



DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

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, JAPON

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Indicación

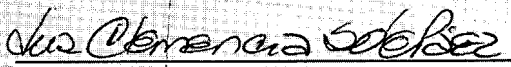
No. 13-195977- -00000-0000

Fecha: 2013-08-16 16:16:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 99

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/JP2012/051279	Fecha 2012/01/16
Publicación Internacional No.		WO 2012/099260 A1	Fecha 2012/07/26
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
TABLETA DISPERSABLE EN FORMA ORAL			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 009/000, A61K 009/014, A61K 009/016, A61K 009/020, A61K 031/343, A61P 025/018			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045, Japón	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Osaka	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Japón	Japón
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. TANOUE		Yutaka	Japonés
2. MATSUURA		Tetsuya	Japonés
3. YAMAGATA		Yutaka	Japonés
4. NAGAHARA		Naoki	Japonés
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Japón		Osaka	c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5320024, Japón
2. Japón		Osaka	c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5320024, Japón
3. Japón		Osaka	c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5320024, Japón
4. Japón		Osaka	c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5320024, Japón

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35	No. TELÉFONO	3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA	CORREO ELECTRÓNICO	cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA (AAAA/MM/DD)
JAPON		JP	2011-007371 2011/01/17
JAPON		JP	2011-227333 2011/10/14
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 13-0080509 No. 13-0081554	Fecha: 2013/08/13 Fecha: 2013/08/15

16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>	
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma  TP 23555-055
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional 23.555



SCT\SDC\ID-AF249267\WPC14656

A

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>71</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>33</u> 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 23 reivindicaciones adicionales a 10 por \$690.000.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



WIPO | PCT



(10) International Publication Number

WO 2012/099260 A1

(43) International Publication Date
26 July 2012 (26.07.2012)

(51) International Patent Classification:

A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) A61K 31/343 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/JP2012/051279

(22) International Filing Date:

16 January 2012 (16.01.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

2011-007371 17 January 2011 (17.01.2011) JP
2011-227333 14 October 2011 (14.10.2011) JP

(71) Applicant (for all designated States except US): TAKE-
DA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
[JP/JP]; 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka, 5410045 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): TANOUE, Yutaka
[JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY
LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku,
Osaka-shi, Osaka, 5320024 (JP). MATSUURA, Tetsuya
[JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY
LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku,
Osaka-shi, Osaka, 5320024 (JP). YAMAGATA, Yutaka
[JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY
LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku,
Osaka-shi, Osaka, 5320024 (JP). NAGAHARA, Naoki
[JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY

LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku,
Osaka-shi, Osaka, 5320024 (JP).

(74) Agent: TAKASHIMA, Hajime; Meiji Yasuda Seimei
Osaka Midosuji Bldg., 1-1, Fushimimachi 4-chome, Chuo-
ku, Osaka-shi, Osaka, 5410044 (JP).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments (Rule 48.2(h))



WO 2012/099260 A1

(54) Title: ORALLY DISPERSIBLE TABLET

(57) Abstract: The present invention provides a preparation with improved disintegration property, a preparation showing improved bioavailability of a medicament, production methods thereof and the like. A rapidly disintegrating preparation comprising granules comprising a medicament coated with a coating layer containing sugar or sugar alcohol; and a disintegrant. A production method of a rapidly disintegrating preparation including a step of producing granules comprising a medicament, a step of forming a coating layer containing sugar or sugar alcohol on the obtained granules and a step of mixing the coated granules with a disintegrant and molding the mixture.

TABLETA DISPERSABLE EN FORMA ORAL

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a una preparación con
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
5 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

10 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

15 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.
20 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.

25

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
5 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
10 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.

15 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]
20 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
25 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
5 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

10 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
15 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
20 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.

25 [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
5 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
10 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/mm^2 .

[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-
20 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
25 cual muestra no menos que aproximadamente 10 dobleces de

biodisponibilidad mejorada de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-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.

5 [14] Un preparación para la absorción por mucosa oral que comprende (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-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-tetrahydro-2H-
10 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
15 que comprende (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-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-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-
20 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-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]
25 furan-8-il)etil]propionamida, azúcar o alcohol de azúcar y un

agente de desintegración; el cual muestra no menos que aproximadamente 10 dobles 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
5 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-
10 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
15 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.

20 [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
25 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-tetrahydro-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
5 anteriormente.

[35] El fármaco de los pasos [24] a [28] mencionados anteriormente, en donde la (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-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
10 anteriormente.

[36] La (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-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
15 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
20 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
25 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.

5 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
10 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
15 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
20 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
25 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.

5 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,
10 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
15 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
20 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
25 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.

5 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.

10 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
15 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
20 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, D-manitol y celulosa microcristalina son los preferidos.

