

EC

Organización y
Digitalización CSA Ltda

Q1

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-24629

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

COMPOSICION FARMACEUTICA

61. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMAPNY LIMITED

DOMICILIO

OSAKA, JAPON

74. APODERADO

EMILIO FERRERO
C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-024629- -00000-0000

Fecha: 2009-03-10 16:52:52 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 113

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

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

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED

Sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Japón.

Dirección: 1-1 Doshomachi 4-Chome,
Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka 541-0045,
Japón

Domicilio: Osaka,
Japón

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

438.019 T.P 31.929

4
INVENTOR (ES)
(72)

1. Yukihiro NOMURA
c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED,
17-85- Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka 5328686,
Japón

2. Muneo NONOMURA
c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED,
17-85- Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka 5328686,
Japón

5
PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2007/065666

Fecha: 9 de agosto de 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/018569 A1

Fecha: 14 de febrero de 2008

6
Título (54)

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

7
Clasificación Internacional (51) A61K 047/034

8
Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
JP

(32) Fecha
10 de agosto de 2006

(31) Número de Solicitud
2006-218145

9
Comprobante de pago No.: 09-16,802

Fecha: 2 de marzo de 2009

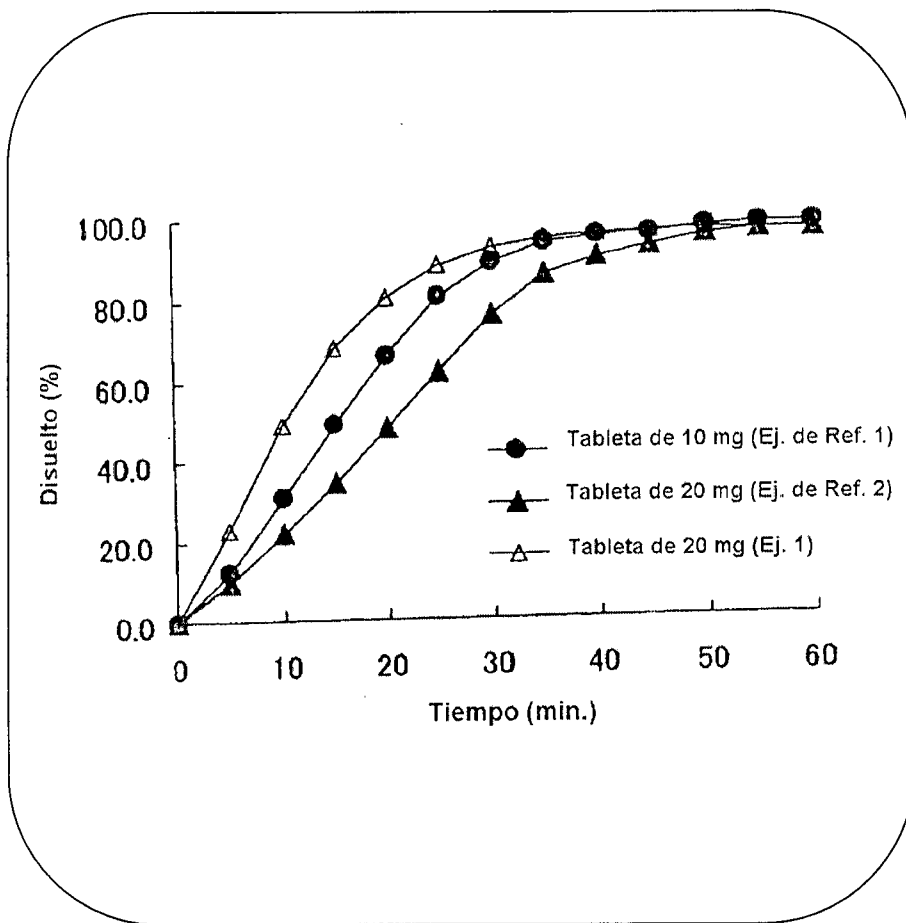
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

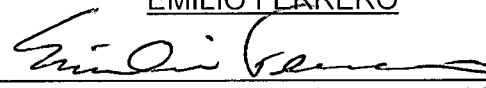
11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/018569 A1

Descripción:

Páginas 35 en el idioma original

Páginas 49 en español

Reivindicaciones: Número (s) 11

Figuras: Número (s) 2

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

CAVELIER

ABOGADOS

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

179

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

14656
08085

Por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por 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; their renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses for the use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection of the consumer, oppositions, observations, administrative or judicial nullity, precautionary measures, grant of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits instituted by me (us) or against me (us) in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

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

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

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

en/in Osaka, Japan

por/by

Firma

Hiroshi Akimoto Ph. D.

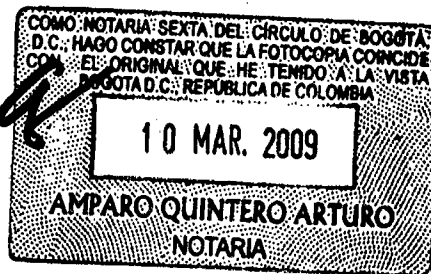
Signature

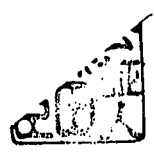
Executive Director

Member of the Board, General Manager,

Intellectual Property Dept.

Authorized Signing Officer





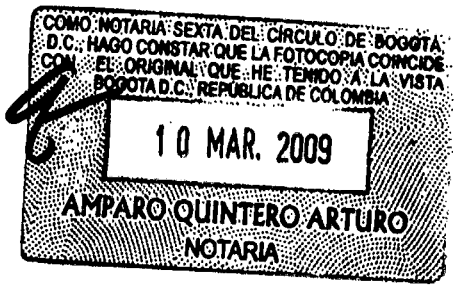
REGISTER NUMBER 334 / 2004

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

Dated this 14th day of December, 2004

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

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





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**

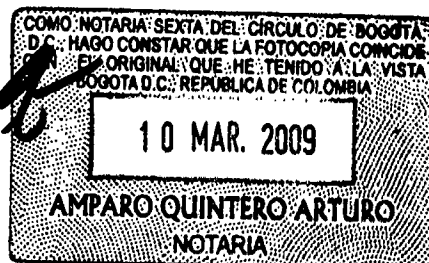
9. Seal/stamp:

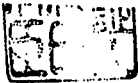


10. Signature:

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

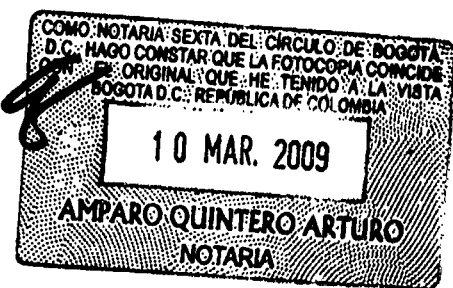
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人殖産ビル内）

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





THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.
FAX : (06) 6944-6248 TEL : (06) 6944-6411
URL : <http://www.osaka.cci.or.jp/>

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

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

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

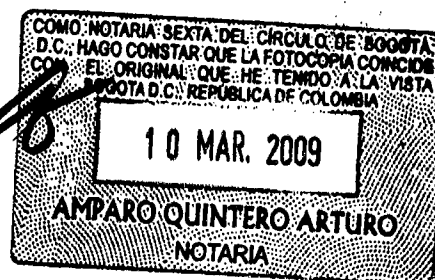
(The former company name in English was
Takeda Chemical Industries, Ltd.
until June 29, 2004.)

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

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory



A 2008149

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

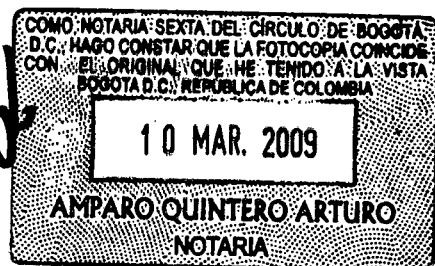
2005 FEB -14 A 2:33

JOS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

DE RELACIONES
EXTERIORES

085749

NOTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia

CERTIFICA:

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

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

Firma del Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US\$23.00

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario



総第 3603 号



証 明

大阪法務局所属公証人

藤田清臣

平成 16 年 12 月 14 日付

平成 16 年 登録 第 334 号

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

平成 16 年 12 月 17 日

平成 年 月 日

大阪法務局長

梅津和宏

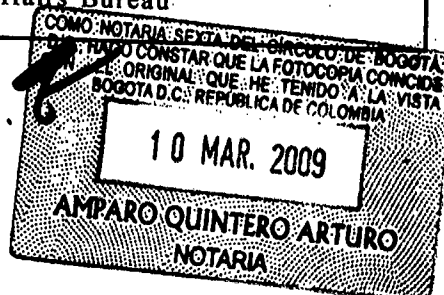


CERTIFICATE

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

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



11

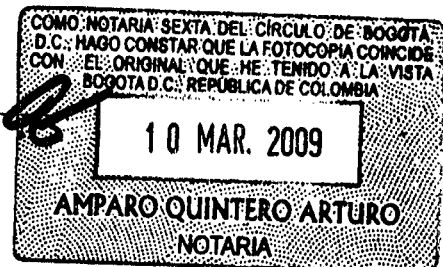
TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

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

Firma Ilegible

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

REGISTRO NÚMERO 334 / 2004



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

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

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

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

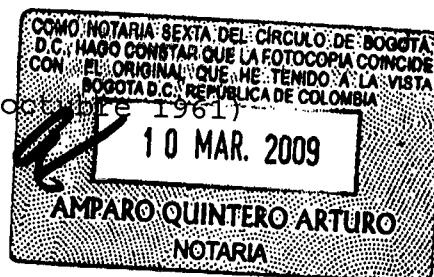
El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)



1. País: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA

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

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

La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

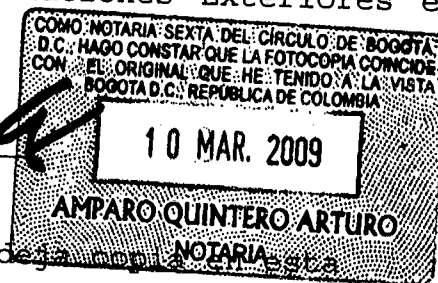
(Respaldo)

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

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

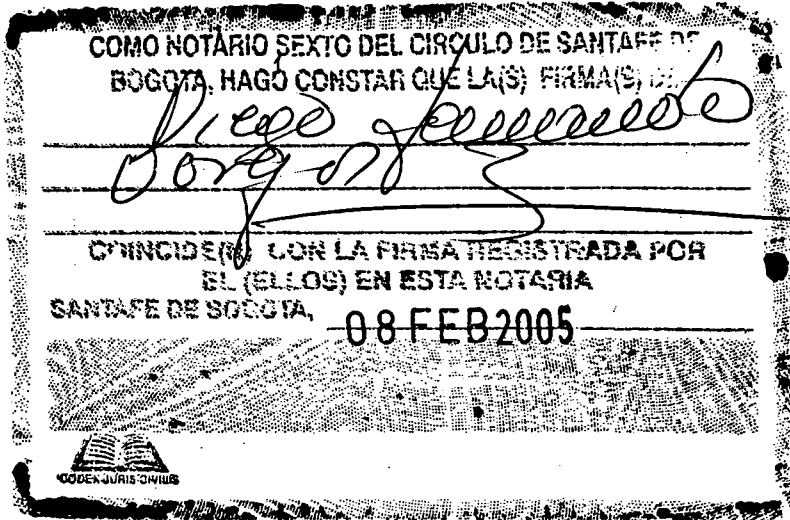
Legalización de la firma anterior con el No. 085749 expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.



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

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

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



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB - 8 P 2:40

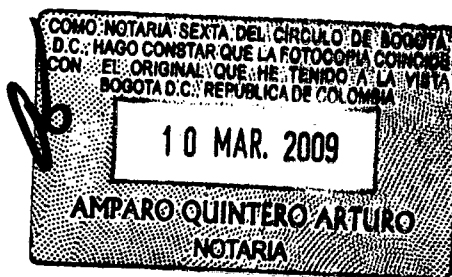
1003
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395

Diapo 1003
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



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 - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

9. Sello/estampilla

10. Firma:



Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

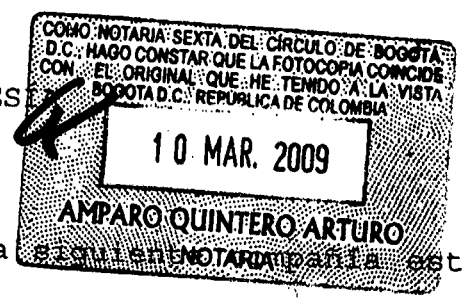
Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA
2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-5412 6411
URL: <http://www.osaka.cci.or.jp/>

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRES



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

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

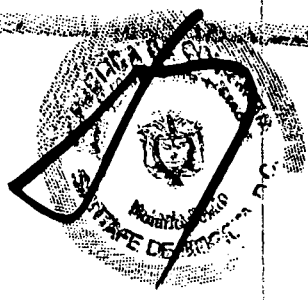
Diego Lezama

Diego Lezama

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA.

08 FEB 2005





NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:39

UCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

3133911

Diego Lezama
COTIZACION APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPENA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

10 MAR. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2008年2月14日 (14.02.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/018569 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 47/34 (2006.01) A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)

式会社内 Osaka (JP). 野々村 宗夫 (NONOMURA, Munee) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). /

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/065666 /

(22) 国際出願日: 2007年8月9日 (09.08.2007) /

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語 /

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願2006-218145 2006年8月10日 (10.08.2006) JP

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP). /

(72) 発明者; および

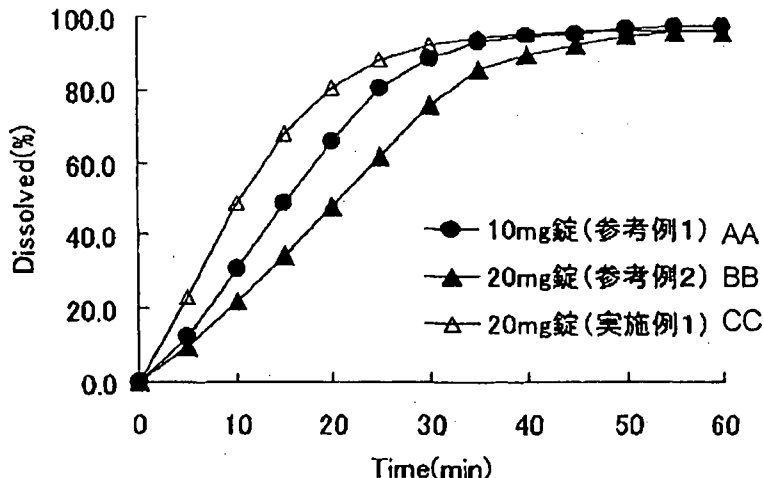
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 野村 幸弘 (NOMURA, Yukihiro) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,

[続乗有]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 医薬組成物 /



AA...10-mg TABLET (REFERENCE EXAMPLE 1)

BB...20-mg TABLET (REFERENCE EXAMPLE 2)

CC...20-mg TABLET (EXAMPLE 1)

に優れた固形医薬組成物の提供。薬効成分、低融点油脂状物質および低粘度結合剤を含有してなる固形医薬組成物。低粘度結合剤を用いることを特徴とする、薬効成分と低融点油脂状物質とを含有する固形医薬組成物からの薬効成分の溶出を改善する方法。

(57) Abstract: Disclosed is a solid pharmaceutical composition containing a low-melting-point oil/fat-like substance, which is improved in drug cluting property and has excellent stability and dissolution property. Specifically, disclosed is a solid pharmaceutical composition comprising a pharmacologically active ingredient, a low-melting-point oil/fat-like substance and a low-viscosity binder. Also disclosed is a method for improving the elution of a pharmacologically active ingredient from a solid pharmaceutical composition comprising the pharmacologically active ingredient and a low-melting-point oil/fat-like substance, characterized by using a low-viscosity binder.

(57) 要約: 低融点油脂状物質を配合した固形製剤の薬物溶出性が改善され、安定性と溶出性

WO 2008/018569 A1

SPECIFICATION

PHARMACEUTICAL COMPOSITION

Technical Field of the Invention

[0001]

5 The present invention relates to a solid pharmaceutical composition superior in stability and dissolution property, which comprises a low viscosity binder.

Background of the Invention

[0002]

10 It is needless to say that pharmaceutical products are required to have effectiveness and safety. To secure effectiveness and safety of a pharmaceutical product, not only the effectiveness and safety of the active ingredient but also the properties from the aspect of manufacturing pharmacy such
15 as stability of the active ingredient in the preparation, dissolution property of the drug from the preparation and the like are extremely important. For example, even if a preparation satisfies a certain level of quality immediately after production, if the active ingredient in the preparation
20 decomposes over time, the preparation is problematic in terms of effectiveness and safety as a pharmaceutical product. As to the dissolution property of the drug from the preparation, when dissolution of the drug from the preparation is too slow, the drug in blood may fail to reach an effective concentration
25 and an expected efficacy may not be achieved. Conversely, when dissolution of the drug from the preparation is too fast, the drug concentration in blood may rapidly increase and the risk of side effects may also increase.

[0003]

30 As a method for increasing the stability of the active ingredient in a preparation, addition of a fat and oil-like substance having a low melting point is known. For example, a compound represented by the formula (I) (e.g., benzimidazole-7-carboxylic acid derivative and the like) having a strong
35 angiotensin II receptor antagonistic action and useful as a

6
17

therapeutic drug for hypertension and the like is a crystalline compound stable to temperature, humidity, heat etc. when it is a single solid compound. However, distortion of crystal due to the pressure, friction, heat and the like applied in granulation or compression during the production process often occurs and decrease in the content with time is accelerated. Decomposition with time of a preparation is known to be suppressed by adding a fat and oil-like substance having a low melting point (patent reference 1:JP-A-5-194218).

10 【0004】

On the other hand, in the field of pharmaceutical products, plural preparations containing the same active ingredient at varying drug contents are often sold for the purpose of controlling the dose depending on the severity of the disease and the like. In order to exhibit the efficacy comparable to the content and secure safety in this case, the drug dissolution rate from the preparation needs to be constant irrespective of drug contents. However, it is known that the disintegratability of tablets decreases because tablet weight increases as the scale of tablet increases, and the dissolution property of the drug decreases. Since dissolution of drug from a solid dosage form is correlated with the disintegratability of the solid dosage form, as a method for improving the drug dissolution property from a solid dosage form, the kind and addition method of a disintegrant are generally changed.

Disclosure of the Invention

【0005】

When a fat and oil-like substance having a low melting point was added to improve the stability of the active ingredient in a solid dosage form, disintegratability of the solid dosage form was degraded, the dissolution property of the drug from the solid dosage form decreased markedly. Particularly, degradation of the drug dissolution property was remarkable as the content of the active ingredient in a solid

dosage form increased. While the present inventors studied various kinds and addition methods of a disintegrant, the dissolution rate could not be improved.

