospovidona	1.5 mg
Estearil fumarato de sodio	0.3 mg
Aspartame	3.0 mg
Vainilla	0.03 mg
Total	30 mg

Ejemplo Experimental 1

A la tableta obtenida en el Ejemplo 1, se le midió la dureza de tableta y el tiempo de desintegración. La dureza de tableta fue medida mediante un probador de dureza de tableta (TH-303MP, Toyama Sangyo CO., LTD.). (n=10). El tiempo de desintegración fue medido mediante un probador de desintegración (DT-101, Toyama Sangyo CO., LTD.). (n=6). Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Condiciones del probador de desintegración

Número de rotación: 50 rpm

Caída: 15 mm Φ , (10 g)

Tabla 1

Dureza	21 N
Dureza absoluta	2.73 N/mm ²
Desintegración	5.24 seg

Ejemplo Experimental 2

El polvo mezclado obtenido en el ejemplo 1 se midió para determinar su propiedad de disolución. El polvo mezclado (15 g) (que corresponde a 500 mg del compuesto A) se colocó en 2do fluido de Farmacopea Japonesa (500 ml) y la propiedad de disolución se evaluó mediante el método Paddle, número de rotación 25 rpm, temperatura de 37°C. Después de agregar la muestra, la evaluación fue muestreada con el tiempo (0.25 min, 0.5 min, 0.75 min, 1 min, 5 min, 15 min, 30 min), se filtró utilizando un filtro hidrófilo (0.45 μ m), disuelto mediante 10 dobleces de disolución con el extracto

(solución mezclada de agua/acetonitrilo (1:1)), y cuantificado mediante cromatografía de columna líquida de alto desempeño (HPLC) bajo las siguientes condiciones para calcular la solubilidad. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Condiciones de HPLC:

Detector: espectrómetro de absorción de rayo ultravioleta

Longitud de onda de medición: 240 nm

Columna: YMC-Pack ODS-AM AM-307, 5 µm, diámetro interior: 4.6 mm

Longitud: 75 mm

Temperatura de columna: 25°C

Fase móvil 0.01 mol/L de amortiguador de fosfato/acetonitrilo mezclado

solución (5:3)

Flujo: 1.2 ml/min

Tabla 2

Tiempo (min)	Concentración de compuesto A (mg/ml)
0	0
0.25	0.103
0.5	0.218
0.75	0.225
1	0.237
5	0.273
15	0.279
30	0.280

Ejemplo Experimental 3

Las inyecciones obtenidas en los ejemplos

comparativos 1, 3, de tabletas orales obtenidas en los ejemplos comparativos 2, 4 y las preparaciones para absorción de mucosa oral obtenidas en los ejemplos 2 a 5 fueron medidos por su cinética en sangre después de las administraciones por inyección intravenosa, oral, sublingual y bucal en *Macaca fascicularis* bajo condiciones de ayuno. La concentración de plasma antes de la administración y 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 60 min, 120 min, 240 min y 360 min después de la administración, se midieron, y el área bajo la curva de tiempo de concentración en plasma (AUC) se calcularon de acuerdo con la regla trapezoidal. Además, se determinó la biodisponibilidad (BA) calculando la proporción de AUC mediante administración oral, sublingual y/o bucal para AUC mediante inyección intravenosa. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

dosis (mg)	ruta de administración	preparación	T _{max} (min)	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng·min/ml)	BA (%)
0.25	inyección intravenosa	Ejemplo Comparativo 1	9.0±6.5	63.4±14.1	2933.8±578.5	–
	oral	Ejemplo Comparativo 2	132.0±130.1	0.4±0.1	54.4±22.6	1.9
	sublingual	Ejemplo 2	34.0±15.2	12.5±5.9	1218.0±655.8	41.5
	bucal	Ejemplo 6	36.0±18.0	22.7±12.3	1656.0±726.0	56.4
1	inyección intravenosa	Ejemplo Comparativo 3	3.2±1.6	509.7±248.9	16889.5±2057.2	–
	oral	Ejemplo Comparativo 4	8.0±13.0	0.8±1.2	21.3±35.8	0.1
	sublingual	Ejemplo 3	28.0±4.5	38.5±12.8	3062.4±1129.9	18.1
		Ejemplo 4	42.0±16.0	31.4±8.6	3206.9±809.9	19.0
		Ejemplo 5	48.0±16.0	46.6±13.8	4568.4±1286.3	27.0
	bucal	Ejemplo 7	36.0±12.0	87.1±21.2	5862.0±1038.0	34.7