25 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
5 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
10 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,
15 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
20 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.

25 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.

10 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
15 solventes acuosos (polietilenglicol, propilenglicol, glicerol, etc.), varios agentes de clatración (α -ciclodextrina, β -ciclodextrina etc.), varios tensoactivos (lauril sulfato de sodio, polisorbato 80, polioxietileno(160)polioxipropileno(30)glicerol, etc.) y los similares. Dos o más de los mismos pueden utilizarse
20 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.

25 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
5 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
10 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),
15 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
20 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,
25 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, gliciriza 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, 5 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 10 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 15 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 20 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 25 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.

5 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
10 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
15 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
20 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
25 "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).

5 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.

10 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

15 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 dosis baja y una preparación compacta con base en la biodisponibilidad de

20 medicamento mejorada.

25

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
5 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 dobles de
10 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.

15 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,
20 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/mm^2 .

25 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
5 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
10 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
15 "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
20 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
25 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
5 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
10 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
15 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
20 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,
25 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 moltura 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
5 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.

10 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
15 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
20 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/mm^2 .

Las preparaciones mencionadas anteriormente [5] a [7]
25 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
5 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
10 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
15 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]
20 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.

25 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
5 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
10 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
15 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
20 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.

25 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
5 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,
10 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.

15 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
20 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
25 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
5 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.

10 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
15 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
20 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
25 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.

5 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
10 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.

 dureza absoluta (N/mm^2) = dureza (N) / (espesor (mm) X
15 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
20 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
25 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, 5 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).

10 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.

15 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.

20 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.

25 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
5 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
10 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
15 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
20 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.

25 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:

5 (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
10 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
15 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,

20 (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
25 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.

10 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, 15 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 20 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 25 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 mmΦ (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
10	D-manitol (en capa de recubrimiento)	3.0 mg
	Celulosa microcristalina	0.75 mg
	Almidón parcialmente pregelatinizado	3.0 mg
15	Crospovidona	1.5 mg
	Estearil fumarato de sodio	0.3 mg
	Total	30 mg

Ejemplo Comparativo 1

20 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 μm). La
25 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
5	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
20	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
25	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),
5 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
10 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
15 (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
20 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	3.0 mg
5	recubrimiento)	
	Celulosa microcristalina	0.75 mg
	Almidón parcialmente	3.0 mg
	pregelatinizado	
	Crospovidona	1.5 mg
10	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 µm). La solución del compuesto A obtenida se dividió en porciones pequeñas (1 ml cada una).

20	Composición de la preparación (1 ml)	
	Compuesto A	1.0 mg
	PEG 400	352.9 mg
	Agua purificada	647.1 mg
	Total	1001 mg

25

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),
5 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
10 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.

15 (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
20 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,
25 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.

Composición de la preparación (135 mg)

	Compuesto A	1.0 mg
	Lactosa	104.6 mg
15	Almidón de maíz	19.4 mg
	Hidroxipropilcelulosa	4.0 mg
	Estearato de magnesio	1.0 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa	3.74 mg
	Crospovidona	0.75 mg
20	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 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 mm Φ para producir un núcleo de tableta con la siguiente composición.

20

25

SS

Composición de la preparación (30 mg)

	Compuesto A	1.0 mg
	D-manitol (en gránulos)	20.45 mg
5	D-manitol (en capa de recubrimiento)	3.0 mg
	Celulosa microcristalina	0.75 mg
	Almidón parcialmente pregelatinizado	3.0 mg
	Crospovidona	1.5 mg
10	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
5	Total	120 mg

Ejemplo 5

Hidroxipropil- β -ciclodextrina (en lo sucesivo denominado en algunas ocasiones como HP- β -CyD) (KLEPTOSE HPB, 10 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 15 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 20 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
5	Celulosa microcristalina	3.0 mg
	Total	114 mg

Ejemplo 6

(1) Se disolvió D-manitol (PEARLITOL 50C, Roquette)
10 (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
15 (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,
20 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-
25 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
10	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
15	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
5 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
10 (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
15 (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.

20

25

Composición de la preparación (30 mg)

	Compuesto A	1.0 mg
	D-manitol (en gránulos)	20.45 mg
5	D-manitol (en capa de recubrimiento)	3.0 mg
	Celulosa microcristalina	0.75 mg
	Almidón parcialmente pregelatinizado	3.0 mg
	Crospovidona	1.5 mg
10	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 mmΦ 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
5 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
10 de 7 mmΦ (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
15 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
20 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
5	Hidroxipropilcelulosa	4.0 mg
	Estearato de magnesio	1.0 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa	3.74 mg
	Copovidona	0.75 mg
	Óxido de titanio	0.5 mg
10	Óxido férrico amarillo	1.01 mg
	Total	135 mg

Ejemplo 8

(1) Se disolvió D-manitol (PEARLITOL 50C, Roquette)
15 (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
20 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 mmΦ)
25 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.