【0006】

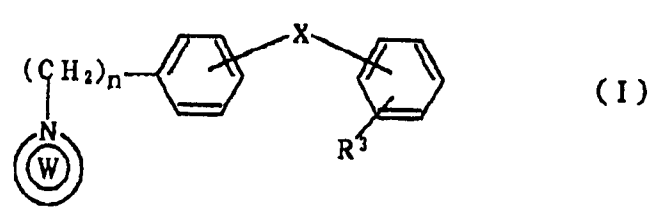
5 Therefore, the present inventors have conducted intensive studies in an attempt to improve the drug dissolution property of a solid dosage form containing a fat and oil-like substance having a low melting point and found that the drug dissolution property from the solid dosage form can be unexpectedly
10 improved by the addition of a low viscosity binder to a preparation, which resulted in the completion of the present invention.

【0007】

Accordingly, the present invention relates to

- 15 (1) a solid pharmaceutical composition comprising an active ingredient, a fat and oil-like substance having a low melting point and a low viscosity binder;
- (2) the composition of the aforementioned (1), wherein the active ingredient is a crystalline poorly-soluble compound;
- 20 (3) the composition of the aforementioned (2), wherein the crystalline poorly-soluble compound has a melting point of about 75°C - about 250°C, and water solubility of not more than about 1 g/L;
- (4) the composition of the aforementioned (2), wherein the
25 crystalline poorly-soluble compound is a compound represented by the formula (I):

【0008】



30 【0009】

wherein the ring W is an optionally substituted N-containing heterocyclic residue; R³ is a group capable of forming anion or

a group convertible thereto; X is a direct bond or a spacer having an atomic length of two or less between the phenylene group and the phenyl group; and n is an integer of 1 or 2, or a salt thereof (hereinafter sometimes to be abbreviated as
5 compound (I));

(5) the composition of the aforementioned (4), wherein the compound represented by the formula (I) or a salt thereof is 2-ethoxy-1-{[2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl}-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid
10 (hereinafter sometimes to be abbreviated as compound A);

(6) the composition of the aforementioned (1), wherein the fat and oil-like substance has a melting point of 20°C - 90°C;

(7) the composition of the aforementioned (1), wherein the low viscosity binder is a low viscosity cellulose derivative;

15 (8) the composition of the aforementioned (7), wherein the cellulose derivative is hydroxypropylcellulose;

(9) the composition of the aforementioned (1), wherein the low viscosity binder is hydroxypropylcellulose having a viscosity of about 1 - about 4 mPa·s;

20 (10) the composition of the aforementioned (1), which is a tablet;

(11) a method of improving dissolution of an active ingredient from a solid pharmaceutical composition comprising the active ingredient and a fat and oil-like substance having a low
25 melting point, which comprises using a low viscosity binder; and the like.

【0010】

Brief Description Of The Drawings

Fig. 1 is a graph showing the dissolution ratios of the
30 Example and Reference Examples.

Fig. 2 is a graph showing the dissolution ratios of the Example and Reference Examples.

【0011】

The active ingredient in the present invention may be any
35 compound as long as it is a compound whose stability in a

solid pharmaceutical composition improves by the addition of a fat and oil-like substance having a low melting point, more specifically, a compound whose physicochemical properties change over time in a solid pharmaceutical composition, 5 wherein the change is suppressed by the addition of a fat and oil-like substance having a low melting point. The properties of the active ingredient in the present invention may be any of solid and fat and oil, preferably solid. When the active ingredient in the present invention is a solid, it may be any 10 of crystal and amorphous, preferably crystal.

【0012】

Examples of the changes in the physicochemical properties of the active ingredient in a solid pharmaceutical composition include change in the crystallinity degree, change from a 15 certain crystal system to other crystal system, change from anhydride to hydrate, change from hydrate to anhydride, change in the number of hydrate, change from salt to free form, change from free form to salt, change of salt, changes in the chemical structure such as decomposition, oxidation, reduction, 20 polymerization, isomerization and the like, and the like.

【0013】

As the active ingredient in the present invention, a crystalline poorly-soluble compound is preferable, and a crystalline compound having a melting point of about 75 - 25 about 250°C, particularly about 100 - about 200°C, is preferable. The "poorly-soluble" means that the solubility in water at 20°C is specifically not more than about 1 g/L, and a crystalline compound whose solubility in water at 20°C is preferably not more than about 0.7 g/L, more preferably not 30 more than about 0.5 g/L, is used. While the lower limit of the solubility is not particularly limited, the solubility in water at 20°C is preferably not less than about 0.001 g/L.

【0014】

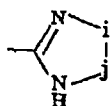
As a crystalline poorly-soluble compound to be used as 35 the active ingredient in the present invention, a compound

represented by the formula (I) can be used.

【0015】

Examples of a group capable of forming an anion (a group having a hydrogen atom capable of being protonated) and a group convertible thereto represented by R^3 in the formula (I) include an optionally substituted 5- to 7-membered (preferably 5- to 6-membered) monocyclic heterocyclic residue containing one or more of N, S and O, (for example, tetrazolyl, a group represented by the formula:

10 【0016】



【0017】

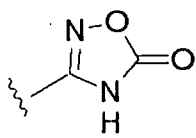
wherein i is -O- or -S-, j is $>C=O$, $>C=S$ or $>S(O)_m$ wherein m is 0, 1 or 2 (e.g., a 5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl group and the like) and the like), carboxyl, trifluoromethanesulfonylamino, phosphono, sulfo, cyano, lower (C_{1-4}) alkoxy-carbonyl and the like, and a group convertible to these in the body. Such groups are optionally protected with an optionally substituted lower alkyl group, an acyl group etc., and may include those capable of forming anions or convertible thereto chemically or under biological, i.e., physiological conditions (for example, in vivo reaction and the like, such as oxidation, reduction or hydrolysis catalyzed by in vivo enzymes and the like). Other examples of R^3 include those simultaneously having an amino group or a hydroxyl group as a proton donor and a carbonyl group, a thiocarbonyl group or a sulfinyl group as a proton acceptor (e.g., oxadiazolyl, thiadiazolyl and the like).

30 【0018】

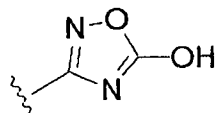
The 5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl group contains three tautomers (a', b' and c') represented by the formulas:

【0019】

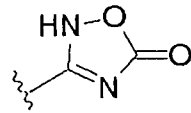
22



a'



b'



c'

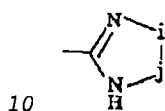
【0020】

and the 5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl group contains
5 all of the above-mentioned a', b' and c'.

【0021】

R³ is preferably a tetrazolyl group, a group represented
by the formula:

【0022】



【0023】

wherein each symbol is as defined above, (e.g., a 5-oxo-4,5-
dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl group and the like), a carboxyl
15 group and the like each optionally protected with an optionally
substituted lower (C₁₋₄) alkyl group (e.g. methyl,
triphenylmethyl, methoxymethyl, ethoxyethyl, p-methoxybenzyl, p-
nitrobenzyl, etc.) or an acyl group (e.g. a lower (C₂₋₅) alkanoyl,
benzoyl, etc.), particularly preferably a 5-oxo-4,5-dihydro-
20 1,2,4-oxadiazol-3-yl group.

【0024】

The substitution position of R³ may be any of the ortho,
meta and para positions, with preference given to the ortho
position.

25 【0025】

X shows that the adjacent phenylene group and phenyl
group are bonded to each other directly or via a spacer having
not more than 2 atomic chains (preferably a direct bond). As
the spacer, any can be used as long as it is a divalent chain
30 in which the number of atoms constituting the straight chain
is 1 or 2, and the spacer may have a side chain. Specifically,

~~22~~
23

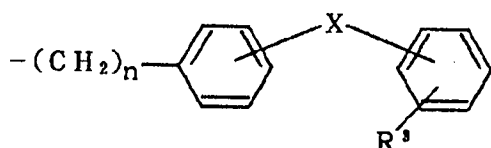
as the spacer, lower (C₁₋₂) alkylene, -CO-, -O-, -S-, -NH-, -CO-NH-, -O-CH₂-, -S-CH₂-, -CH=CH- and the like can be mentioned.

n is an integer of 1 or 2 (preferably 1).

【0026】

5 The group represented by the formula:

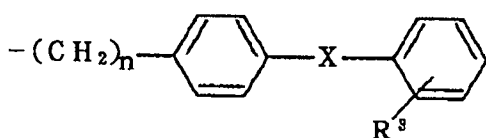
【0027】



【0028】

wherein each symbol is as defined above, is preferably a group
10 represented by the formula:

【0029】



【0030】

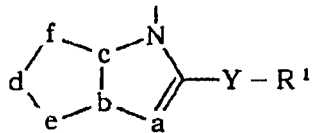
15 【0031】

Representative examples of the nitrogen-containing heterocyclic residue represented by the ring W include, but are not limited to, the residue represented by the below-mentioned formula (III) and formula (IV). Specific examples
20 are shown below. In the following formulas, R^1 is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon residue; and Y is a bond, -O-, -S(O)_m- (where m is 0, 1 or 2) or -N(R⁴)- (where R^4 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group). Particularly, R^1 is preferably a lower (C₁₋₅) alkyl
25 (preferably a lower (C₂₋₃) alkyl) optionally substituted by a hydroxyl group, an amino group, a halogen atom or a lower (C₁₋₄) alkoxy group; and Y is preferably a bond, -O-, -S- or -N(R⁴)- (wherein R^4 is a hydrogen atom or a lower (C₁₋₄) alkyl).

Examples of the residue represented by the formula (III):

30 【0032】

23
24

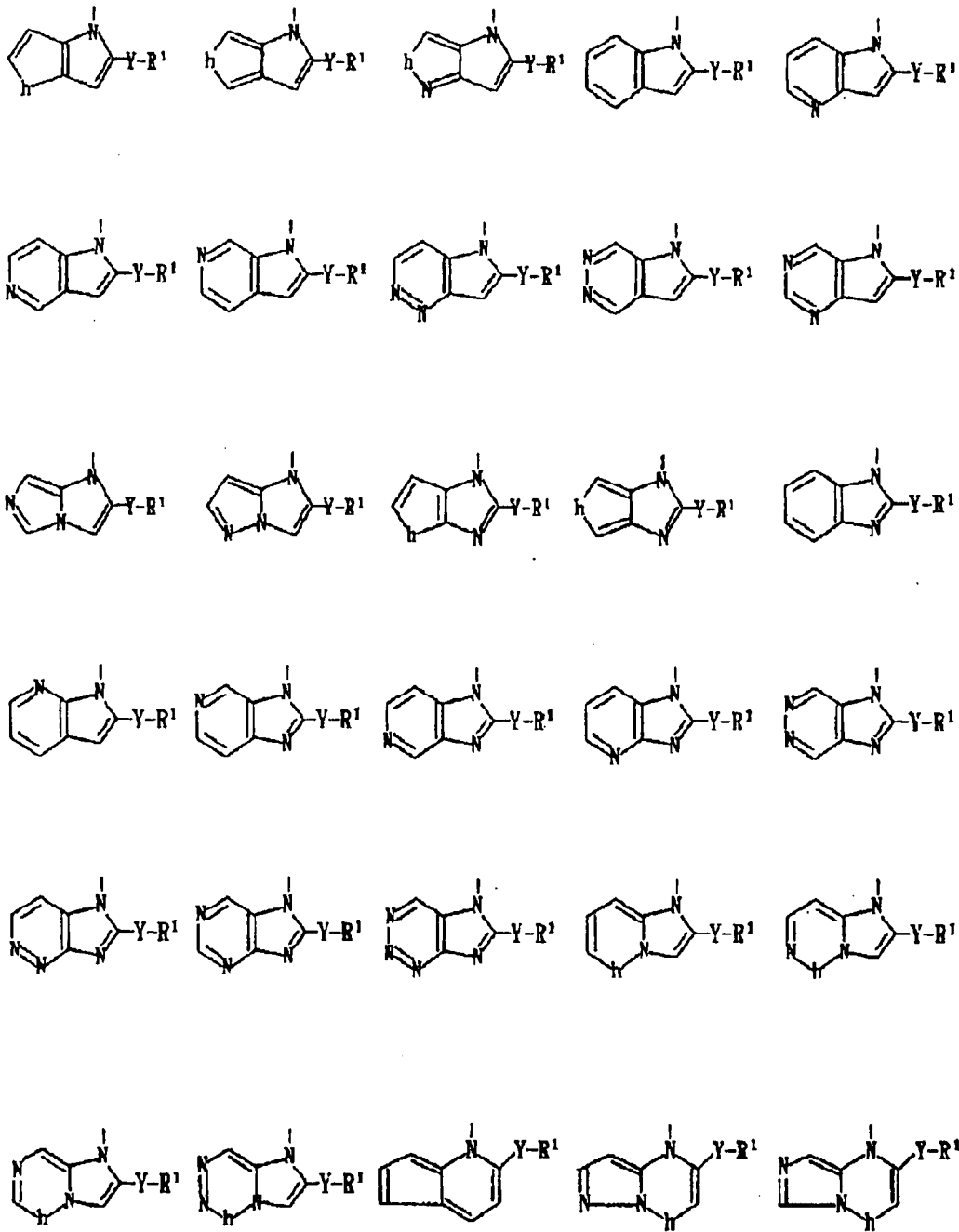


(III)

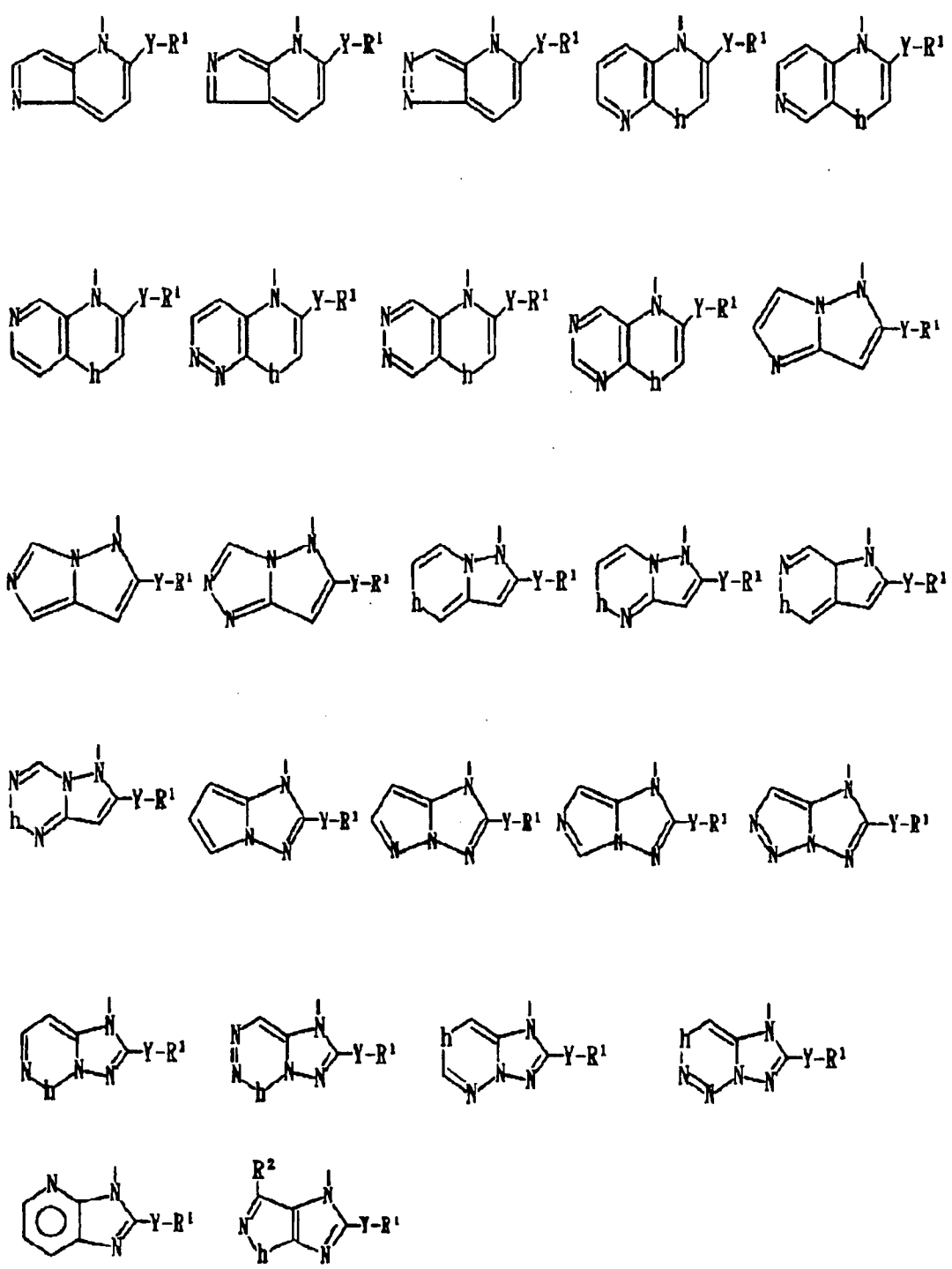
【0033】

wherein a and e constituting the heterocyclic residue are each
5 independently one or two carbon or hetero atoms each substituted
optionally; d and f constituting the heterocyclic residue are
each independently an optionally substituted carbon or hetero
atom; and b and c constituting the heterocyclic residue are each
independently an optionally substituted carbon or nitrogen atom,
10 include the formulas:

【0034】



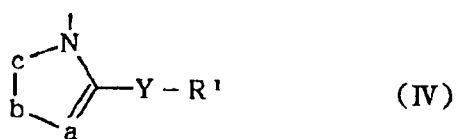
【0035】



【0036】

wherein h is $>\text{CH}_2$, $>=\text{O}$, $>=\text{S}$, $>\text{S}-(\text{O})_m$, $-\text{N}(\text{R}^4)-$ or $-\text{O}-$; m is 0, 1 or 2 and R^4 is a hydrogen atom or an optionally substituted lower alkyl group (preferably a hydrogen atom or lower (C_{1-4}) alkyl), and the like. Examples of the residue represented by the formula (IV):