Ejemplo Experimental 4

La preparación oral y la preparación para absorción por mucosa oral se midieron para determinar la cinética en sangre de la forma sin cambios y la actividad del metabolito M-II después de la administración oral o sublingual a un humano. La concentración de plasma antes de la administración y 5 min, 10 min, 15 min, 20 min, 30 min, 45 min, 60 min, 90 min, 120 min, 180 min, 240 min, 360 min, 480 min, 600 min, 720 min y 1440 min después de la administración, se midieron, y el área bajo la la curva de tiempo de concentración en plasma (AUC) se calcularon de acuerdo con la regla trapezoidal. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

Sustancia de medición	dosis (mg)	ruta de administración	preparación	T _{max} (min)	C _{max} (ng/ml)	AUC(0-tlqc) (ng·min/ml)	AUC(0-inf) (ng·min/ml)
Forma sin cambios	8	oral	Ejemplo Comparativo 8	45.0 (19.8-120.0)	4.76±5.19	364.8±383.0	334.2±347.6
	0.5	sublingual	Ejemplo 6	15.0 (9.0-30.0)	4.74±1.52	215.4±64.6	223.8±67.1
Metabolito activo	8	oral	Ejemplo Comparativo 8	60.0 (30.0-180.0)	68.1±23.2	12495.0 ±4998.0	12747.0 ±5098.8
M-II	0.5	sublingual	Ejemplo 6	45.0 (15.0-60.0)	4.18±1.26	596.4±280.3	730.8±285.0

Ejemplo 10

Se disolvió un polvo de metilcelulosa (0.5 g) en agua (99.5 g) bajo enfriamiento con hielo, y el compuesto A (100 mg) se agregaron a la solución obtenida (10 ml), se agitó y se dispersó de manera uniforme en el mismo. La suspensión obtenida se utilizó para rellenar un dispositivo de rocío (cantidad de rocío: 100 μ L/tiempo) para producir una preparación de rocío oral.

Ejemplo 11

Se disolvió hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CyD) (40 g) en agua (60 g) en agua, y el compuesto A (100 mg) se agregaron a la solución obtenida (10 ml), se agitó y se disolvió en el mismo. La solución obtenida se utilizó para rellenar un dispositivo de rocío (cantidad de rocío: 100 μ L/tiempo) para producir una preparación de rocío oral.

Ejemplo 12

El compuesto A (100 mg), polivinilpirrolidona (1 g) e hidroxipropilcelulosa (10 g) se agregaron a etanol (100 ml) y se disolvieron por agitación. La solución obtenida (1 ml) se dispersó en plano sobre una hoja de plástico y se secó para producir una preparación de película de disolución oralmente rápida.

Ejemplo 13

El compuesto A (100 mg), D-manitol (5 g) e hidroxipropilcelulosa (100 mg) se agregaron a una solución mezclada (100 ml) de agua y etanol (4:1) y se disolvieron por agitación. La solución obtenida (1 ml) se dispensó en un

orificio de un paquete blíster con resina de cloruro de vinilo como una película interior, se congeló a una temperatura de -30°C, y se secó mediante un secador de vacío para proporcionar una preparación seca por congelación de disolución oralmente rápida.

Aplicación Industrial

La presente invención puede proporcionar una preparación novedosa que muestra una biodisponibilidad mejorada de un medicamento y un método de producción del mismo y los similares.