15

20

25

Composición de la preparación (30 mg)

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

15 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

20

25

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.

5 (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
15 tableta: 30 mg) para producir un núcleo de tableta con la siguiente composición.

20

25

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
5	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
10	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 mmΦ) 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 mmΦ, (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 µm), disuelto mediante 10
dobletes 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
5 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

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

Longitud: 75 mm

Temperatura de columna: 25°C

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

solución (5:3)

Flujo: 1.2 ml/min

Tabla 2

20	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
25	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.

20

25

25

20

15

10

5

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

8

17

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 curva de tiempo de concentración en plasma (AUC) se calcularon de acuerdo con la regla trapezoidal. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

15

20

25

[Tabla 4]

Sustancia de medición	dosis (mg)	ruta de administración	preparación	T _{max} (min)	C _{max} (ng/ml)	AUC(0-t _{1qc}) (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 M-II	8	oral	Ejemplo Comparativo 8	60.0 (30.0-180.0)	68.1±23.2	12495.0 ±4998.0	12747.0 ±5098.8
	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
5 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
10 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
15 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.

20 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
25 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.
5 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
5 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
10 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
15 sin cambios y un 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
20 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.

25 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
5 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. Una preparación para la absorción por mucosa oral que comprende (S)N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]
10 furan-8-il)etil]propionamida y un agente de enmascaramiento; el cual muestra no menos que aproximadamente 10 dobles 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.

15 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 dobles de biodisponibilidad mejorada de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-
20 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-b] furan-
25 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-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida, en comparación con aquel de la administración oral, un tiempo de desintegración de
5 no más de 30 segundos, una dureza absoluta de no menos de 1.0 N/mm².

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

16. Una preparación para la absorción por mucosa oral que comprende (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida, azúcar o alcohol de azúcar y un
20 agente de desintegración; el cual muestra no menos que aproximadamente 10 dobleces de biodisponibilidad mejorada de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-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.

25 17. La preparación tal y como se describe en cualquiera

de las reivindicaciones 9 a 16 caracterizada además porque es una tableta.

18. La preparación tal y como se describe en la reivindicación 9 o 12, caracterizada además porque 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 tal y como se describe en la reivindicación 19, caracterizado además porque la administración por mucosa oral es la administración sublingual o la administración bucal.

21. El método tal y como se describe en la reivindicación 19, caracterizado además porque (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[4-b]furan-8-il)etil]propionamida en una dosis de 0.05 hasta 1.0 mg por día.

22. El método tal y como se describe en la reivindicación 19, caracterizado además porque el padecimiento bipolar es un padecimiento bipolar I.

23. El método tal y como se describe en la reivindicación 19, caracterizado además porque 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-(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 tal y como se describe en la reivindicación 24, caracterizado además porque la administración por mucosa oral es la administración sublingual o la administración bucal.

26. El fármaco tal y como se describe en la reivindicación 24, caracterizado además porque 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 tal y como se describe en la reivindicación 24, caracterizado además porque el padecimiento bipolar es un padecimiento bipolar I.

28. El fármaco tal y como se describe en la reivindicación 24, caracterizado además porque 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. La (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida tal y como se describe en la reivindicación 29, caracterizada además porque la administración en mucosa oral es la administración sublingual o la administración bucal.

31. La (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida tal y como se describe en la reivindicación 29, caracterizada además porque 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 tal y como se describe en la reivindicación 29, 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 tal y como se describe en la reivindicación 29, caracterizada además porque 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.

RESUMEN

La presente invención proporciona una preparación con propiedad de desintegración mejorada, una preparación que muestra biodisponibilidad mejorada de un medicamento, 5 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 10 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 15 desintegración y moldear la mezcla.

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

fe

C

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

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITEDdomiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan14656
08085

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

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

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

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

86

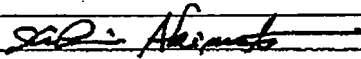
promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
agentes oficiales.