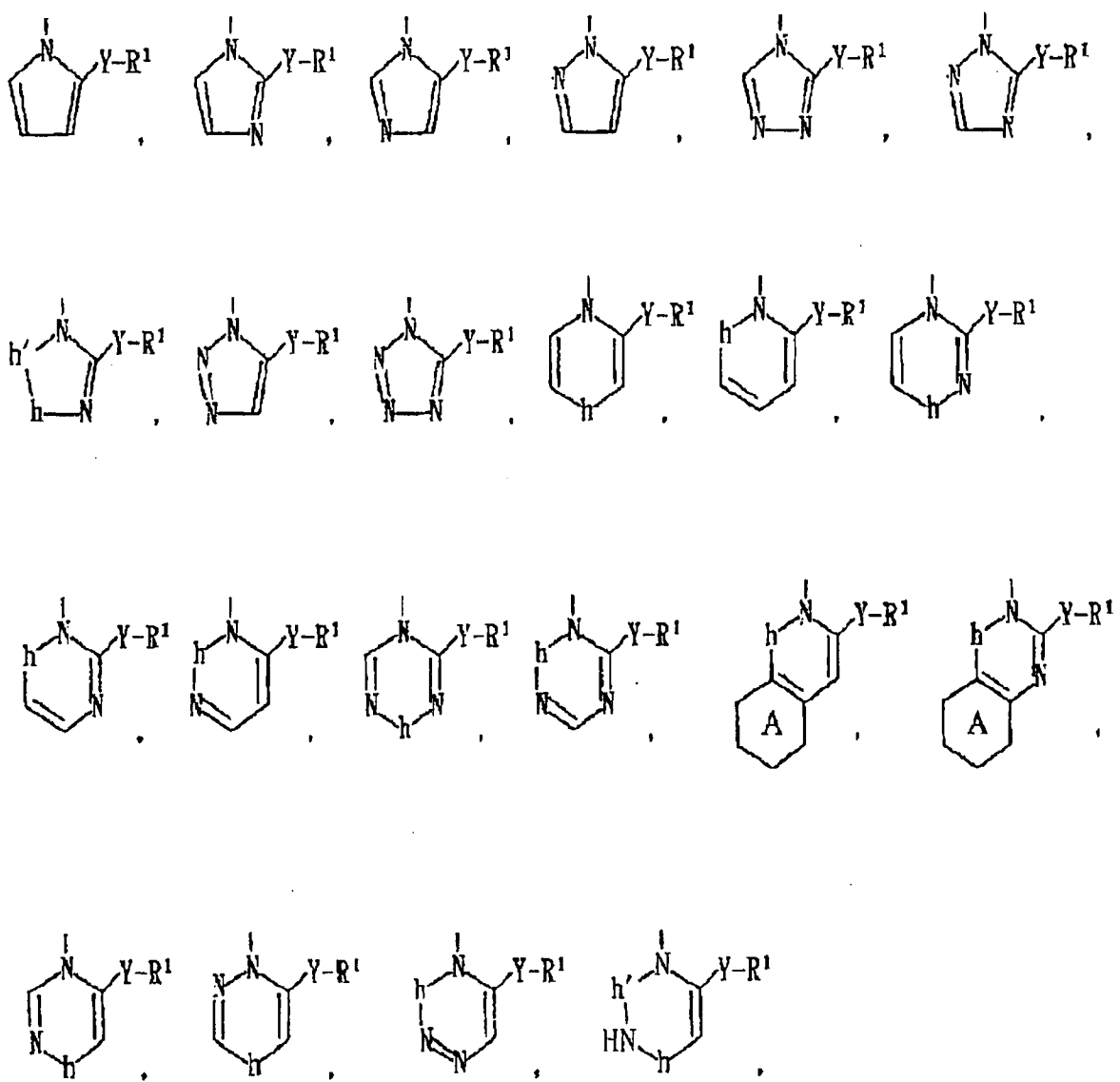
【0037】



【0038】

wherein a constituting the heterocyclic residue shows one or two
 5 carbon or nitrogen atoms each substituted optionally, b
 constituting the heterocyclic residue shows one or two carbon or
 hetero atoms each substituted optionally, and c constituting the
 heterocyclic residue shows an optionally substituted carbon or
 hetero atom, include the formulas:

10 【0039】



~~17~~
28

【0040】

wherein A is an optionally substituted aromatic hydrocarbon residue optionally containing heteroatom, or a heterocyclic residue (preferably an aromatic hydrocarbon residue such as phenyl), h and h' are each $>\text{CH}_2$, $>=\text{O}$, $>=\text{S}$, $>\text{S}-(\text{O})_m$, $-\text{N}(\text{R}^4)-$ or $-\text{O}-$, and m and R^4 are as defined above and the like. The heterocyclic residue represented by the above-mentioned formula (III) is optionally substituted, besides the group represented by $\text{Y}-\text{R}^1$, by a group represented by R^2 (e.g. a group capable of forming an anion or a group convertible thereto). The substitutable position of R^2 is preferably the position of f in the formula (III).

【0041】

Examples of the group capable of forming anion or convertible thereto for R^2 include optionally esterified or amidated carboxyl, tetrazolyl, trifluoromethanesulfonylamino ($-\text{NHSO}_2 \text{CF}_3$), phosphono, sulfo and the like. These groups are optionally protected by an optionally substituted lower alkyl group, acyl group and the like, and may be any as long as they are capable of forming anion chemically or under biological i.e., physiological conditions (for example, an in vivo reaction and the like such as oxidation, reduction, hydrolysis etc. by enzymes etc. in the body).

【0042】

Examples of the optionally esterified or amidated carboxyl for R^2 include groups represented by the formula: $-\text{CO}-\text{D}$ [wherein D is hydroxyl group, optionally substituted amino (e.g. amino, N-lower (C_{1-4}) alkylamino, N,N-di-lower (C_{1-4}) alkylamino etc.) or optionally substituted alkoxy (e.g. a lower (C_{1-6}) alkoxy group wherein the alkyl moiety is optionally substituted by a hydroxyl group, an optionally substituted amino (e.g. amino, dimethylamino, diethylamino, piperidino, morpholino etc.), halogen, lower (C_{1-6}) alkoxy, lower (C_{1-6}) alkylthio or optionally substituted dioxolenyl (e.g. 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl etc.), or a group represented by the

formula: $-O-CH(R^6)-OCOR_5$ [wherein R^6 is a hydrogen atom, a straight-chain or branched lower (C_{1-6}) alkyl group (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl etc.), a straight-chain or
5 branched lower (C_{2-6}) alkenyl group or a C_{3-8} cycloalkyl group (e.g. cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl etc.), and R^5 is a straight-chain or branched lower (C_{1-6}) alkyl group (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl etc.), a straight-chain
10 or branched lower (C_{2-6}) alkenyl group, a C_{3-8} cycloalkyl group (e.g. cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl etc.), a lower (C_{1-3}) alkyl group substituted by C_{3-8} cycloalkyl (e.g. cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl etc.) or an optionally substituted aryl group such as phenyl (e.g. benzyl, p-chlorobenzyl,
15 phenethyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl etc.), a lower (C_{2-3}) alkenyl group optionally substituted by C_{3-8} cycloalkyl or an optionally substituted aryl group such as phenyl (e.g. cinnamyl, etc. having alkenyl moiety such as vinyl, propenyl, allyl, isopropenyl etc.), an optionally substituted aryl group
20 such as phenyl (e.g. phenyl, p-tolyl, naphthyl etc.), a straight-chain or branched lower (C_{1-6}) alkoxy group (e.g. methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, t-butoxy, n-pentyloxy, isopentyloxy, neopentyloxy etc.), a straight-chain or branched lower (C_{2-8}) alkenyloxy
25 group (e.g. allyloxy, isobutenyloxy etc.), a C_{3-8} cycloalkyloxy group (e.g. cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cycloheptyloxy etc.), a lower (C_{1-3}) alkoxy group substituted by C_{3-8} cycloalkyl (e.g. cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl etc.) or an optionally substituted aryl group such as phenyl (e.g.
30 benzyloxy, phenethyloxy, cyclopentylmethyloxy, cyclohexylmethyloxy etc., having alkoxy moiety such as methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy etc.), a lower (C_{2-3}) alkenyloxy group substituted by C_{3-8} cycloalkyl (e.g. cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl etc.) or an optionally substituted
35 aryl group such as phenyl (e.g. cinnamyloxy having an

19
30

alkenyloxy moiety such as vinyloxy, propenyloxy, allyloxy, isopropenyloxy etc.) and an optionally substituted aryloxy group such as phenoxy (e.g. phenoxy, p-nitrophenoxy, naphthoxy etc.) and the like] and the like]] and the like.

5 【0043】

Examples of the substituent for R^2 include a group capable of forming anion or a group convertible thereto (e.g. tetrazolyl, carboxyl, trifluoromethanesulfonylamino, phosphono, sulfo and the like, each optionally protected with alkyl (e.g. 10 a lower (C_{1-4}) alkyl etc.) or acyl (e.g. lower (C_{2-5}) alkanoyl, optionally substituted benzoyl etc.).

 【0044】

The group capable of forming anion or convertible thereto may be any as long as it is capable of forming anion (e.g., 15 COO^- , a derivative thereof and the like) or convertible thereto chemically or under biological i.e., physiological conditions (for example, an in vivo reaction such as oxidation, reduction, hydrolysis etc. by enzymes in the body). R^2 may be a carboxyl group, or a prodrug thereof. R^2 may be biologically or 20 chemically converted to anion in the living body and the like.

 【0045】

Examples of the substituent R^2 include $-COOH$ and a salt thereof, $-COOMe$, $-COOEt$, $-COOtBu$, $-COOPr$, pivaloyloxymethoxycarbonyl, 1- 25 (cyclohexyloxycarbonyloxy)ethoxycarbonyl, 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethoxycarbonyl, acetoxymethyloxycarbonyl, propionyloxymethoxycarbonyl, n-butyryloxymethoxycarbonyl, isobutyryloxymethoxycarbonyl, 1- (ethoxycarbonyloxy)ethoxycarbonyl, 1-(acetyloxy)ethoxycarbonyl, 30 1-(isobutyryloxy)ethoxycarbonyl, cyclohexylcarbonyloxymethoxycarbonyl, benzoyloxymethoxycarbonyl, cinnamyloxycarbonyl, cyclopentylcarbonyloxymethoxycarbonyl and the like.

 【0046】

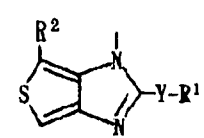
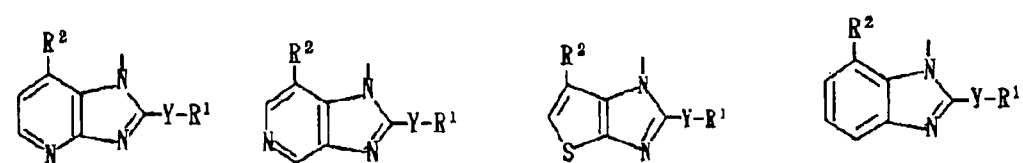
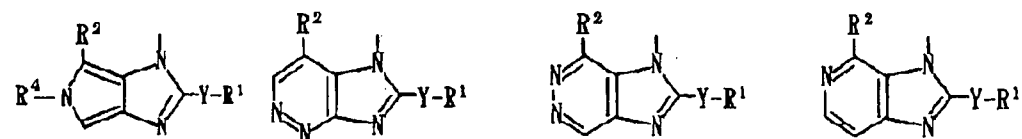
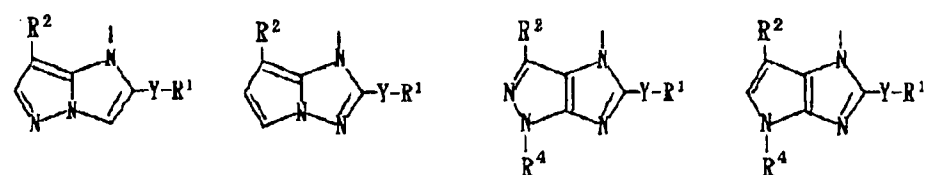
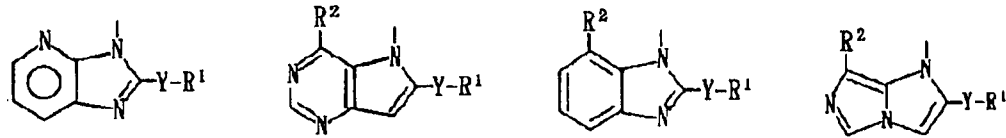
35 R^2 is preferably a group represented by the formula: $-CO-D$,

wherein D is a hydroxyl group or a lower (C₁₋₄) alkoxy wherein the alkyl moiety is optionally substituted by a hydroxyl group, amino, halogen, lower (C₂₋₆) alkanoyloxy (e.g., acetyloxy, pivaloyloxy, etc.), lower (C₁₋₆) alkoxy-carbonyloxy (e.g. methoxycarbonyloxy, ethoxycarbonyloxy, cyclohexyloxycarbonyloxy, etc.) or a lower (C₁₋₄) alkoxy.

5 **[0047]**

The heterocyclic residue represented by the formula (III) optionally further has, besides the groups represented by Y-R¹ and R², a substituent exemplified by halogen (e.g. F, Cl, Br etc.), cyano, nitro, lower (C₁₋₄) alkyl, lower (C₁₋₄) alkoxy, an optionally substituted amino group [e.g. amino, N-lower (C₁₋₄) alkylamino (e.g. methylamino etc.), N,N-di-lower (C₁₋₄) alkylamino (e.g. dimethylamino etc.), N-arylamino (e.g. phenylamino etc.), alicyclic amino (e.g. morpholino, piperidino, piperazine, N-phenylpiperazino etc.)], a group represented by the formula: -CO-D', wherein D' is hydroxyl group or lower (C₁₋₄) alkoxy wherein the alkyl moiety is optionally substituted by a hydroxyl group, lower (C₁₋₄) alkoxy, lower (C₂₋₆) alkanoyloxy (e.g. acetyloxy, pivaloyloxy, etc.) or lower (C₁₋₆) alkoxycarbonyloxy (e.g. methoxycarbonyloxy, ethoxycarbonyloxy, cyclohexyloxycarbonyloxy, etc.) and tetrazolyl, trifluoromethanesulfonylamino, phosphono or sulfo, each optionally protected with lower (C₁₋₄) alkyl or acyl (e.g. lower (C₂₋₅) alkanoyl, optionally substituted benzoyl etc.). One or two of these substituents are optionally substituted simultaneously on optional positions of the ring constituting the heterocyclic residue. As the nitrogen-containing fused heterocyclic residue represented by the formula (III), the formulas:

30 **[0048]**



【0049】

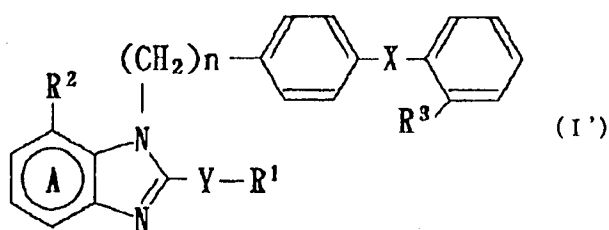
wherein Y-R¹, R² and R⁴ are as defined above, are preferable, and benzimidazolyl, thienoimidazolyl and imidazopyridinyl
5 (particularly benzimidazolyl and thienoimidazolyl) are preferable.

【0050】

Of the compounds represented by the above-mentioned formula (I), compounds represented by the formula (I'):

10 【0051】

22
33



【0052】

wherein ring A is a benzene ring which may further have a substituent besides the group represented by R^2 ; R^1 is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon residue; R^3 is a group capable of forming anion or a group convertible thereto; X shows that phenylene group and phenyl group are bonded directly or via a spacer having not more than two atomic chains; R^2 is an optionally esterified carboxyl group; Y is a bond, $-O-$, $-S(O)m-$ (where m is 0, 1 or 2) or $-N(R^4)-$ (where R^4 is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group); and n is an integer of 1 or 2] or salts thereof (hereinafter sometimes to be referred to as compound (I')). More specifically, of the benzimidazole-7-carboxylic acid or a derivative thereof disclosed in EP-A-0425921 and EP-A-0459136, any crystalline poorly-soluble compound can be employed.

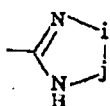
【0053】

Of these, preferred is compound (I'), which is compound (I') wherein R^1 is a lower (C_{1-5}) alkyl (preferably a lower (C_{2-3}) alkyl) optionally substituted by a hydroxyl group, an amino group, halogen or a lower (C_{1-4}) alkoxy group; R^2 is a group represented by the formula: $-CO-D$, [wherein D is a hydroxyl group or a lower (C_{1-4}) alkoxy wherein the alkyl moiety is optionally substituted by a hydroxyl group, amino, halogen, lower (C_{2-6}) alkanoyloxy (e.g. acetyloxy, pivaloyloxy, etc.), lower (C_{1-6}) alkoxy-carbonyloxy (e.g. methoxycarbonyloxy, ethoxycarbonyloxy, cyclohexyloxycarbonyloxy, etc.) or lower (C_{1-4}) alkoxy]; ring A is a benzene ring which may further have, besides the group represented by R^2 , substituents selected from halogen (e.g. F, Cl, Br, etc.), lower (C_{1-4}) alkyl, lower (C_{1-4}) alkoxy, nitro, a group represented by the formula: $-CO-D'$

23
34

[wherein D' is a hydroxyl group or lower (C₁₋₄) alkoxy wherein the alkyl moiety is optionally substituted by a hydroxyl group, lower (C₁₋₄) alkoxy, lower (C₂₋₆) alkanoyloxy (e.g. acetyloxy, pivaloyloxy, etc.) or lower (C₁₋₆) alkoxy-carbonyloxy (e.g. methoxycarbonyloxy, ethoxycarbonyloxy, cyclohexyloxycarbonyloxy, etc.)], and amino optionally substituted by lower (C₁₋₄) alkyl, preferably a benzene ring optionally having a substituent such as lower (C₁₋₄) alkyl, halogen etc. other than a group for R², more preferably a benzene ring having no substituents other than a group for R²; Y is a bond, -O-, -S- or N(R⁴)- [wherein R⁴ is a hydrogen atom or lower (C₁₋₄) alkyl]: R³ is a tetrazolyl group, a compound represented by the formula:

【0054】



15

【0055】

wherein i is -O- or -S-, j is >C=O, >C=S or >S(O)_m (wherein m is 0, 1 or 2), (e.g., a 5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl group and the like) or a carboxyl group, each of which is optionally protected with optionally substituted lower (C₁₋₄) alkyl (e.g. methyl, triphenylmethyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, p-methoxybenzyl, p-nitrobenzyl, etc.) or an acyl group (lower (C₂₋₅) alkanoyl, benzoyl, etc.); n is 1; and X is a bond.

【0056】

As the compound represented by the formula (I), 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid, 2-ethoxy-1-([2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl)benzimidazole-7-carboxylic acid (candesartan) or 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy)ethyl 2-ethoxy-1-([2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl)benzimidazole-7-carboxylate (candesartan cilexetil) is preferably used, and particularly, 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid is

preferably used.

【0057】

As salts of the compound represented by the formula (I), pharmaceutically acceptable salts can be mentioned and, for example, salts of a compound represented by the formula (I) with inorganic base, salts thereof with organic base, salts thereof with inorganic acid, salts thereof with organic acid, salts thereof with basic or acidic amino acid and the like can be mentioned. As preferable examples of the salts with inorganic base, for example, alkali metal salts such as sodium salt, potassium salt and the like; alkaline earth metal salts such as calcium salt, magnesium salt and the like; aluminum salt, ammonium salt and the like can be mentioned. As preferable examples of salts with the organic base, for example, salts with trimethylamine, triethylamine, pyridine, picoline, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, dicyclohexylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine and the like can be mentioned. As preferable examples of the salts with inorganic acid, for example, salts with hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid and the like can be mentioned. As preferable examples of the salts with organic acid, for example, salts with formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, succinic acid, malic acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid and the like can be mentioned. As preferable examples of the salts with basic amino acid, for example, salts with arginine, lysine, ornithine and the like can be mentioned, and as preferable examples of the salts with acidic amino acid, for example, salts with aspartic acid, glutamic acid and the like can be mentioned.

【0058】

As the active ingredient used in the present invention is preferable 2-ethoxy-1-{{2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl)methyl}-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid

(compound A).