Cuando el compuesto A es administrado nasalmente (a través de la mucosa nasal) a un sujeto humano, se espera que sea efectivo en la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad bipolar como administrada mucosamente oral como se describió anteriormente. El compuesto A puede ser administrado, por ejemplo, en la forma de la formulación que se describe en el documento WO 01/15735.

Cuando el compuesto A es administrado a un sujeto humano, éste también puede ser administrado en formas de dosificación adecuadas para la inhalación (por ejemplo, un nebulizador, etc.) con el objeto de evitar y/o tratar el padecimiento bipolar. Las formas de dosificación pueden ser producidas de acuerdo con un método de producción general en esta materia. La dosis del compuesto A puede decidirse haciendo referencia a, por ejemplo, las preparaciones (A) a (C) en la presente solicitud.

Esta solicitud se basa en las Solicitudes de patente

Nos. 2011-007371 y 2011-2273333, presentadas en Japón, los contenidos de las cuales están incorporadas por completo en la presente descripción.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación de desintegración rápida, que comprende gránulos que comprenden un medicamento recubierto con una capa de recubrimiento que contiene azúcar o alcohol de azúcar; y un agente de desintegración.

2. La preparación de desintegración rápida tal y como se describe en la reivindicación 1, caracterizada además porque los gránulos comprenden un medicamento que contiene adicionalmente un aglutinador.

3. La preparación de desintegración rápida tal y como se describe en la reivindicación 1, caracterizada además porque los gránulos comprenden un medicamento que contiene adicionalmente un agente de enmascaramiento.

4. La preparación de desintegración rápida tal y como se describe en la reivindicación 1, caracterizada además porque los gránulos comprenden un medicamento que contiene adicionalmente un agente de solubilización.

5. La preparación tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizada además porque es para absorción por mucosa oral.

6. La preparación tal y como se describe en la reivindicación 5, caracterizada además porque el

medicamento es (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida.

7. La preparación tal y como se describe en la reivindicación 5 o 6, caracterizada además porque es una tableta.

8. Un método para producir una preparación de desintegración rápida, que comprende un paso para producir gránulos que comprenden un medicamento,

un paso para formar una capa de recubrimiento que contiene azúcar o alcohol de azúcar sobre los gránulos obtenidos, y

un paso para mezclar los gránulos recubiertos con un agente de desintegración y el moldeo de la mezcla.

9. Una preparación para absorción por mucosa oral que comprende (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida en la forma de un medicamento; el cual muestra una proporción superior del medicamento en una forma sin cambios y un metabolito del medicamento después de transferirlo en sangre que aquella mediante la administración oral.

RESUMEN

La presente invención proporciona una preparación con propiedad de desintegración mejorada, una preparación que muestra biodisponibilidad mejorada de un medicamento, métodos de producción de la misma y los similares. Una preparación de desintegración rápida, que comprende gránulos que comprenden un medicamento recubierto con una capa de recubrimiento que contiene azúcar o alcohol de azúcar; y un agente de desintegración. Un método de producción de una preparación de desintegración rápida que incluye un paso para producir gránulos que comprenden un medicamento, un paso para formar una capa de recubrimiento que contiene azúcar o alcohol de azúcar sobre los gránulos obtenidos, y un paso para mezclar los gránulos recubiertos con un agente de desintegración y moldear la mezcla.

COLO-14656-0841-0134-3
JBN\JBN\ID-278912\WPC14656
No. M-2015-278912\JBN

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

14656

REPRESENTACION

REPRESENTATION

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, Japón

Por el presente otorgamos poder a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, TPA. 23.555, JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL, TPA. 40.119, OSCAR CORREA BARBOSA, TPA. 71.027, y EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY, TPA. 65.794, domiciliados en la Carrera 4ª No. 72-35, Bogotá, Colombia, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial e Intelectual, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

La representante también podrá, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

Hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23.555, JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL, tpa. 40.119, OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71.027, y EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY, tpa. 65.794, 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 representative for all Industrial and Intellectual Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

The representative may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.