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

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

en/in Osaka, Japan

por/by



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



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by Kiyoomi FUJITA

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

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

Certified

5. at Osaka

6. DEC. 17. 2004

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 04149

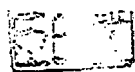
9. Seal/stamp:



10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs



大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成16年 第 334 号

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

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 16 年 12 月 14 日

大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人殖産ビル内）

公証人 藤田清臣 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

藤田清臣





REGISTER NUMBER 334 / 2004

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

Dated this 14th day of December, 2004

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

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



総第 3603 号



証 明

大阪法務局所属公証人

藤田清臣

平成 16 年 12 月 14 日付

平成 16 年 登簿 第 334 号

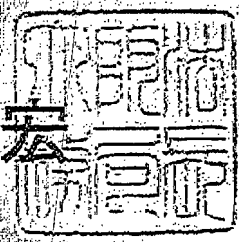
この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 16 年 12 月 17 日

平成 年 月 日

大阪法務局長

梅津和宏



CERTIFICATE

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

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

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

FAX: (06) 6944-6248 TEL: (06) 6944-6472-6473

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

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

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

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

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

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

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry



YK

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory

A W0000140



THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY
1-1-1, NISHIMURA-CHO, NAKA-KU, OSAKA 540-0292, JAPAN
TEL: 06-6221-1111 FAX: 06-6221-1112

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japon, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia

CERTIFICA:

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

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

Firma del Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US\$23.00

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

92

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.
Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.
Director Ejecutivo
Miembro de la Junta, Gerente General,
Departamento de Propiedad Intelectual
Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO 334 / 2004

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

43
Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

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

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

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

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA

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

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

Certificado

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

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

9. Sello/estampilla

10. Firma:



Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

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

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA

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

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

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

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

Número de Membresía: KT-01-00080

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1805 FEB -8 12 2:39

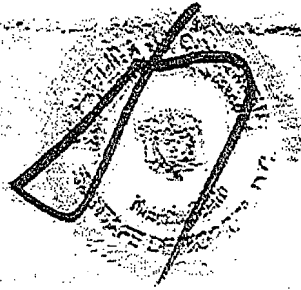
UCS
DIRECCIÓN DE LEGALIZACIONES
PROYECTO D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

3133911

Diego Vazquez
CADA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE SE EMITE
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEATO DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE
BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DEL:
Diego Vazquez
200907
CORRESPONDE A LA FIRMA REGISTRADA POR
EL SELLO EN ESTA NOTARÍA
SANTAFÉ DE BOGOTÁ - 06 FEB 2005



95

La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

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

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

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

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

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

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.

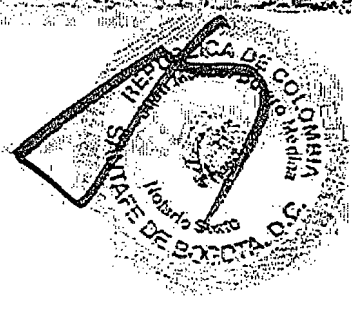
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SIENTO DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE
 BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LAS FIRMAS
[Firmas]
 CONCORDAN CON LA FIRMA REGISTRADA POR
 EL CIRCULO EN ESTA NOTARIA
 SANTAFÉ DE BOGOTÁ, 08 FEB 2005

NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB - 8 P 2:40

MAC
 JEF DE LEGALIZACIONES
 BOGOTÁ D.C.



MINISTERIO DE
 RELACIONES EXTERIORES

313395

Diego Lopez
 ESTE FIRMA APARECE EN EL
 DOCUMENTO DESEMPENA
 LAS FUNCIONES INDICADAS

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

TELÉFONO: (57) (1) 347-3611
TELÉFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

Poder conferido el : 14/12/2004

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

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **05 NOV 2009**
 Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Compareció(eron) Cynthia Femenia
Alfonso López
Enrique de la Cruz
 Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
432019 432019
6545654 6545654
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Cynthia Femenia
Luz Clemencia López



97

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0080509
		Bogotá D.C., Agosto 13 de 2013 - 11:54:14

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS					NI 860.041.367
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062870282	209491752	13/08/2013	9.953.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				<u>\$500.000.00</u>

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-195977- -00000-0000

Fecha: 2013-08-16 16:16:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 99

0020: 14656-841-120-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 0081554	
				Bogotá D.C., Agosto 15 de 2013 - 10:21:35	
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS				NI 860.041.367	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	81553	15/08/2013		1.530.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNITARIO	Vr. CONCEPTO	
23 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	690.000.00	
				\$690.000.00	
=====					
SON: **SEISCIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-195977- -00000-0000 Fecha: 2013-08-16 16:16:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 99					
COLO: 14656-841-120-2					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Agosto 15 de 2013 - 10:21:35					

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 2011-007371 2011/01/17 JP 2011-227333 2011/10/14 JP		(51) Int Cl: A61K 009/000 (71) Solicitante(s) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (72) Inventor(es) YUTAKA TANOUE Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2013/08/17 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 2012/01/16 No. de solicitud PCT/JP2012/051279		(87) Publicación internacional Fecha: 2012/07/26 N° publicación: WO 2012/099260 A1	
(54) Título: TABLETA DISPERSABLE EN FORMA 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.

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-195977-00000-0000

Fecha: 2013-08-16 16:16:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 99

PI02-F03 (2009-11-18)