【0059】

As the fat and oil-like substance having a low melting point to be used in the present invention, a fat and oil-like substance generally having a melting point of from about 20°C to 90°C, preferably from 20°C to 60°C, is used. Any substance can be used as long as it does not adversely influence the active ingredient. In the production of the pharmaceutical composition of the present invention, the fat and oil-like substance having a low melting point can be added uniformly with the active ingredient as compared to a substances like fat and oil having a high melting point and, as a result, a more stable pharmaceutical composition suppressed decomposition and the like of the active ingredient can be obtained. The fat and oil-like substance having a low melting point may be water-soluble or insoluble. As used herein, examples of water-soluble fat and oil-like substance having a low melting point include the below-mentioned alkylene oxide polymer. As the fat and oil-like substance having a low melting point to be used in the present invention, for example, hydrocarbon, higher fatty acid, higher alcohol, fatty acid ester of polyhydric alcohol, higher alcohol ether of polyhydric alcohol, polymer or copolymer of alkylene oxide and the like can be mentioned, of which fatty acid ester of polyhydric alcohol, higher alcohol ether of polyhydric alcohol, polymer or copolymer of alkylene oxide, particularly, polymer of alkylene oxide, are preferably used.

【0060】

As hydrocarbon, for example, n-alkane having 17 to 50 carbon atoms such as n-heptadecane, n-octadecane, n-nonadecane, n-eicosane, n-heneicosane, n-docosane, n-tricosane, n-tetracosane, n-pentacosane, n-triacontane, n-pentatriacontane, n-tetracontane, n-pentacontane and the like and mixtures thereof (petrolatum, paraffin wax, microcrystalline wax etc.) and the like can be mentioned.

【0061】

As the higher fatty acid, for example, capric acid, lauric acid, myristic acid, palmitic acid, stearic acid, arachidonic acid, behenic acid, lignoceric acid, cerotic acid
5 and a mixture thereof, higher fatty acid recovered from natural fat and oil and the like can be mentioned.

【0062】

As the higher alcohol, for example, lauryl alcohol, myristyl alcohol, cetyl alcohol, stearyl alcohol, arachyl
10 alcohol and a mixture thereof, higher alcohol recovered from natural oil and the like can be mentioned.

【0063】

As the fatty acid ester of polyhydric alcohol, esters of alcohol having two or more hydroxyl groups in a molecule (e.g.,
15 alkylene glycol such as ethylene glycol, propylene glycol and the like, polyalkylene glycols such as polyethylene glycol, polypropylene glycol or copolymers thereof and the like, saccharides such as sorbitol, saccharose and the like, intramolecular dehydrating compound of sorbitol such as 1,5-
20 sorbitan, 1,4-sorbitan, 3,6-sorbitan and the like, glycerol, diethanolamine, pentaerythritol and the like) and fatty acid (e.g., acetic acid, propionic acid, butyric acid, pelargonic acid, capric acid, undecyl acid, lauric acid, tridecyl acid, myristic acid, pentadecyl acid, palmitic acid, heptadecyl acid,
25 stearic acid, nonadecane acid, undecylene acid, oleic acid, elaidic acid, sorbic acid, linolic acid, linolenic acid, arachidonic acid, stearyl acid and the like), specifically, for example, sorbitan fatty acid ester having a molecular weight of from 400 to 900 such as sorbitan monostearate,
30 sorbitan tristearate, sorbitan monooleate, sorbitan sesquioleate, sorbitan monopalmitate and the like; polyoxyalkylene sorbitan fatty acid ester having a molecular weight of from 1000 to 1500 such as polyoxyethylene sorbitan tristearate, polyoxyethylene sorbitan monooleate,
35 polyoxyethylene sorbitan tripalmitate and the like;

polyoxyalkylene sorbitol fatty acid esters such as
polyoxyethylene sorbitol hexastearate, polyoxyethylene
sorbitol hexaoleate, polyoxyethylene sorbitol tristearate,
polyoxyethylene sorbitol tetralaurate and the like;
5 polyoxyalkylene sorbitol beewax derivatives such as
polyoxyethylene sorbitol beewax derivative and the like;
polyoxyalkylene lanolin derivatives such as polyoxyethylene
lanolin derivative and the like; propylene glycol fatty acid
esters having a molecular weight of from 200 to 700 such as
10 propylene glycol monopalmitate, propylene glycol monostearate,
propylene glycol dilaurate, propylene glycol dimyristate,
propylene glycol dipalmitate, propylene glycol distearate and
the like; alkylene glycol fatty acid ester such as ethylene
glycol fatty acid esters having a molecular weight of from 500
15 to 1200 such as ethylene glycol monolaurate, ethylene glycol
palmitate, ethylene glycol margarate, ethylene glycol stearate,
ethylene glycol dilaurate, ethylene glycol dimyristate,
ethylene glycol dipalmitate, ethylene glycol dimargarate and
the like; polyoxyalkylene castor oil derivatives having a
20 molecular weight of from 3500 to 4000 such as polyoxyethylene
castor oil derivative and the like; polyoxyalkylene fatty acid
esters having a molecular weight of from 1900 to 2200 such as
polyoxyethylene stearate, polyoxyethylene oleate,
polyoxyethylene palmitate, polyoxyethylene linolate and the
25 like; glycerol monofatty acid esters having a molecular weight
of from 300 to 600 such as glycerol monoacetate, glycerol
monopropionate, glycerol monostearate, glycerol monooleate,
glycerol monopalmitate, glycerol monolinolate and the like;
sucrose esters of fatty acids having a molecular weight of
30 from 400 to 1300 such as saccharose monolaurate, saccharose
monomyristate, saccharose monopalmitate, saccharose
monostearate, saccharose trimyristate, saccharose tripalmitate,
saccharose tristearate and the like, and the like can be
mentioned.

35 【0064】

As the higher alcohol ethers of polyhydric alcohol, ethers of polyhydric alcohol (those recited as the alcohol component of the above-mentioned fatty acid ester of polyhydric alcohol) and higher fatty acid alcohol (e.g., cetyl alcohol, stearyl alcohol, oleyl alcohol, octyl alcohol, decyl alcohol), specifically, for example, polyoxyethylene higher alcohol ethers such as polyoxyethylene lauryl alcohol ether, polyoxyethylene cetyl alcohol ether, polyoxyethylene stearyl alcohol ether, polyoxyethylene oleyl alcohol ether, polyoxyethylene octyl alcohol ether, polyoxyethylene decyl alcohol ether and the like, polyoxypropylenepolyoxyethylene higher alcohol ethers such as polyoxypropylenepolyoxyethylene cetyl alcohol ether, polyoxypropylenepolyoxyethylene stearyl alcohol ether, polyoxypropylenepolyoxyethylene oleyl alcohol ether, polyoxypropylenepolyoxyethylene octyl alcohol ether, polyoxypropylenepolyoxyethylene lauryl alcohol ether and the like, and the like are frequently used.

【0065】

As the polymers of alkylene oxide, those having a molecular weight of from 1,000 to 10,000 (e.g., polyethylene glycol 6000 (Macrogol 6000) etc.) is preferably used. As the alkylene oxide, for example, ethylene oxide, propylene oxide, trimethylene oxide, tetrahydrofuran and the like (preferably, ethylene oxide) can be mentioned. As the copolymers of alkylene oxide, a copolymer of two or more from the above-mentioned alkylene oxides and having a molecular weight of from 1,000 to 10,000 is preferably used. These fat and oil-like substances having a low melting point may be used alone or in a combination of two or more kinds thereof.

30 【0066】

As the low viscosity binder to be used in the present invention, a binder having a viscosity of less than about 6 mPa·s, preferably about 1 - about 6 mPa·s, more preferably about 1 - about 4 mPa·s, as measured at 20°C using a 2% aqueous solution model B viscometer (Brookfield-type viscometer) is

used, and any binder is used as long as it does not exert an adverse influence on the active ingredient. As the binder, for example, cellulose derivative, pregelatinized starch, partly pregelatinized starch, polyvinylpyrrolidone, pullulan, dextrin, gum arabic and the like are used, with preference given to cellulose derivatives. As the cellulose derivative, for example, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, methylcellulose, carboxymethylcellulose and the like are used, with preference given to hydroxypropylcellulose.

10 【0067】

As the low viscosity binder to be used in the present invention, hydroxypropylcellulose (e.g., commercially available products such as NIPPON SODA CO., LTD. SSL grade, SL grade and the like) having a viscosity of about 1 - about 4 mPa·s as measured at 20°C using a 2% aqueous solution model B viscometer is preferable.

 【0068】

As the solid pharmaceutical composition of the present invention, for example, a solid dosage form suitable for oral administration such as tablet, granule, fine granules, capsule, pill and the like can be mentioned, with preference given to tablet.

 【0069】

The solid dosage form can be produced by a method known per se (e.g., the method described in the Japanese Pharmacopoeia 14th Edition, General Principles). For example, a tablet can be produced by incorporating a low viscosity binder and a fat and oil-like substance having a lower melting point into the active ingredient, followed by subjecting the mixture to molding. The incorporation is conducted by a method conventionally employed in the field of pharmaceutical preparations, such as mixing, kneading, massing, sieving, stirring and the like. For example, a low viscosity binder, an active ingredient and a fat and oil-like substance having a lower melting point may be directly mixed (addition in a

powder state), or a solvent is added to the mixture, followed by conventional kneading, granulating and drying.

Alternatively, a fat and oil-like substance having a lower melting point and a low viscosity binder are dissolved in a suitable solvent, then the solution is uniformly mixed with the active ingredient, followed by conventional kneading, granulating and drying (addition in a liquid state).

Furthermore, a liquid material containing a low viscosity binder and a fat and oil-like substance having a lower melting point and a liquid material containing the active ingredient can be independently sprayed onto a powder material such as an excipient, followed by mixing the resultant material. In the case of "addition in a liquid state", any solvent which does not exert undesirable influence on the active ingredient, for example, water, dimethylformamide, acetone, ethanol, propyl alcohol, isopropyl alcohol, butyl alcohol, methylene chloride, trichloroethane etc., can be employed. After completion of blending, the material is subjected to a conventional molding process under pressurization to prepare tablets containing the active ingredient. The molding under pressurization means that a material is compressed under pressurization into a desired form, which most generally refers to tableting.

【0070】

It is also possible to add a variety of additives to be employed for preparation making to the solid pharmaceutical composition of the present invention in an adequate step. For example, excipients such as crystalline cellulose (e.g. Avicel PH 101 (manufactured by Asahi Chemical Industry Co., Ltd.)), carboxymethyl cellulose calcium, corn starch, wheat starch, lactose, sucrose, glucose, calcium sulfate, calcium phosphate, sodium chloride etc., binders such as gum arabic, gelatin, methyl cellulose, polyvinyl pyrrolidone, hydroxypropyl cellulose (hereinafter sometimes abbreviated as HPC), hydroxypropylmethyl cellulose etc., lubricants such as magnesium stearate, talc, synthetic aluminum silicate, sodium

3+
42

lauryl sulfate, boric acid, magnesium oxide, paraffin etc., colorants, flavoring agents, odor-improving agents, and the like may be added.

【0071】

5 Furthermore, the solid pharmaceutical composition of the present invention can also be prepared into coated tablets. The coating may be conducted by a method known per se. As the coating agents, conventional coating agents (e.g. hydroxypropylmethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, methyl
10 cellulose, polyvinyl pyrrolidone etc.), and as auxiliary agents for coating, use is made of, for example, polyethylene glycol 6000, polysorbate (e.g. Tween 80 etc.), titanium oxide, and pigments such as red iron oxide can be used.

【0072】

15 The solid pharmaceutical composition of the present invention contains a low viscosity binder in a proportion of (coated tablet is without coating) 0.5 - 15 wt%, preferably 1 - 10 wt%, more preferably 2 - 5 wt%, in the composition. The fat and oil-like substance having a low melting point is
20 contained in a proportion of (coated tablet is without coating) 0.5 - 15 wt%, preferably 1 - 10 wt%, more preferably 2 - 5 wt%, in the composition. The active ingredient is contained in a proportion of (coated tablet is without coating) 0.1 - 40 wt%, preferably 1 - 30 wt%, more preferably
25 2 - 25 wt%, in the composition. The content of the active ingredient is about 1 - about 150 mg, preferably about 2 - about 100 mg, more preferably about 2 - about 80 mg.

【0073】

From the aspect of disintegratability, the solid
30 pharmaceutical composition of the present invention preferably disintegrates within 30 min in an aqueous solution. The solid pharmaceutical composition of the present invention thus-obtained by adding a fat and oil-like substance having a low melting point and a low viscosity binder to the active
35 ingredient suppresses decomposition with time due to molding

and becomes a clinically extremely useful preparation superior in the dissolution property.

【0074】

The solid pharmaceutical composition of the present invention can be safely administered as a pharmaceutical agent for a mammal (e.g., human, dog, rabbit, rat, mouse and the like).

【0075】

The dose of a particular patient is determined in consideration of the age, body weight, general health condition, sex, diet, administration time, clearance rate, drug combination and the like, as well as the severity of the disease for which the patient is undergoing the treatment. The daily dose is about 0.05 - 500 mg, preferably 0.1 - 100 mg, as a compound represented by the formula (I).

【0076】

As the "low viscosity binder", "active ingredient" and "fat and oil-like substance having a low melting point" in the "method of improving dissolution of an active ingredient from a solid pharmaceutical composition comprising the active ingredient and a fat and oil-like substance having a low melting point, which comprises using a low viscosity binder" of the present invention, those mentioned above and the like can be mentioned. As the "solid pharmaceutical composition", those exemplified as the above-mentioned solid pharmaceutical composition of the present invention and the like can be mentioned. According to the method of the present invention, for example, the dissolution of the active ingredient from a solid pharmaceutical composition can be improved by adding a low viscosity binder to a solid pharmaceutical composition containing the active ingredient and a fat and oil-like substance having a low melting point.

Examples

【0077】

The present invention is explained in more detail in

the following by referring to Examples and Reference Examples, which are not to be construed as limitative.

【0078】

Compound A is 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid (melting point: 191°C, solubility in water at 20°C of about 0.006 g/L). In the following Examples and Reference Examples, the Japanese Pharmacopoeia 14th Edition or Japanese Pharmaceutical Excipients 2003 compatible products were used as the preparation additives. Of the preparation additives, while magnesium stearate is also the Japanese Pharmacopoeia 14th Edition compatible product, like other preparation additives, it particularly has a stearic acid content ratio of not less than about 90% (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.).

【0079】

Example 1

Using a fluidized bed granulator (POWREX, Lab-1) and according to the following formulation (Table 1), compound A obtained in Reference Example 4, lactose and cornstarch were mixed, and an aqueous solution of polyethylene glycol 6000 as a fat and oil-like substance having a low melting point in hydroxypropylcellulose (viscosity 2 - 3.4 mPa·s) was sprayed as a binder liquid, granulated, dried and sized. Low-substituted hydroxypropylcellulose and magnesium stearate were added and mixed, and the mixture was tableted using a tableting machine (Shimadzu Corporation, AUTOGRAPH AG-1) with a 8.0 mmφ biconvex punch at weight 200 mg, pressure 8.5 kN.

【0080】

Example 2

Using a fluidized bed granulator (POWREX, Lab-1) and according to the following formulation (Table 1), compound A obtained in Reference Example 4, lactose and cornstarch were mixed, and an aqueous solution of polyethylene glycol 6000 as a fat and oil-like substance having a low melting point in

34
45

hydroxypropylcellulose (viscosity 2 - 3.4 mPa·s) was sprayed as a binder liquid, granulated, dried and sized. Low-substituted hydroxypropylcellulose and magnesium stearate were added and mixed, and the mixture was tabletted using a tableting machine (Shimadzu Corporation, AUTOGRAPH AG-1) with a 13 mm×8 mm oval type convex punch at weight 400 mg, pressure 10.5 kN. [0081]

Example 3

Using a fluidized bed granulator (POWREX, FD-5S) and according to the following formulation (Table 2), compound A obtained in Reference Example 5, lactose and cornstarch were mixed, and an aqueous solution of polyethylene glycol 6000 as a fat and oil-like substance having a low melting point in hydroxypropylcellulose (viscosity 2 - 3.4 mPa·s) was sprayed as a binder liquid, granulated, dried and sized. Low-substituted hydroxypropylcellulose, crystalline cellulose and magnesium stearate were added and mixed, and the mixture was tabletted using a tableting machine (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., Correct 19K) with a 7 mmφ biconvex punch at weight 130 mg, pressure 7 kN.

[0082]

Example 4

Using a fluidized bed granulator (POWREX, FD-5S) and according to the following formulation (Table 2), compound A obtained in Reference Example 5, lactose and cornstarch were mixed, and an aqueous solution of polyethylene glycol 6000 as a fat and oil-like substance having a low melting point in hydroxypropylcellulose (viscosity 2 - 3.4 mPa·s) was sprayed as a binder liquid, granulated, dried and sized. Low-substituted hydroxypropylcellulose, crystalline cellulose and magnesium stearate were added and mixed, and the mixture was tabletted using a tableting machine (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., Correct 19K) with a 8.5 mmφ biconvex punch at weight 260 mg, pressure 8 kN.

[0083]

25
46

Example 5

Using a fluidized bed granulator (POWREX, FD-5S) and according to the following formulation (Table 2), compound A obtained in Reference Example 5, lactose, cornstarch and crystalline cellulose were mixed, and an aqueous solution of polyethylene glycol 6000 as a fat and oil-like substance having a low melting point in hydroxypropylcellulose (viscosity 2 - 3.4 mPa·s) was sprayed as a binder liquid, granulated, dried and sized. Low-substituted hydroxypropylcellulose, crystalline cellulose and magnesium stearate were added and mixed, and the mixture was tableted using a tableting machine (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., Correct 19K) with a 7 mmφ biconvex punch at weight 130 mg, pressure 7 kN.

15 【0084】

Example 6

Using a fluidized bed granulator (POWREX, FD-5S) and according to the following formulation (Table 2), compound A obtained in Reference Example 5, lactose, cornstarch and crystalline cellulose were mixed, and an aqueous solution of polyethylene glycol 6000 as a fat and oil-like substance having a low melting point in hydroxypropylcellulose (viscosity 2 - 3.4 mPa·s) was sprayed as a binder liquid, granulated, dried and sized. Low-substituted hydroxypropylcellulose, crystalline cellulose and magnesium stearate were added and mixed, and the mixture was tableted using a tableting machine (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., Correct 19K) with a 8.5 mmφ biconvex punch at weight 260 mg, pressure 7 kN.

30 【0085】

Reference Example 1

Using a fluidized bed granulator (POWREX, FD-5S) and according to the following formulation, compound A obtained in Reference Example 4, lactose and cornstarch were mixed, and an aqueous solution of polyethylene glycol 6000 as a fat and oil-

38.
47

like substance having a low melting point in hydroxypropylcellulose (viscosity 6 - 10 mPa·s) was sprayed as a binder liquid, granulated, dried and sized. Low-substituted hydroxypropylcellulose and magnesium stearate were added and
5 mixed, and the mixture was tableted using a tableting machine (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., Correct 19K) with a 6.5 mmφ biconvex punch at weight 100 mg, pressure 7 kN.