La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 22nd of October, 2014

En/in Kanagawa, JAPAN

Por/by Yoichi OKUMURA

General Manager, Intellectual Property Department

Firma/Signature Yoichi Okumura



26

Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía. Deberá ser presentado ante Notario Público para que certifique que la persona que firma es quien dice ser. La firma del señor Notario deberá ser legalizada.*

Adicionalmente deberá anexarse copia legalizada* del documento que pruebe la existencia y representación legal de la sociedad.

*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario. Una sola legalización que incluya ambos documentos sería suficiente.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante. El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

Note:

FOR CORPORATIONS

The Representation document should be signed by the Legal Representative of the company. It should be produced before a Notary Public, who should certify that the person signing the same is in fact who he/she purports to be. The Notary's signature should then be legalized.*

In addition a legalized copy* of the document proving the existence and legal representation of the company should also be attached.

*Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise. A single legalization that would include both documents would be sufficient.

FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.



平成26年登録第 227 号
認 証

27

部印社水ある項日
産押同清ある日
財がてある履歴し、
的一しあの所在し、
知バとでもの付に
のエ長人た
社ウ部理し
会フ産代ら
式ト財の自
株ス的一、
業リ知洋き、
工クり村つ
品役よ奥に
薬締にる名
田取録い署
武表事ての
り代議し類
お社会有書
と会社を付
る式締限添
い株取権が
て業のる人た
れ工付す託し
さ品日名嘱述
明薬4署同陳
証田2に、旨
り武月類し、
よ、6書対い
に、た年付に
書ま0添人し
明、2て証認し
証り成し公承
職あ平表本を
役でた代はと
長しを泉こ証
本よって、
これを認証する。

平成26年 10 月 24 日、本公証人役場において

藤沢市鶴沼石上2丁目11番2号

横浜地方法務局所属

公 証 人

Notary

曾我大三郎
DAISABURO SOGA



証 明

上記署名は、横浜地方法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、
真実のものであることを証明する。

平成26年 10 月 24 日

横浜地方法務局長

中垣治夫



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : JAPAN

This public document

2. has been signed by DAISABURO SOGA

3. acting in the capacity of Notary of the Yokohama District
Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of DAISABURO SOGA , Notary

Certified

5. at Tokyo

6. OCT. 24, 2014

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. 14- No 303129

9. Seal/stamp :

10. Signature :



A. Ogawa

Ayako OGAWA

For the Minister for Foreign Affairs



Registered No. 2 2 7

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Izumi Shimizu, an agent of Yoichi OKUMURA who is the General Manager of Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited as evidenced by the certificate of position and whom Christophe Weber, President of said Takeda Pharmaceutical Company Limited, certifies in the minutes from a Board of Directors Meeting sealed on June 24, 2008 to have legal capacity as General Manager of Intellectual Property Department to execute the attached document on behalf of said Takeda Pharmaceutical Company Limited, has stated in my very presence that said Yoichi OKUMURA acknowledged himself to have signed the attached document.

In addition to the above, I hereby certify that said Takeda Pharmaceutical Company Limited is a company duly organized and legally existing under the laws of Japan as evidenced by a certified copy of the Commercial Register issued on August 21, 2014 and that the main office of this company is located on 1-1, Dosho-machi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan.

Dated this 24th day of October, 2014.

Daisaburo Soga

Daisaburo Soga

Notary

attached to Yokohama District Legal

Affairs Bureau

2-11-2 Kugenumaishigami, Fujisawa-shi

Kanagawa-ken Japan



Traducción Oficial No. 2014/975 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita, traductora oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio de Justicia y del Derecho por Resolución No. 323 de 1980

(Se traduce del idioma Inglés la Certificación Notarial y la Apostilla anexas a un poder escrito a doble columna en Inglés y Español, otorgado por Takeda Pharmaceutical Company, Limited firmado el 22 de Octubre de 2014 en Kanagawa, Japón por Yoichi Okumura, Gerente general, Departamento de Propiedad Intelectual)