【0086】

Reference Example 2

10 Using a fluidized bed granulator (POWREX, Lab-1) and according to the following formulation, compound A obtained in Reference Example 4, lactose and cornstarch were mixed, and an aqueous solution of polyethylene glycol 6000 as a fat and oil-like substance having a low melting point in
15 hydroxypropylcellulose (viscosity 6 - 10 mPa·s) was sprayed as a binder liquid, granulated, dried and sized. Low-substituted hydroxypropylcellulose and magnesium stearate were added and mixed, and the mixture was tableted using a tableting machine (Shimadzu Corporation, AUTOGRAPH AG-1) with a 8.0 mmφ
20 biconvex punch at weight 200 mg, pressure 8.5 kN.

【0087】

Reference Example 3

Using a fluidized bed granulator (POWREX, Lab-1) and according to the following formulation, compound A obtained in
25 Reference Example 4, lactose and cornstarch were mixed, and an aqueous solution of polyethylene glycol 6000 as a fat and oil-like substance having a low melting point in hydroxypropylcellulose (viscosity 6 - 10 mPa·s) was sprayed as a binder liquid, granulated, dried and sized. Low-substituted
30 hydroxypropylcellulose and magnesium stearate were added and mixed, and the mixture was tableted using a tableting machine (Shimadzu Corporation, AUTOGRAPH AG-1) with a 13 mm×8 mm oval type convex punch at weight 400 mg, pressure 10.5 kN.

【0088】

35 Reference Example 4

3#
48

To methyl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-benzimidazole-7-carboxylate (10 g) was added 0.40N-NaOH (167 mL) and the mixture was stirred at 65-75°C for 1-1.5 hr. The mixture was
5 adjusted to pH 8 at room temperature with 1N HCl, activated carbon (0.5 g) was added and the mixture was stirred. The activated carbon was filtered off and the residue was washed with water (17 mL). The mixture was adjusted to pH 3 with 1N HCl at 0-5°C. The mixture was stirred at 40-45°C and then at
10 0-10°C. The precipitated crystals were collected by filtration, washed with water (17 mL×2 times), and dried at 40°C to give compound A as a white powder (9.3 g, yield 96%).

【0089】

Reference Example 5

15 To methyl 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-benzimidazole-7-carboxylate (10 g) was added 0.36N-NaOH (150 mL) and the mixture was stirred at 65-75°C for 1.5 hr. The mixture was adjusted to pH 8 at room temperature with 1N HCl, activated
20 carbon (0.5 g) was added and the mixture was stirred. The activated carbon was filtered off and the residue was washed with water (50 mL). The mixture was adjusted to pH 3 with 0.5N HCl at 9-15°C. The mixture was stirred at 40-45°C and then at 5-15°C. The precipitated crystals were collected by filtration,
25 washed with water (20 mL), and dried at 40°C to give compound A as a white powder (9.3 g, yield 96%).

【0090】

Experimental Example

The tablets obtained in Examples 1, 2 and Reference
30 Examples 1, 2, 3 were subjected to a test according to the Dissolution Test Method 2 (Paddle Method, 50 rpm, 37°C) and using phosphate buffer, pH 6.8/water mixture (1:1), 900 mL, as a test solution.

【0091】

38
49

Table 1

composition	Ref. Ex. 1	Ref. Ex. 2	Ref. Ex. 3	Ex. 1	Ex. 2
compound A	10.0	20.0	40.0	20.0	40.0
lactose	51.0	102.0	204.0	102.0	204.0
cornstarch	23.0	46.0	92.0	46.0	92.0
hydroxypropylcellulose (viscosity 6-10 mPa·s)	3.0	6.0	12.0	-	-
hydroxypropylcellulose (viscosity 2-3.4 mPa·s)	-	-	-	6.0	12.0
macrogol 6000	3.0	6.0	12.0	6.0	12.0
low-substituted hydroxypropylcellulose	9.5	19.0	38.0	19.0	38.0
magnesium stearate	0.5	1.0	2.0	1.0	2.0
total	100.0	200.0	400.0	200.0	400.0

【0092】

Table 2

composition	Ex. 3	Ex. 4	Ex. 5	Ex. 6
compound A	20	40	40	80
lactose	53.9	107.8	29.3	58.6
cornstarch	20	40	13	26
hydroxypropylcellulose (viscosity 2-3.4 mPa·s)	4	8	4	8
macrogol 6000	4	8	4	8
low-substituted hydroxypropylcellulose	12.4	24.8	13	26
crystalline cellulose	15	30	26	52
magnesium stearate	0.7	1.4	0.7	1.4
total	130	260	130	260
shape	7 mmφ	8.5 mmφ	7 mmφ	8.5 mmφ

5 【0093】

As shown in Figs. 1 and 2, a tablet containing a low viscosity binder shows superior dissolution property as compared with a tablet containing a binder having a conventional viscosity, and by the addition of a low viscosity
10 binder, the drug dissolution property could be easily controlled.

Industrial Applicability

【0094】

Since the solid pharmaceutical composition of the present invention is simultaneously superior in the stability and
5 dissolution property, it is extremely useful as a pharmaceutical product preparation technique.

【0095】

This application is based on application No. 2006-218145
filed in Japan, the contents of which are incorporated
10 hereinto by reference.

40
51

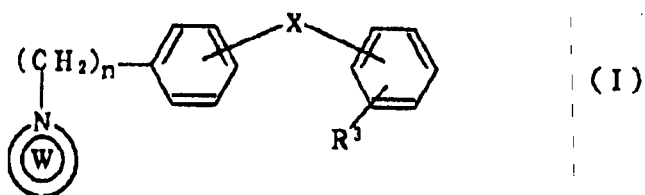
CLAIMS

1. A solid pharmaceutical composition comprising an active ingredient, a fat and oil-like substance having a low melting point and a low viscosity binder.

2. The composition of claim 1, wherein the active ingredient is a crystalline poorly-soluble compound.

3. The composition of claim 2, wherein the crystalline poorly-soluble compound has a melting point of about 75°C - about 250°C, and water solubility of not more than about 1 g/L.

4. The composition of claim 2, wherein the crystalline poorly-soluble compound is a compound represented by the formula (I):



wherein the ring W is an optionally substituted N-containing heterocyclic residue; R^3 is a group capable of forming anion or a group convertible thereto; X is a direct bond or a spacer having an atomic length of two or less between the phenylene group and the phenyl group; and n is an integer of 1 or 2, or a salt thereof.

5. The composition of claim 4, wherein the compound represented by the formula (I) or a salt thereof is 2-ethoxy-1-{[2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl}-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid.

6. The composition of claim 1, wherein the fat and oil-like substance has a melting point of 20°C - 90°C.

7. The composition of claim 1, wherein the low viscosity

42
52

binder is a low viscosity cellulose derivative.

8. The composition of claim 7, wherein the cellulose derivative is hydroxypropylcellulose.

5

9. The composition of claim 1, wherein the low viscosity binder is hydroxypropylcellulose having a viscosity of about 1 - about 4 mPa.s.

10 10. The composition of claim 1, which is a tablet.

11. A method of improving dissolution of an active ingredient from a solid pharmaceutical composition comprising the active ingredient and a fat and oil-like substance having a low
15 melting point, which comprises using a low viscosity binder.

Abstract

The present invention provides a solid pharmaceutical composition superior in the stability and dissolution property, wherein the drug dissolution property of a solid dosage form
5 containing a fat and oil-like substance having a low melting point is improved.

The present invention provides a solid pharmaceutical composition containing an active ingredient, a fat and oil-like substance having a low melting point and a low viscosity
10 binder, and a method of improving dissolution of an active ingredient from a solid pharmaceutical composition containing the active ingredient and a fat and oil-like substance having a low melting point, which includes using a low viscosity binder.

FIG. 1

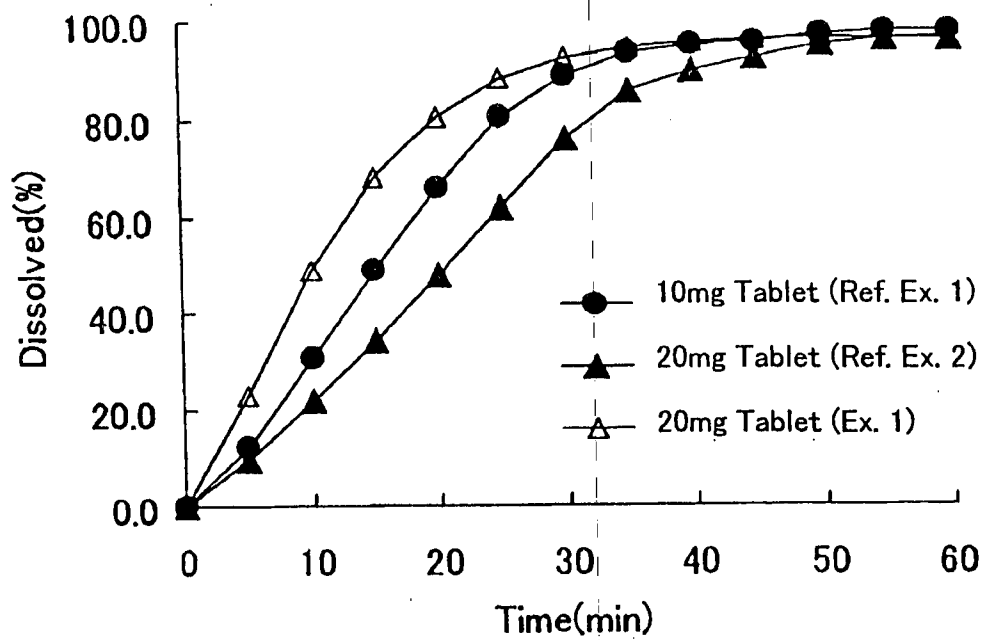
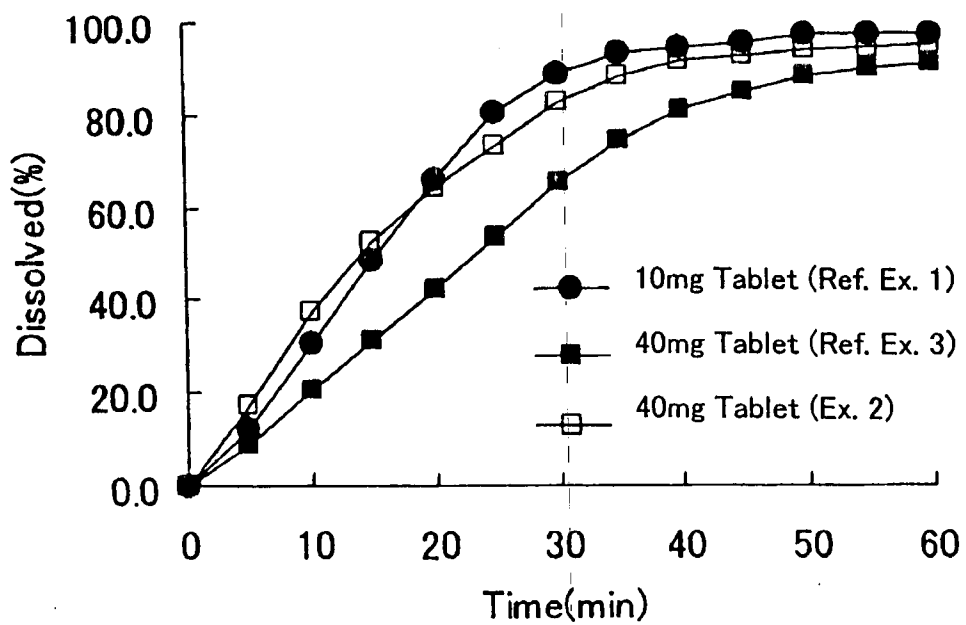


FIG. 2



COMPOSICION FARMACEUTICA

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a una composición
5 farmacéutica sólida que es superior en estabilidad y
propiedad de disolución, la cual comprende una sustancia
aglutinante de viscosidad baja.

Antecedentes de la Invención

Es inútil decir que se requiere que los productos
10 farmacéuticos tengan efectividad y seguridad. Para asegurar
la efectividad y seguridad de un producto farmacéutico, no
solo la efectividad y seguridad del ingrediente activo son
extremadamente importantes, sino también las propiedades
desde el aspecto de manufactura de la farmacia tales como
15 estabilidad del ingrediente activo en la preparación,
propiedad de disolución del fármaco de la preparación y
similares. Por ejemplo, aún cuando una preparación satisface
un cierto nivel de calidad inmediatamente después de la
producción, si el ingrediente activo en la preparación se
20 descompone a través del tiempo, la preparación es
problemática en términos de efectividad y seguridad como un
producto farmacéutico. En lo que se refiere a la propiedad de
disolución del fármaco de la preparación, cuando la
disolución del fármaco de la preparación es muy lenta, puede
25 ser que el fármaco en la sangre no logre alcanzar una

concentración efectiva y no se pueda lograr una eficacia esperada. Por el contrario, cuando la disolución del fármaco de la preparación es muy rápida, la concentración de fármaco en la sangre puede incrementar rápidamente y el riesgo de efectos secundarios también puede incrementar.

Como un método para incrementar la estabilidad del ingrediente activo en una preparación, se conoce la adición de una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo. Por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula (I) (por ejemplo, derivado de ácido bencimidazol-7-carboxílico y similares) que tiene una acción antagonista fuerte hacia el receptor de angiotensina II y que es útil como un fármaco terapéutico para la hipertensión y similares es un compuesto cristalino que es estable hacia la temperatura, humedad, calor, etcétera cuando es un compuesto sólido individual. Sin embargo, la distorsión del cristal debido a la presión, fricción, calor y similares aplicados en la granulación o la compresión durante el proceso de producción ocurre frecuentemente y la disminución en el contenido con el tiempo se acelera. Se sabe que la descomposición con el tiempo de una preparación es suprimida por la adición de una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo (referencia de patente 1:JP-A-5-194218).

Por otra parte, en el campo de los productos

farmacéuticos, las preparaciones plurales que contienen el mismo ingrediente activo en contenidos variantes de fármaco se venden frecuentemente con el propósito de controlar la dosis dependiendo de la gravedad de la enfermedad y similares. A fin de exhibir la eficacia comparable con el contenido y de garantizar la seguridad de este caso, la velocidad de disolución de fármaco de la preparación necesita ser constante independientemente de los contenidos del fármaco. Sin embargo, se sabe que la capacidad de desintegración de tabletas disminuye debido a que el peso de las tabletas incrementa conforme incrementa la escala de la tableta y la propiedad de disolución del fármaco disminuye. Puesto que la disolución de fármaco de una forma de dosificación sólida está correlacionada con la capacidad de desintegración de la forma de dosificación sólida, como un método para mejorar la propiedad de disolución de fármaco de una forma de dosificación sólida, la clase y el método de adición de un desintegrante se cambian generalmente.

Breve Descripción de la Invención

Cuando una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo se agregó para mejorar la estabilidad del ingrediente activo en una forma de dosificación sólida, la capacidad de desintegración de la forma de dosificación sólida se degradó, la propiedad de disolución del fármaco de la forma de dosificación sólida

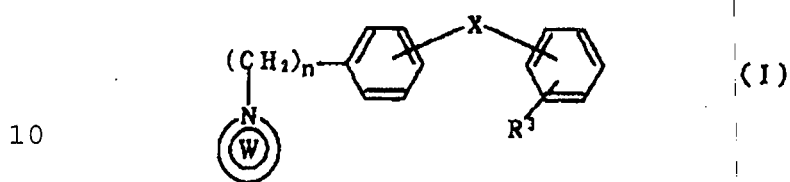
disminuyó marcadamente. Particularmente, la degradación de la propiedad de disolución de fármaco fue remarcable conforme incrementó el contenido del ingrediente activo en una forma de dosificación sólida. Mientras que los presentes inventores
5 estudiaron varias clases y métodos de adición de un desintegrante, la velocidad de disolución no se podía mejorar.

Por lo tanto, los presentes inventores han conducido estudios intensivos en un intento para mejorar la
10 propiedad de disolución de fármaco de una forma de dosificación sólida que contiene una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo y descubrieron que la propiedad de disolución de fármaco de la forma de dosificación sólida se podía mejorar inesperadamente
15 por medio de la adición de una sustancia aglutinante de viscosidad baja a una preparación, lo cual dio por resultado la consumación de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a
(1) una composición farmacéutica sólida que comprende un
20 ingrediente activo, una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo y una sustancia aglutinante de viscosidad baja;
(2) la composición del punto (1) mencionado anteriormente, en donde el ingrediente activo es un compuesto cristalino
25 pobremente soluble;

(3) la composición del punto (2) mencionado anteriormente, en donde el compuesto cristalino pobremente soluble tiene un punto de fusión de aproximadamente 75°C-aproximadamente 250°C y solubilidad en agua de no más de aproximadamente 1 g/L:

5 (4) la composición del punto (2) mencionado anteriormente, en donde el compuesto cristalino pobremente soluble es un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde el anillo W es un residuo heterocíclico que contiene N sustituido opcionalmente; R³ es un grupo capaz de formar un anión o un grupo convertible al mismo; X es un enlace directo
15 o un separador que tiene una longitud atómica de dos o menos entre el grupo fenileno y el grupo fenilo; y n es un número entero de 1 o 2, o una sal del mismo (algunas veces posteriormente en este documento se abrevia como el compuesto (I));

20 (5) la composición del punto (4) mencionado anteriormente, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo es el ácido 2-etoxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-bencimidazol-7-carboxílico (algunas veces posteriormente en este documento
25 se abrevia como el compuesto A);

(6) la composición del punto (1) mencionado anteriormente, en donde la sustancia similar a grasa y aceite tiene un punto de fusión de 20°C-90°C;

(7) la composición del punto (1) mencionado anteriormente, en donde la sustancia aglutinante de viscosidad baja es un derivado de celulosa de viscosidad baja;

(8) la composición del punto (7) mencionado anteriormente, en donde el derivado de celulosa es hidroxipropilcelulosa;

(9) la composición del punto (1) mencionado anteriormente, en donde la sustancia aglutinante de viscosidad baja es hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad de aproximadamente 1-aproximadamente 4 mPa·s;

(10) la composición del punto (1) mencionado anteriormente, la cual es una tableta;

(11) un método para mejorar la disolución de un ingrediente activo de una composición farmacéutica sólida que comprende el ingrediente activo y una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo, el cual comprende utilizar una sustancia aglutinante de viscosidad baja; y similares.

Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1 es una gráfica que muestra las relaciones de disolución del Ejemplo y los Ejemplos de Referencia.

La Figura 2 es una gráfica que muestra las

relaciones de disolución del Ejemplo y los Ejemplos de Referencia.

El ingrediente activo en la presente invención puede ser cualquier compuesto siempre y cuando sea un compuesto cuya estabilidad en una composición farmacéutica sólida mejore por medio de la adición de una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo, más específicamente, un compuesto cuyas propiedades fisicoquímicas cambian a través del tiempo en una composición farmacéutica sólida, en donde el cambio es suprimido por la adición de una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo. Las propiedades del ingrediente activo en la presente invención pueden ser cualquiera de sólido y grasa y aceite, preferiblemente sólido. Cuando el ingrediente activo en la presente invención es un sólido, puede ser cualquiera de cristal y amorfo, preferiblemente cristal.