Registrado No. 227

CERTIFICADO NOTARIAL

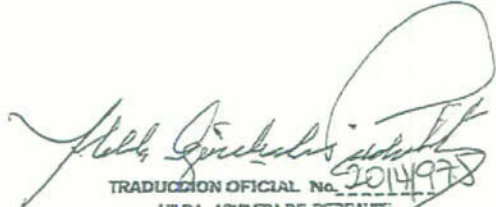
El presente certifica que Izumi Shimizu, un agente de Yoichi OKUMURA quien es el Gerente General del Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited como se evidencia en el certificado del cargo y de quien Christopher Weber, Presidente de la mencionada Takeda Pharmaceutical Company Limited, certifica en el acta de la reunión de la Junta Directiva sellada el 24 de Junio de 2008 que tiene capacidad legal como Gerente General del Departamento de Propiedad Intelectual para suscribir el documento anexo a nombre de la mencionada Takeda Pharmaceutical Company Limited, ha declarado en mi presencia que el mencionado Yoichi OKUMURA reconoció haber firmado el documento adjunto.

Adicional a lo anterior, yo por el presente certifico que la mencionada Takeda Pharmaceutical Company Limited es una compañía debidamente organizada y legalmente existente bajo las leyes de Japón como se prueba por una copia certificada del Registro Comercial expedida el 21 de Agosto de 2014 y que la oficina principal de esta compañía se encuentra ubicada en 1-1, Dosho-machi, 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón.

Fechado este día 24 de Octubre de 2014.

(Firmado)

Daisaburo Soga, Notario, Adjunto al Distrito Legal de Yokohama, Oficina de Asuntos
2-11-2 Kugenumal, Fujisawa-shi
Kangawa-ken Japón
(Sello)


TRADUCCION OFICIAL No. 2014/975
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

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

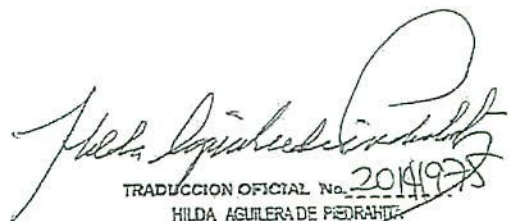
1. País: JAPÓN
2. Este documento público
3. ha sido firmado por DAISABURO SOGA
4. Actuando en calidad de Notario de la oficina de Asuntos Legales del Distrito de Yokohama
5. Lleva el sello/estampilla de DAISABURO SOGA - Notario

CERTIFICADO

5. En Tokio
6. El 24 de Octubre de 2014.
7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. 14- No. 303129
9. Sello/Estampilla : Sello
10. Firma (Firmado)
Ayako OGAWA
Por el Ministerio de Relaciones Exteriores

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Bogotá, D.C. Noviembre 5 de 2014.


TRADUCCION OFICIAL No. 20141978
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA



80

REPÚBLICA DE COLOMBIA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

LEGALIZACION

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

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

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

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

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

Certificado
(Certified - Attesté)

En: BOGOTA - EN LÍNEA
(At: - À:)

El: 11/6/2014 13:20:58 p.m.
(On: - Le:)

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

No: L20LG13205862
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: TRADUCCION CERTIFICACION NOTARIAL
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: 1
(Number of pages: - Nombre de pages:)

070041003529880

2014 975 Expedido (mm/dd/aaaa): 10/24/2014

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

El Ministerio de Relaciones Exteriores, no asume la responsabilidad por el contenido del documento legalizado.

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

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

01



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0031409

Bogotá D.C., Marzo 17 de 2015 - 17:31:40

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	25508	03/03/2015		109.000.00
RECIBO DE CA	999999999	25522	03/03/2015		530.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1603 INVOCAR LA NOTORIEDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION	478.000.00	478.000.00
			\$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-062702- -00000-0000

Fecha: 2015-03-18 16:36:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 81

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-195977- -00008-0000

Fecha: 2015-03-18 16:36:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 81

COLO-14656-841-134-2

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

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

, Marzo 17 de 2015 - 17:31:44