Los ejemplos de los cambios en las propiedades fisicoquímicas del ingrediente activo en una composición farmacéutica sólida incluyen un cambio en el grado de cristalinidad, cambio de un cierto sistema de cristal a otro sistema de cristal, cambio de anhídrido a hidrato, cambio de hidrato a anhídrido, cambio en el índice de hidrato, cambio de sal a forma libre, cambio de forma libre a sal, cambio de sal, cambios en la estructura química tales como

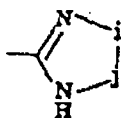
descomposición, oxidación, reducción, polimerización, isomerización y similares.

Como el ingrediente activo en la presente invención, es preferible un compuesto cristalino pobremente soluble y es preferible un compuesto cristalino que tiene un punto de fusión de aproximadamente 75-aproximadamente 250°C, en particular de aproximadamente 100-aproximadamente 200°C. "Pobremente soluble" significa que la solubilidad en agua a 20°C es específicamente no mayor que aproximadamente 1 g/L y se utiliza un compuesto cristalino cuya solubilidad en agua a 20°C es preferiblemente no mayor que aproximadamente 0.7 g/L, más preferiblemente no mayor que aproximadamente 0.5 g/L. Mientras que el límite inferior de la solubilidad no está limitado particularmente, la solubilidad en agua a 20°C es preferiblemente no menor que aproximadamente 0.001 g/L.

Como un compuesto cristalino pobremente soluble a utilizarse como el ingrediente activo en la presente invención, se puede utilizar un compuesto representado por la fórmula (I).

Los ejemplos de un grupo capaz de formar un anión (un grupo que tiene un átomo de hidrógeno capaz de ser protonado) y un grupo convertible al mismo representado por R^3 en la fórmula (I) incluyen un residuo heterocíclico, monocíclico de 5 a 7 miembros (preferiblemente de 5 a 6 miembros) sustituido opcionalmente que contiene uno o más de

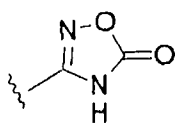
N, S y O (por ejemplo, tetrazolilo, un grupo representado por la fórmula:



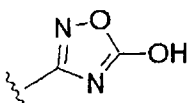
5 en donde i es -O- o -S-, j es >C=O, >C=S o >S(O)m en donde m es 0, 1 o 2 (por ejemplo, un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo y similares), carboxilo, trifluorometanosulfonilamino, fosfono, sulfo, ciano, alcoxi-carbonilo inferior (de 1 a 4 átomos de carbono) y similares y
10 un grupo convertible a estos en el cuerpo. Estos grupos son protegidos opcionalmente con un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, un grupo acilo, etcétera y pueden incluir aquellos capaces de formar aniones o convertibles a los mismos químicamente o bajo condiciones
15 biológicas, es decir fisiológicas (por ejemplo, reacción in vivo y similares, tal como oxidación, reducción o hidrólisis catalizada por enzimas in vivo y similares). Otros ejemplos de R³ incluyen aquellos que tienen simultáneamente un grupo amino y un grupo
20 hidroxilo como un donador de protones y un grupo carbonilo, un grupo tiocarbonilo o un grupo sulfinilo como un receptor de protones (por ejemplo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y similares).

El grupo 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo
25 contiene tres tautómeros (a', b' y c') representados por las

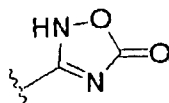
fórmulas:



a'



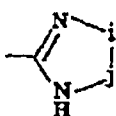
b'



c'

5 y el grupo 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo contiene todos los tautómeros a', b' y c' mencionados anteriormente.

R³ es preferiblemente un grupo tetrazolilo, un grupo representado por la fórmula:



10

en donde cada símbolo es como se definiera anteriormente (por ejemplo, un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo y similares), un grupo carboxilo y similares cada uno protegido opcionalmente con un grupo alquilo inferior (de 1 a 4 átomos
15 de carbono) sustituido opcionalmente (por ejemplo metilo, trifenilmetilo, metoximetilo, etoxietilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, etcétera) o un grupo acilo (por ejemplo un grupo alcanilo inferior (de 2 a 5 átomos de carbono), benzoilo, etcétera), de manera particularmente preferible un
20 grupo 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo.

La posición de sustitución de R³ puede ser cualquiera de las posiciones orto, meta y para, dándole preferencia a la posición orto.

X muestra que el grupo fenileno y el grupo fenilo
25 adyacentes se enlazan entre sí directamente o por vía de un

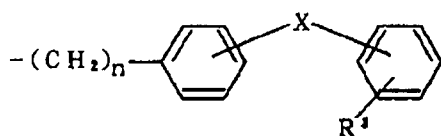
5A
65

separador que tiene no más de 2 cadenas atómicas (preferiblemente un enlace directo). Como el separador se puede utilizar cualquiera siempre y cuando sea una cadena divalente en la cual el número de átomos que constituyen la

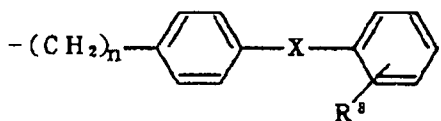
5 cadena recta sea 1 o 2 y el separador puede tener una cadena lateral. Específicamente, como el separador se puede mencionar alquileo inferior (de 1 a 2 átomos de carbono), -CO-, -O-, -S-, -NH-, -CO-NH-, -O-CH₂-, -S-CH₂-, -CH=CH- y similares.

10 n es un número entero de 1 o 2 (preferiblemente 1).

El grupo representado por la fórmula:



15 en donde cada símbolo es como se definiera anteriormente, es preferiblemente un grupo representado por la fórmula:



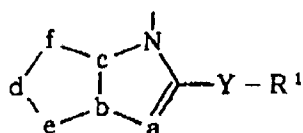
20 Los ejemplos representativos del residuo heterocíclico que contiene nitrógeno representado por el anillo W incluyen, pero no están limitados a, el residuo representado por la fórmula (III) y la fórmula (IV) mencionadas posteriormente. Los ejemplos específicos se

25 muestran posteriormente. En las siguientes fórmulas, R¹ es un

átomo de hidrógeno o un residuo de hidrocarburo sustituido
opcionalmente; e Y es un enlace, -O-, -S(O)m- (donde m es 0,
1 o 2) o -N(R⁴)- (donde R⁴ es un átomo de hidrógeno o un
grupo alquilo sustituido opcionalmente). Particularmente, R¹
5 es preferiblemente un grupo alquilo inferior (de 1 a 5 átomos
de carbono) (preferiblemente un grupo alquilo inferior (de 2
a 3 átomos de carbono)) sustituido opcionalmente por un grupo
hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno o un grupo
alcoxi inferior (de 1 a 4 átomos de carbono); e Y es
10 preferiblemente un enlace, -O-, -S- o -N(R⁴)- (en donde R⁴ es
un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior (de 1 a 4
átomos de carbono)).

Los ejemplos del residuo representado por la
fórmula (III):

15

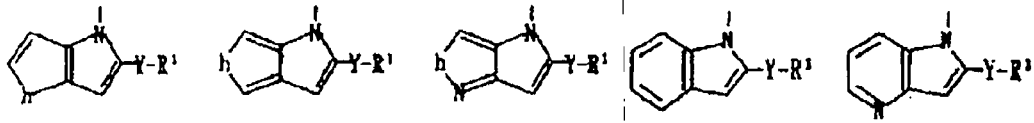


(III)

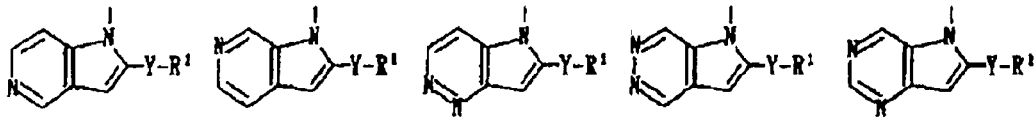
en donde a y e que constituyen el residuo heterocíclico son
cada uno independientemente uno o dos átomos de carbono o
heteroátomos cada uno sustituido opcionalmente; d y f que
20 constituyen el residuo heterocíclico son cada uno
independientemente un átomo de carbono o heteroátomo
sustituido opcionalmente; y b y c que constituyen el residuo
heterocíclico son cada uno independientemente un átomo de
25 carbono o nitrógeno sustituido opcionalmente, incluyen las

S
67

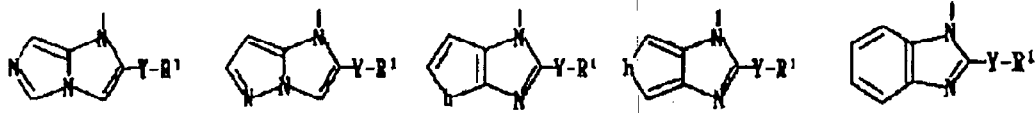
fórmulas:



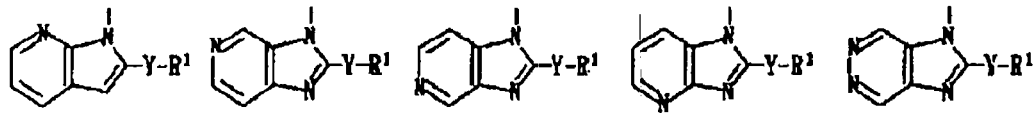
5



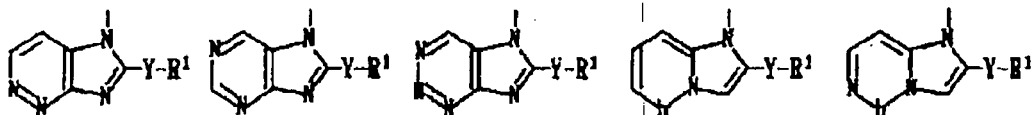
10



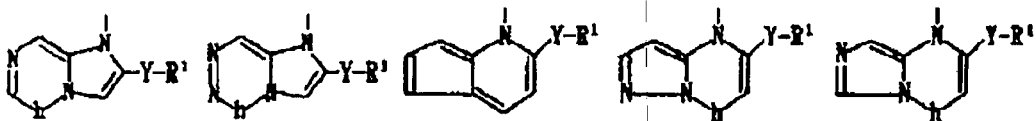
15

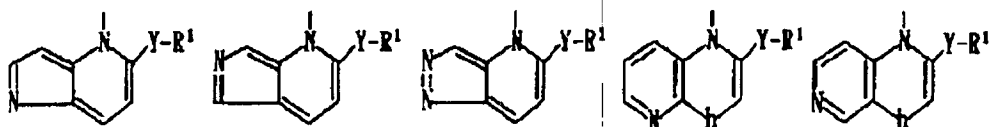


20

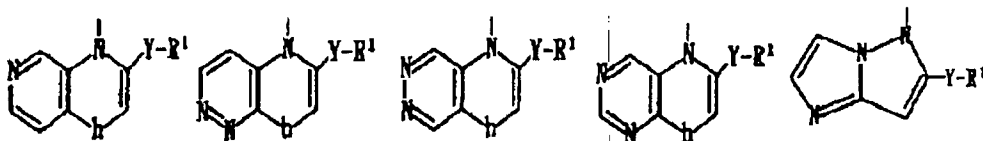


25

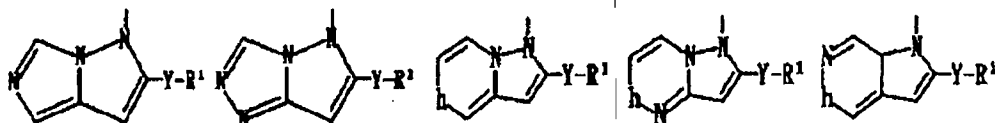




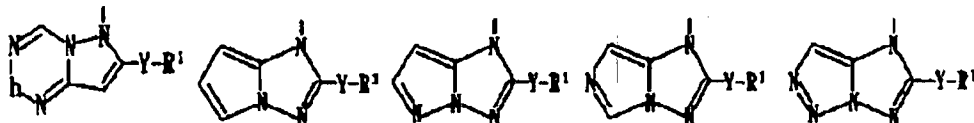
5



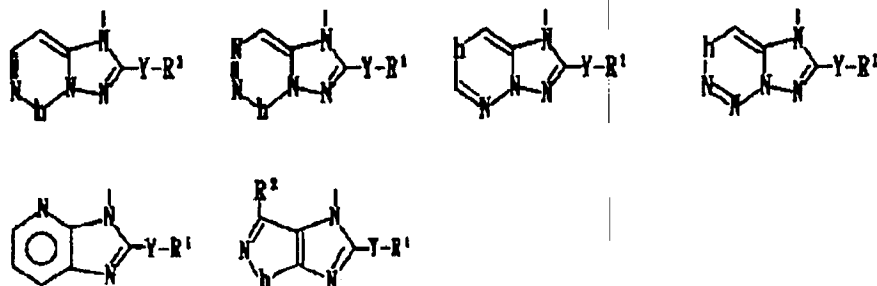
10



15



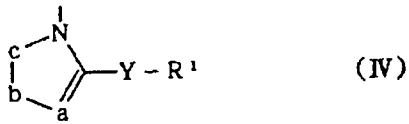
20



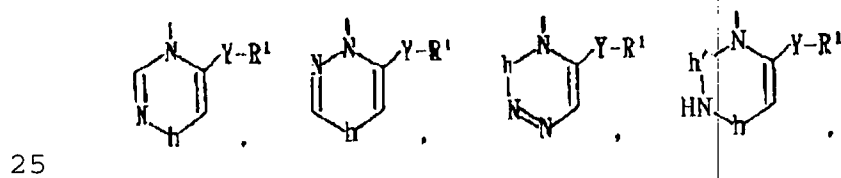
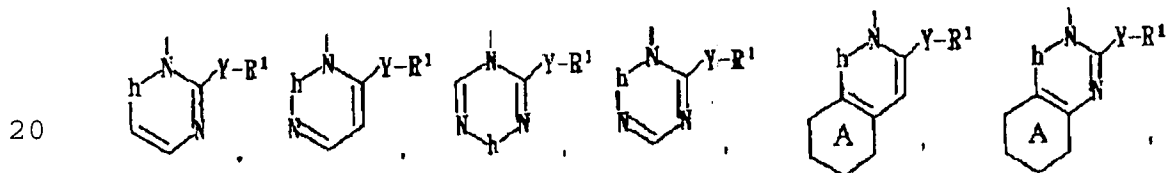
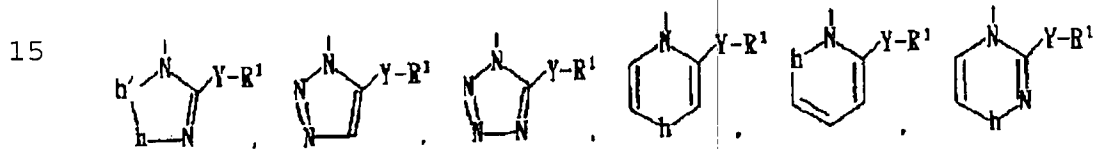
en donde h es $>\text{CH}_2$, $>=\text{O}$, $>=\text{S}$, $>\text{S}-(\text{O})_m$, $-\text{N}(\text{R}^4)-$ o $-\text{O}$; m es 0, 1 o 2 y R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente (preferiblemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior (de 1 a 4 átomos de carbono)) y similares. Los ejemplos del residuo

58
69

representado por la fórmula (IV):



en donde a que constituye el residuo heterocíclico muestra
5 uno o dos átomos de carbono o nitrógeno cada uno sustituido
opcionalmente, b que constituye el residuo heterocíclico
muestra uno o dos átomos de carbono o heteroátomos cada uno
sustituido opcionalmente y c que constituye el residuo
heterocíclico muestra un átomo de carbono o heteroátomo
10 sustituido opcionalmente, incluyen las fórmulas:



en donde A es un residuo de hidrocarburo, aromático, sustituido opcionalmente que contiene opcionalmente un heteroátomo o un residuo heterocíclico (preferiblemente un residuo de hidrocarburo aromático tal como fenilo), h y h' son cada uno $>\text{CH}_2$, $>=\text{O}$, $>=\text{S}$, $>\text{S}-(\text{O})_m$, $-\text{N}(\text{R}^4)-$ o $-\text{O}-$, y m y R^4 son como se definiera anteriormente y similares. El residuo heterocíclico representado por la fórmula (III) mencionada anteriormente es sustituido opcionalmente, además del grupo representado por $\text{Y}-\text{R}^1$, por un grupo representado por R^2 (por ejemplo un grupo capaz de formar un anión o un grupo convertible al mismo). La posición sustituible de R^2 es preferiblemente la posición de f en la fórmula (III).

Los ejemplos del grupo capaz de formar un anión o un grupo convertible al mismo para R^2 incluyen carboxilo, tetrazolilo, trifluorometanosulfonilamino ($-\text{NHSO}_2 \text{ CF}_3$), fosfono y sulfo esterificados o amidados opcionalmente y similares. Estos grupos son protegidos opcionalmente por un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, grupo acilo y similares y pueden ser cualquiera siempre y cuando sean capaces de formar un anión químicamente o bajo condiciones biológicas, es decir fisiológicas (por ejemplo, una reacción in vivo y similares tal como oxidación, reducción, hidrólisis, etcétera por medio de enzimas, etcétera en el cuerpo).

Los ejemplos del grupo carboxilo opcionalmente

esterificado o amidado para R^2 incluyen los grupos representados por la fórmula: $-CO-D$ [en donde D es un grupo hidroxilo, amino sustituido opcionalmente (por ejemplo amino, N-alquilamino inferior (de 1 a 4 átomos de carbono), N,N-di-

5 alquilamino inferior (de 1 a 4 átomos de carbono) etcétera) o alcoxi sustituido opcionalmente (por ejemplo un grupo alcoxi inferior (de 1 a 6 átomos de carbono) en donde la porción alquilo es sustituida opcionalmente por un grupo hidroxilo, amino sustituido opcionalmente (por ejemplo amino,

10 dimetilamino, dietilamino, piperidino, morfolino, etcétera), halógeno, alcoxi inferior (de 1 a 6 átomos de carbono), alquiltio inferior (de 1 a 6 átomos de carbono) o dioxolenilo sustituido opcionalmente (por ejemplo 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilo, etcétera) o un grupo representado por la

15 fórmula: $-O-CH(R^6)-OCOR_5$ [en donde R^6 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior (de 1 a 6 átomos de carbono) de cadena recta o ramificada (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, etcétera), un grupo

20 alquenilo inferior (de 2 a 6 átomos de carbono) de cadena recta o ramificada o un grupo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etcétera) y R^5 es un grupo alquilo inferior (de 1 a 6 átomos de carbono) de cadena recta o ramificada (por ejemplo metilo,

25 etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-

butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, etcétera), un grupo alqueno inferior (de 2 a 6 átomos de carbono) de cadena recta o ramificada, un grupo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo ciclopentilo, 5 ciclohexilo, cicloheptilo, etcétera), un grupo alquilo inferior (de 1 a 3 átomos de carbono) sustituido por cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etcétera) o un grupo arilo sustituido opcionalmente tal como fenilo (por ejemplo 10 bencilo, p-clorobencilo, fenetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, etcétera), un grupo alqueno inferior (de 2 a 3 átomos de carbono) sustituido opcionalmente por cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o un grupo arilo sustituido opcionalmente tal como fenilo (por ejemplo 15 cinamilo, etcétera que tiene una porción alqueno tal como vinilo, propenilo, alilo, isopropenilo, etcétera), un grupo arilo sustituido opcionalmente tal como fenilo (por ejemplo fenilo, p-tolilo, naftilo, etcétera), un grupo alcoxi inferior (de 1 a 6 átomos de carbono) de cadena recta o 20 ramificada (por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, etcétera), un grupo alquenoiloxi inferior (de 2 a 8 átomos de carbono) de cadena recta o ramificada (por ejemplo aliloxi, isobuteniloxi, etcétera), un 25 grupo cicloalquiloxi de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo

62
73

ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, etcétera), un grupo alcoxi inferior (de 1 a 3 átomos de carbono) sustituido por cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etcétera) o un grupo arilo sustituido opcionalmente tal como fenilo (por ejemplo benciloxi, fenetiloxi, ciclopentilmetiloxi, ciclohexilmetiloxi, etcétera, que tiene una porción alcoxi tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, etcétera), un grupo alqueniloxi inferior (de 2 a 3 átomos de carbono) sustituido por cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etcétera) o un grupo arilo sustituido opcionalmente tal como fenilo (por ejemplo cinamiloxi que tiene una porción alqueniloxi tal como viniloxi, propeniloxi, aliloxi, isopropeniloxi, etcétera) y un grupo ariloxi sustituido opcionalmente tal como fenoxi (por ejemplo fenoxi, p-nitrofenoxi, naftoxi, etcétera) y similares] y similares}} y similares.

Los ejemplos del sustituyente para R^2 incluyen un grupo capaz de formar un anión o un grupo convertible al mismo (por ejemplo tetrazolilo, carboxilo, trifluorometanosulfonilamino, fosfono, sulfo y similares, cada uno protegido opcionalmente con alquilo (por ejemplo un grupo alquilo inferior (de 1 a 4 átomos de carbono), etcétera) o acilo (por ejemplo alcanilo inferior (de 2 a 5 átomos de carbono), benzoilo sustituido opcionalmente,

etcétera).

El grupo capaz de formar un anión o convertible al mismo puede ser cualquiera siempre y cuando sea capaz de formar un anión (por ejemplo, COO^- , un derivado del mismo y
5 similares) o sea convertible al mismo químicamente o bajo condiciones biológicas, es decir fisiológicas (por ejemplo, una reacción in vivo tal como oxidación, reducción, hidrólisis, etcétera por medio de enzimas en el cuerpo). R^2 puede ser un grupo carboxilo o un profármaco del mismo. R^2 se
10 puede convertir biológica o químicamente a un anión en el cuerpo vivo y similares.

Los ejemplos del sustituyente para R^2 incluyen $-\text{COOH}$ y una sal del mismo, $-\text{COOMe}$, $-\text{COOEt}$, $-\text{COOtBu}$, $-\text{COOPr}$, pivaloiloximetoxicarbonilo, 1-(ciclohexiloxycarbonilo)-
15 etoxicarbonilo, 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetoxicarbonilo, acetoximetiloxycarbonilo, propioniloximetoxicarbonilo, n-butiriloximetoxicarbonilo, isobutiriloximetoxicarbonilo, 1-(etoxicarbonilo)-etoxicarbonilo, 1-(acetiloxi)-etoxicarbonilo, 1-(isobutiriloxi)-etoxicarbonilo, ciclohexilcarboniloximetoxi-
20 carbonilo, benzoiloximetoxicarbonilo, cinamiloxycarbonilo, ciclopentilcarboniloximetoxicarbonilo y similares.

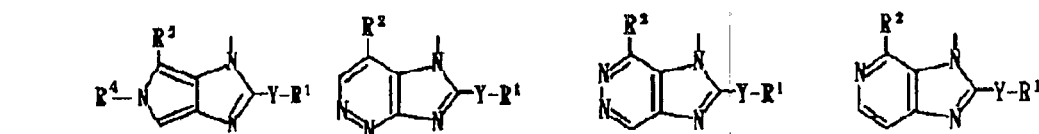
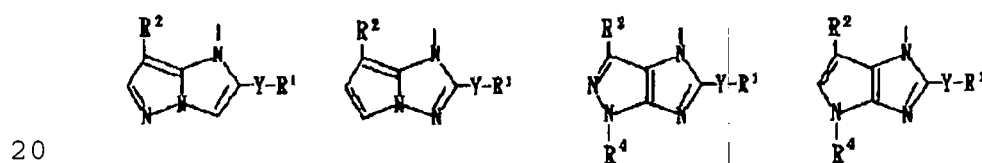
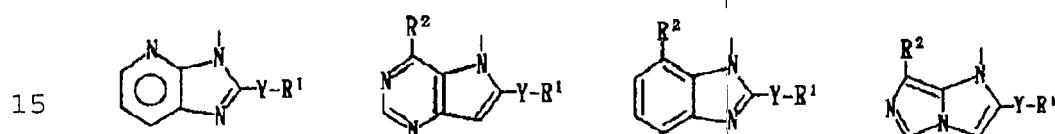
R^2 es preferiblemente un grupo representado por la fórmula: $-\text{CO}-\text{D}$,
en donde D es un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi inferior
25 (de 1 a 4 átomos de carbono) en donde la porción alquilo es

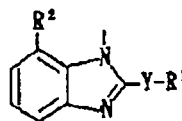
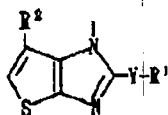
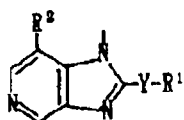
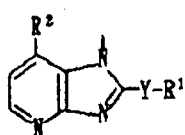
64
75

sustituida opcionalmente por un grupo hidroxilo, amino, halógeno, alcanoiloxi inferior (de 2 a 6 átomos de carbono) (por ejemplo, acetiloxi, pivaloiloxi, etcétera), alcoxi-carboniloxi inferior (de 1 a 6 átomos de carbono) (por ejemplo metoxycarboniloxi, etoxycarboniloxi, ciclohexiloxycarboniloxi, etcétera) o alcoxi inferior (de 1 a 4 átomos de carbono).

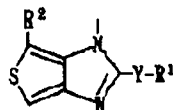
El residuo heterocíclico representado por la fórmula (III) tiene opcionalmente además, aparte de los grupos representados por $Y-R^1$ y R^2 , un sustituyente ejemplificado por halógeno (por ejemplo F, Cl, Br etcétera), ciano, nitro, alquilo inferior (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxi inferior (de 1 a 4 átomos de carbono), un grupo amino sustituido opcionalmente [por ejemplo amino, N-alquilamino inferior (de 1 a 4 átomos de carbono) (por ejemplo metilamino etcétera), N,N-di-alquilamino inferior (de 1 a 4 átomos de carbono) (por ejemplo dimetilamino etcétera), N-arilamino (por ejemplo fenilamino etcétera), amino alicíclico (por ejemplo morfolino, piperidino, piperazina, N-fenilpiperazino, etcétera)], un grupo representado por la fórmula: $-CO-D'$, en donde D' es un grupo hidroxilo o grupo alcoxi inferior (de 1 a 4 átomos carbono) en donde la porción alquilo es sustituida opcionalmente por un grupo hidroxilo, alcoxi inferior (de 1 a 4 átomos de carbono), alcanoiloxi inferior (de 2 a 6 átomos de carbono) (por ejemplo acetiloxi, pivaloiloxi, etcétera) o

alcoxicarboniloxi inferior (de 1 a 6 átomos de carbono) (por ejemplo metoxycarboniloxi, etoxycarboniloxi, ciclohexiloxicarboniloxi, etcétera) y tetrazolilo, trifluorometanosulfonilamino, fosfono o sulfo, cada uno
 5 protegido opcionalmente con alquilo inferior (de 1 a 4 átomos carbono) o acilo (por ejemplo alcanilo inferior (de 2 a 5 átomos de carbono), benzoilo sustituido opcionalmente etcétera). Uno o dos de estos sustituyentes son sustituidos opcionalmente de manera simultánea en posiciones opcionales
 10 del anillo que constituye el residuo heterocíclico. Como el residuo heterocíclico fusionado que contiene nitrógeno que es representado por la fórmula (III), las fórmulas:



66
77

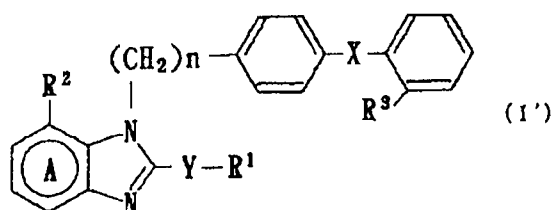
5



en donde $Y-R^1$, R^2 y R^4 son como se definiera anteriormente, son preferibles y bencimidazolilo, tienoimidazolilo e
10 imidazopiridinilo (particularmente bencimidazolilo y tienoimidazolilo) son preferibles.

De los compuestos representados por la fórmula (I) mencionada anteriormente, los compuestos representados por la fórmula (I'):

15



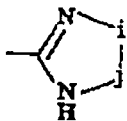
en donde el anillo A es un anillo de benceno el cual puede
20 tener además un sustituyente aparte del grupo representado por R^2 ; R^1 es un átomo de hidrógeno o un residuo de hidrocarburo sustituido opcionalmente; R^3 es un grupo capaz de formar un anión o un grupo convertible al mismo; X muestra que el grupo fenileno y el grupo fenilo se enlazan
25 directamente o por vía de un separador que tiene no más de

67
78

dos cadenas atómicas; R^2 es un grupo carboxilo esterificado
opcionalmente; Y es un enlace, $-O-$, $-S(O)_m-$ (donde m es 0, 1
o 2) o $-N(R^4)-$ (donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo
alquilo sustituido opcionalmente); y n es un número entero de
5 1 o 2] o sales del mismo (algunas veces posteriormente en
este documento es referido como el compuesto (I')). Más
específicamente, del ácido bencimidazol-7-carboxílico o un
derivado del mismo dado a conocer en los documentos EP-A-
0425921 y EP-A-0459136, se puede emplear cualquier compuesto
10 cristalino pobremente soluble.

De éstos, es preferible el compuesto (I'), el cual
es el compuesto (I') en donde R^1 es un grupo alquilo inferior
(de 1 a 5 átomos de carbono) (preferiblemente un grupo
alquilo inferior (de 2 a 3 átomos de carbono)) sustituido
15 opcionalmente por un grupo hidroxilo, un grupo amino,
halógeno o un grupo alcoxi inferior (de 1 a 4 átomos de
carbono); R^2 es un grupo representado por la fórmula: $-CO-D$,
[en donde D es un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi inferior
(de 1 a 4 átomos de carbono) en donde la porción alquilo es
20 sustituida opcionalmente por un grupo hidroxilo, amino,
halógeno, alcanoiloxi inferior (de 2 a 6 átomos de carbono)
(por ejemplo, acetiloxi, pivaloiloxi, etcétera), alcoxi-
caboniloxi inferior (de 1 a 6 átomos de carbono) (por ejemplo
metoxycarboniloxi, etoxycarboniloxi, ciclohexiloxycarboniloxi,
25 etcétera) o alcoxi inferior (de 1 a 4 átomos de carbono)]; el

anillo A es un anillo de benceno el cual puede tener además, aparte del grupo representado por R^2 , los sustituyentes seleccionados de halógeno (por ejemplo F, Cl, Br, etcétera), alquilo inferior (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxi inferior (de 1 a 4 átomos de carbono), nitro, un grupo representado por la fórmula: $-CO-D'$ [en donde D' es un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi inferior (de 1 a 4 átomos carbono) en donde la porción alquilo es sustituida opcionalmente por un grupo hidroxilo, alcoxi inferior (de 1 a 4 átomos de carbono), alcanoiloxi inferior (de 2 a 6 átomos de carbono) (por ejemplo acetiloxi, pivaloiloxi, etcétera) o alcoxi-carboniloxi inferior (de 1 a 6 átomos de carbono) (por ejemplo metoxycarboniloxi, etoxycarboniloxi, ciclohexiloxycarboniloxi, etcétera)] y amino sustituido opcionalmente por alquilo inferior (de 1 a 4 átomos carbono) preferiblemente un anillo de benceno que tiene opcionalmente un sustituyente tal como alquilo inferior (de 1 a 4 átomos de carbono), halógeno, etcétera, diferentes de un grupo para R^2 , más preferiblemente un anillo de benceno que no tiene sustituyentes diferentes de un grupo para R^2 ; Y es un enlace, $-O-$, $-S-$ o $N(R^4)-$ [en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior (de 1 a 4 átomos de carbono)]: R^3 es un grupo tetrazolilo, un compuesto representado por la fórmula:



en donde i es $-O-$ o $-S-$, j es $>C=O$, $>C=S$ o $>S(O)_m$ (en donde m

69
80

es 0, 1 o 2), (por ejemplo, un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo y similares) o un grupo carboxilo, cada uno de los cuales es protegido opcionalmente con alquilo inferior (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido opcionalmente (por ejemplo metilo, trifenilmetilo, metoximetilo, etoximetilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, etcétera) o un grupo acilo (alcanoilo inferior (de 2 a 5 átomos de carbono), benzoilo, etcétera); n es 1; y X es un enlace.

Como el compuesto representado por la fórmula (I),
10 se utiliza preferiblemente el ácido 2-etoxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-bencimidazol-7-carboxílico, ácido 2-etoxi-1-{[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil}bencimidazol-7-carboxílico (candesartán) o 2-etoxi-1-{[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil}bencimidazol-7-carboxilato de 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)etilo (candesartán cilexetilo) y en particular se utiliza preferiblemente el ácido 2-etoxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-bencimidazol-7-carboxílico.

20 Como las sales del compuesto representado por la fórmula (I), se pueden mencionar sales farmacéuticamente aceptables y se pueden mencionar, por ejemplo, sales de un compuesto representado por la fórmula (I) con una base inorgánica, sales del mismo con una base orgánica, sales del mismo con un ácido inorgánico, sales del mismo con un ácido

orgánico, sales del mismo con un aminoácido básico o ácido y similares. Como ejemplos preferibles de las sales con una base inorgánica se pueden mencionar, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y
5 similares; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sal de aluminio, sal de amonio y similares. Como ejemplos preferibles de sales con la base inorgánica se pueden mencionar, por ejemplo, sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina,
10 dietanolamina, trietanolamina, díciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares. Como ejemplos preferibles de las sales con un ácido inorgánico se pueden mencionar, por ejemplo, sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares.
15 Como ejemplos preferibles de las sales con un ácido orgánico se pueden mencionar, por ejemplo, sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido
20 bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares. Como ejemplos preferibles de las sales con un aminoácido básico se pueden mencionar, por ejemplo, sales con arginina, lisina, ornitina y similares y como ejemplos preferibles de las sales con un aminoácido ácido se pueden mencionar, por ejemplo,
25 sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

Pl
82

Como el ingrediente activo utilizado en la presente invención es preferible el ácido 2-etoxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-bencimidazol-7-carboxílico (compuesto A).

5 Como la sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo a utilizarse en la presente invención, se utiliza una sustancia similar a grasa y aceite que tiene generalmente un punto de fusión de aproximadamente 20°C a 90°C, preferiblemente de 20°C a 60°C. Cualquier
10 sustancia se puede utilizar siempre y cuando no afecte de manera adversa al ingrediente activo. En la producción de la composición farmacéutica de la presente invención, la sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo se puede agregar uniformemente con el ingrediente
15 activo en comparación con sustancias similares a grasa y aceite que tienen un punto de fusión alto y, como resultado, se puede obtener una composición farmacéutica más estable sin descomposición y similares del ingrediente activo. La sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de
20 fusión bajo puede ser soluble o insoluble en agua. Como se utiliza en este documento, los ejemplos de una sustancia similar a grasa y aceite soluble en agua que tiene un punto de fusión bajo incluyen el polímero de óxido de alquileno mencionado posteriormente. Como la sustancia similar a grasa
25 y aceite que tiene un punto de fusión bajo a utilizarse en la

presente invención se pueden mencionar, por ejemplo, hidrocarburo, ácido graso superior, alcohol superior, éster de ácido graso de alcohol polihídrico, éter de alcohol superior de alcohol polihídrico, polímero o copolímero de 5 óxido de alquileo y similares, de los cuales se utilizan preferiblemente el éster de ácido graso de alcohol polihídrico, éter de alcohol superior de alcohol polihídrico, polímero o copolímero de óxido de alquileo, particularmente, polímero de óxido de alquileo.

10 Como hidrocarburo se pueden mencionar, por ejemplo, el n-alcano que tiene de 17 a 50 átomos de carbono tal como n-heptadecano, n-octadecano, n-nonadecano, n-eicosano, n-heneicosano, n-docosano, n-tricosano, n-tetracosano, n-pentacosano, n-triacontano, n-pentatriacontano, n- 15 tetracontano, n-pentacontano y similares y mezclas de los mismos (vaselina, cera de parafina, cera microcristalina, etcétera) y similares.

 Como el ácido graso superior se puede mencionar, por ejemplo, el ácido cáprico, ácido láurico, ácido 20 mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquidónico, ácido behénico, ácido lignocérico, ácido cerótico y una mezcla de los mismos, ácido graso superior recuperado de grasa y aceite naturales y similares.

 Como el alcohol superior se pueden mencionar, por 25 ejemplo, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol

cetílico, alcohol estearílico, alcohol araquílico y una mezcla de los mismos, alcohol superior recuperado de aceite natural y similares.

Como el éster de ácido graso de alcohol polihídrico, se pueden mencionar los ésteres de alcohol que tienen dos o más grupos hidroxilo en una molécula (por ejemplo, alquilenglicol tal como etilenglicol, propilenglicol y similares, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, polipropilenglicol o copolímeros de los mismos y similares, sacáridos tales como sorbitol, sacarosa y similares, compuesto de deshidratación intramolecular de sorbitol tal como 1,5-sorbitan, 1,4-sorbitan, 3,6-sorbitan y similares, glicerol, dietanolamina, pentaeritritol y similares) y ácido graso (por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido pelargónico, ácido cáprico, ácido undecílico, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido heptadecílico, ácido esteárico, ácido nonadecánico, ácido undecilénico, ácido oléico, ácido elaidico, ácido sórbico, ácido linólico, ácido linolénico, ácido araquidónico, ácido estearólico y similares), específicamente, por ejemplo, éster de ácido graso de sorbitan que tiene un peso molecular de 400 a 900 tales como monoestearato de sorbitan, triestearato de sorbitan, monooleato de sorbitan, sesquioleato de sorbitan, monopalmitato de sorbitan y similares; éster de ácido graso

14
85

de polioxialquileno-sorbitan que tiene un peso molecular de 1000 a 1500 tales como triestearato de polioxietileno-sorbitan, monooleato de polioxietileno-sorbitan, tripalmitato de polioxietileno-sorbitan y similares; ésteres de ácido

5 graso de polioxialquileno-sorbitol tales como hexaestearato de polioxietileno-sorbitol, hexaoleato de polioxietileno-sorbitol, triestearato de polioxietileno-sorbitol, tetralaurato de polioxietileno-sorbitol y similares; derivados de cera de abeja de polioxietileno-sorbitol tal

10 como derivado de cera de abeja de polioxietileno-sorbitol y similares; derivados de lanolina de polioxialquileno tales como derivados de lanolina de polioxietileno y similares; ésteres de ácido graso de propilenglicol que tienen un peso molecular de 200 a 700 tales como monopalmitato de

15 propilenglicol, monoestearato de propilenglicol, dilaurato de propilenglicol, dimiristato de propilenglicol, dipalmitato de propilenglicol, diestearato de propilenglicol y similares; éster de ácido graso de alquilenglicol tales como ésteres de ácido graso de etilenglicol que tienen un peso molecular de

20 500 a 1200 tales como monolaurato de etilenglicol, palmitato de etilenglicol, margarato de etilenglicol, estearato de etilenglicol, dilaurato de etilenglicol, dimiristato de etilenglicol, dipalmitato de etilenglicol, dimargarato de etilenglicol y similares; derivados de aceite de ricino de

25 polioxialquileno que tienen un peso molecular de 3,500 a

4,000 tal como el derivado del aceite de ricino de polioxietileno y similares; ésteres de ácidos grasos de polioxialquileno que tienen un peso molecular de 1900 a 1200 tales como estearato de polioxietileno, oleato de polioxietileno, palmitato de polioxietileno, linolato de polioxietileno y similares; ésteres de ácido monograso de glicerol que tienen un peso molecular de 300 a 600 tales como monoacetato de glicerol, monopropionato de glicerol, monoestearato de glicerol, monooleato de glicerol, monopalmitato de glicerol, monolinolato de glicerol y similares; ésteres de sacarosa de ácidos grasos que tienen un peso molecular de 400 a 1,300 tales como monolaurato de sacarosa, monomiristato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa, monoestearato de sacarosa, trimiristato de sacarosa, tripalmitato de sacarosa, triestearato de sacarosa y similares.

Como los éteres de alcohol superior de alcohol polihídrico, se utilizan frecuentemente éteres de alcohol polihídrico (aquellos citados como el componente de alcohol del éster de ácido graso mencionado anteriormente de alcohol polihídrico) y alcohol de ácido graso superior (por ejemplo alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol oleílico, alcohol octílico, alcohol decílico), específicamente, por ejemplo, éteres de alcohol superior de polioxietileno tales como éter de alcohol laurílico de polioxietileno, éter de

76
87

alcohol cetílico de polioxietileno, éter de alcohol
estearílico de polioxietileno, éter de alcohol oleílico de
polioxietileno, éter de alcohol octílico de polioxietileno,
éter de alcohol decílico de polioxietileno y similares,
5 éteres de alcohol superior de polioxipropileno polioxietileno
tales como éter de alcohol cetílico de
polioxipropileno polioxietileno, éter de alcohol estearílico de
polioxipropileno polioxietileno, éter de alcohol oleílico de
polioxipropileno polioxietileno, éter de alcohol octílico de
10 polioxipropileno polioxietileno, éter de alcohol laurílico de
polioxipropileno polioxietileno y similares.

Como los polímeros de óxido de alquileo, se
utilizan preferiblemente aquellos que tienen un peso
molecular de 1,000 a 10,000 (por ejemplo, polietilenglicol
15 6000 (Macrogol 6000) etcétera). Como el óxido de alquileo se
pueden mencionar, por ejemplo, óxido de etileno, óxido de
propileno, óxido de trimetileno, tetrahidrofurano y similares
(preferiblemente, óxido de etileno). Como los copolímeros de
óxido de alquileo, se utiliza preferiblemente un copolímero
20 de dos o más de los óxidos de alquileo mencionados
anteriormente y que tienen un peso molecular de 1,000 a
10,000. Estas sustancias similares a grasa y aceite que
tienen un punto de fusión bajo se pueden utilizar solas o en
una combinación de dos o más clases de las mismas.

25 Como la sustancia aglutinante de viscosidad baja a

FF
88

utilizarse en la presente invención, se utiliza una sustancia aglutinante que tiene una viscosidad menor que aproximadamente 6 mPa·s, de preferencia de aproximadamente 1 - aproximadamente 6 mPa·s, de manera más preferible de aproximadamente 1 - aproximadamente 4 mPa·s, medida a 20°C utilizando un viscosímetro modelo B de solución acuosa al 2% (viscosímetro de tipo Brookfield) y se utiliza cualquier sustancia aglutinante siempre y cuando no ejerza una influencia adversa sobre el ingrediente activo. Como la sustancia aglutinante se utilizan, por ejemplo, un derivado de celulosa, almidón pregelatinizado, almidón parcialmente pregelatinizado, polivinilpirrolidona, pululano, dextrina, goma arábiga y similares, dándole preferencia a los derivados de celulosa. Como el derivado de celulosa se utilizan, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y similares, dándole preferencia a la hidroxipropilcelulosa.

Como la sustancia aglutinante de viscosidad baja a utilizarse en la presente invención, es preferible la hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, productos comercialmente disponibles tales como NIPPON SODA CO., LTD. grado SSL, grado SL y similares) que tiene una viscosidad de aproximadamente 1 - aproximadamente 4 mPa·s medida a 20°C utilizando un viscosímetro modelo B de solución acuosa al 2%.

Como la composición farmacéutica sólida de la

presente invención se puede mencionar, por ejemplo, una forma de dosificación sólida que es adecuada para la administración oral tal como una tableta, gránulo, gránulos finos, cápsula, píldora y similares, dándole preferencia a la tableta.

5 La forma de dosificación sólida se puede producir por medio de un método conocido *per se* (por ejemplo, el método descrito en la Farmacopea Japonesa 14^a Edición, General Principles). Por ejemplo, una tableta se puede producir al incorporar una sustancia aglutinante de

10 viscosidad baja y una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión más bajo en el ingrediente activo, seguido por sujetar la mezcla al moldeo. La incorporación se conduce por medio de un método empleado convencionalmente en el campo de las preparaciones farmacéuticas, tal como mezcla,

15 amasadura, heñido, tamizado, agitación y similares. Por ejemplo, una sustancia aglutinante de viscosidad baja, un ingrediente activo y una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión más bajo se pueden mezclar directamente (adición en un estado de polvo) o se agrega un

20 solvente a la mezcla, seguido por la amasadura, granulación y secado convencionales. Alternativamente, una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión más bajo y una sustancia aglutinante de viscosidad baja se disuelven en un solvente adecuado, luego la solución se

25 mezcla uniformemente con el ingrediente activo, seguido por

la amasadura, granulación y secado convencionales (adición en un estado líquido). Adicionalmente, un material líquido que contiene una sustancia aglutinante de viscosidad baja y una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión más bajo y un material líquido que contiene el ingrediente activo se pueden pulverizar independientemente sobre un material en polvo tal como un excipiente, seguido por la mezcla del material resultante. En el caso de la "adición en un estado líquido", se puede emplear cualquier solvente el cual no ejerce influencia indeseable sobre el ingrediente activo, por ejemplo, agua, dimetilformamida, acetona, etanol, alcohol propílico, alcohol isopropílico, alcohol butílico, cloruro de metileno, tricloroetano etcétera. Después de completar la combinación, el material se sujeta a un proceso de moldeo convencional bajo presurización para preparar tabletas que contienen el ingrediente activo. El moldeo bajo presurización significa que un material se comprime bajo presurización en una forma deseada, lo cual se refiere mucho más generalmente a la formación de tabletas.

También es posible agregar una variedad de aditivos para emplearse para la preparación de la composición farmacéutica, sólida de la presente invención en un paso adecuado. Por ejemplo, se pueden agregar los excipientes tales como celulosa cristalina (por ejemplo Avicel PH 101 (manufacturado por Asahi Chemical Industry Co., Ltd.)),

~~80~~
91

carboximetilcelulosa de calcio, almidón de maíz, almidón de trigo, lactosa, sacarosa, glucosa, sulfato de calcio, fosfato de calcio, cloruro de sodio, etcétera, sustancias aglutinantes tales como goma arábiga, gelatina, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa (algunas veces en este documento más adelante abreviada como HPC), hidroxipropilmetilcelulosa, etcétera, lubricantes tales como estearato de magnesio, talco, silicato de aluminio sintético, lauril-sulfato de sodio, ácido bórico, óxido de magnesio, parafina, etcétera, colorantes, agentes savorizantes, agentes para mejorar el olor y similares.

Adicionalmente, la composición farmacéutica, sólida de la presente invención también se puede preparar en tabletas revestidas. El revestimiento se puede conducir por medio de un método conocido *per se*. Como los agentes de revestimiento, se pueden utilizar agentes de revestimiento convencionales (por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, etcétera) y como agentes auxiliares para el revestimiento se hace uso de, por ejemplo, polietilenglicol 6000, polisorbato (por ejemplo Tween 80^{MR} etcétera), óxido de titanio y pigmentos tales como óxido de hierro rojo.

La composición farmacéutica, sólida de la presente invención contiene una sustancia aglutinante de viscosidad baja en una proporción de (la tableta revestida está sin

81
92

revestimiento) 0.5 - 15% en peso, preferiblemente 1 - 10% en peso, más preferiblemente 2 - 5% en peso, en la composición. La sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo está contenida en una proporción de (la tableta
5 revestida está sin revestimiento) 0.5 - 15% en peso, preferiblemente 1 - 10% en peso, más preferiblemente 2 - 5% en peso, en la composición. El ingrediente activo está contenido en una proporción de (la tableta revestida está sin revestimiento) 0.1 - 40% en peso, preferiblemente 1 - 30% en
10 peso, más preferiblemente 2 - 25% en peso, en la composición. El contenido del ingrediente activo es de aproximadamente 1 - aproximadamente 150 mg, de preferencia de aproximadamente 2 - aproximadamente 100 mg, de manera más preferible de aproximadamente 2 - aproximadamente 80 mg.

15 Desde el aspecto de desintegrabilidad, la composición farmacéutica, sólida de la presente invención se desintegra preferiblemente dentro de 30 minutos en una solución acuosa. La composición farmacéutica, sólida de la presente invención obtenida de esta manera por medio de la
20 adición de una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo y una sustancia aglutinante de viscosidad baja al ingrediente activo suprime la descomposición con el tiempo debido al moldeo y se vuelve una preparación extremadamente útil desde el punto de vista
25 clínico que es superior en la propiedad de disolución.

82
93

La composición farmacéutica, sólida de la presente invención se puede administrar de manera segura como un agente farmacéutico para un mamífero (por ejemplo, humano, perro, conejo, rata, ratón y similares).

5 La dosis de un paciente particular se determina en consideración a la edad, peso corporal, condición de salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, velocidad de eliminación, combinación de fármacos y similares, así como también la gravedad de la enfermedad para la cual el paciente
10 se está sometiendo al tratamiento. La dosis diaria es de aproximadamente 0.05 - 500 mg, preferiblemente de 0.1 - 100 mg, como un compuesto representado por la fórmula (I).

Como la "sustancia aglutinante de viscosidad baja", "ingrediente activo" y "sustancia similar a grasa y aceite
15 que tiene un punto de fusión bajo" en el "método para mejorar la disolución de un ingrediente activo de una composición farmacéutica, sólida que comprende el ingrediente activo y una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo, el cual comprende utilizar una sustancia
20 aglutinante de viscosidad baja" de la presente invención, se pueden mencionar aquellos mencionados anteriormente y similares. Como la "composición farmacéutica, sólida", se pueden mencionar aquellas ejemplificadas como la composición farmacéutica, sólida, mencionada anteriormente de la presente
25 invención y similares. De acuerdo con el método de la

82
94

presente invención, por ejemplo, la disolución del ingrediente activo de una composición farmacéutica, sólida se puede mejorar por medio de la adición de una sustancia aglutinante de viscosidad baja a una composición farmacéutica, sólida que contiene el ingrediente activo y una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo.

Ejemplos

La presente invención se explica con mayor detalle a continuación al hacer referencia a los Ejemplos y Ejemplos de Referencia, los cuales no se deben considerar como limitantes.

El compuesto A es el ácido 2-etoxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-bencimidazol-7-carboxílico (punto de fusión: 191°C, solubilidad en agua a 20°C de aproximadamente 0.006 g/L). En los siguientes Ejemplos y Ejemplos de Referencia, los productos compatibles de la Farmacopea Japonesa 14ª Edición o Japanese Pharmaceutical Excipients 2003 se utilizaron como los aditivos de preparación. De los aditivos de preparación, mientras que el estearato de magnesio también es el producto compatible de la Farmacopea Japonesa 14ª Edición, como otros aditivos de preparación, tiene particularmente una relación de contenido de ácido esteárico no menor que aproximadamente 90% (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.).

84
95**Ejemplo 1**

Utilizando un granulador de lecho fluidizado (POWREX, Lab-1) y de acuerdo con la siguiente formulación (Tabla 1), el compuesto A obtenido en el Ejemplo de Referencia 4, lactosa y almidón de maíz se mezclaron y una solución acuosa de polietilenglicol 6000 como una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo en hidroxipropilcelulosa (viscosidad 2 - 3.4 mPa·s) se pulverizó como un líquido aglutinante, se granuló, se secó y se dimensionó. La hidroxipropilcelulosa sustituida inferior y el estearato de magnesio se agregaron y se mezclaron y a la mezcla se le dio forma de tabletas utilizando una máquina para la formación de tabletas (Shimadzu Corporation, AUTOGRAPH AG-1) con un troquel biconvexo de 8.0 mmφ a un peso de 200 mg, presión 8.5 kN.

Ejemplo 2

Utilizando un granulador de lecho fluidizado (POWREX, Lab-1) y de acuerdo con la siguiente formulación (Tabla 1), el compuesto A obtenido en el Ejemplo de Referencia 4, lactosa y almidón de maíz se mezclaron y una solución acuosa de polietilenglicol 6000 como una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo en hidroxipropilcelulosa (viscosidad 2 - 3.4 mPa·s) se pulverizó como un líquido aglutinante, se granuló, se secó y se dimensionó. La hidroxipropilcelulosa sustituida inferior y el

DS
96

estearato de magnesio se agregaron y se mezclaron y a la mezcla se le dio forma de tabletas utilizando una máquina para la formación de tabletas (Shimadzu Corporation, AUTOGRAPH AF-1) con un troquel convexo tipo ovalado de 13 mm x 8 mm a un peso de 400 mg, presión 10.5 kN.

Ejemplo 3

Utilizando un granulador de lecho fluidizado (POWREX, FD-55) y de acuerdo con la siguiente formulación (Tabla 2), el compuesto A obtenido en el Ejemplo de Referencia 5, lactosa y almidón de maíz se mezclaron y una solución acuosa de polietilenglicol 6000 como una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo en hidroxipropilcelulosa (viscosidad 2 - 3.4 mPa·s) se pulverizó como un líquido aglutinante, se granuló, se secó y se dimensionó. La hidroxipropilcelulosa sustituida inferior, celulosa cristalina y estearato de magnesio se agregaron y se mezclaron y a la mezcla se le dio forma de tabletas utilizando una máquina para la formación de tabletas (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., Correct 19K) con un troquel biconvexo de 7 mmφ a un peso de 130 mg, presión 7 kN.

Ejemplo 4

Utilizando un granulador de lecho fluidizado (POWREX, FD-5S) y de acuerdo con la siguiente formulación (Tabla 2), el compuesto A obtenido en el Ejemplo de Referencia 5, lactosa y almidón de maíz se mezclaron y una

solución acuosa de polietilenglicol 6000 como una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo en hidroxipropilcelulosa (viscosidad 2 - 3.4 mPa·s) se pulverizó como un líquido aglutinante, se granuló, se secó y se dimensionó. La hidroxipropilcelulosa sustituida inferior, celulosa cristalina y estearato de magnesio se agregaron y se mezclaron y a la mezcla se le dio forma de tabletas utilizando una máquina para la formación de tabletas (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., Correct 19K) con un troquel biconvexo de 8.5 mmφ a un peso de 260 mg, presión 7 kN.

Ejemplo 5

Utilizando un granulador de lecho fluidizado (POWREX, FD-5S) y de acuerdo con la siguiente formulación (Tabla 2), el compuesto A obtenido en el Ejemplo de Referencia 5, lactosa, almidón de maíz y celulosa cristalina se mezclaron y una solución acuosa de polietilenglicol 6000 como una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo en hidroxipropilcelulosa (viscosidad 2 - 3.4 mPa·s) se pulverizó como un líquido aglutinante, se granuló, se secó y se dimensionó. La hidroxipropilcelulosa sustituida inferior, celulosa cristalina y estearato de magnesio se agregaron y se mezclaron y a la mezcla se le dio forma de tabletas utilizando una máquina para la formación de tabletas (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., Correct 19K) con un troquel biconvexo de 7 mmφ a un peso de 130 mg, presión 7 kN.

87
98**Ejemplo 6**

Utilizando un granulador de lecho fluidizado (POWREX, FD-5S) y de acuerdo con la siguiente formulación (Tabla 2), el compuesto A obtenido en el Ejemplo de Referencia 5, lactosa, almidón de maíz y celulosa cristalina se mezclaron y una solución acuosa de polietilenglicol 6000 como una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo en hidroxipropilcelulosa (viscosidad 2 - 3.4 mPa·s) se pulverizó como un líquido aglutinante, se granuló, se secó y se dimensionó. La hidroxipropilcelulosa sustituida inferior, celulosa cristalina y estearato de magnesio se agregaron y se mezclaron y a la mezcla se le dio forma de tabletas utilizando una máquina para la formación de tabletas (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., Correct 19K) con un troquel biconvexo de 8.5 mmφ a un peso de 260 mg, presión 7 kN.

Ejemplo de Referencia 1

Utilizando un granulador de lecho fluidizado (POWREX, FD-5S) y de acuerdo con la siguiente formulación, el compuesto A obtenido en el Ejemplo de Referencia 4, lactosa y almidón de maíz se mezclaron y una solución acuosa de polietilenglicol 6000 como una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo en hidroxipropilcelulosa (viscosidad 6 - 10 mPa·s) se pulverizó como un líquido aglutinante, se granuló, se secó y se

88
99

dimensionó. La hidroxipropilcelulosa sustituida inferior y el estearato de magnesio se agregaron y se mezclaron y a la mezcla se le dio forma de tabletas utilizando una máquina para la formación de tabletas (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.,
5 Correct 19K) con un troquel biconvexo de 6.5 mmφ a un peso de 100 mg, presión 7 kN.

Ejemplo de Referencia 2

Utilizando un granulador de lecho fluidizado (POWREX, Lab-1) y de acuerdo con la siguiente formulación, el
10 compuesto A obtenido en el Ejemplo de Referencia 4, lactosa y almidón de maíz se mezclaron y una solución acuosa de polietilenglicol 6000 como una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo en hidroxipropilcelulosa (viscosidad 6 - 10 mPa·s) se pulverizó
15 como un líquido aglutinante, se granuló, se secó y se dimensionó. La hidroxipropilcelulosa sustituida inferior y el estearato de magnesio se agregaron y se mezclaron y a la mezcla se le dio forma de tabletas utilizando una máquina para la formación de tabletas (Shimadzu Corporation,
20 AUTOGRAPH AG-1) con un troquel biconvexo de 8.0 mmφ a un peso de 200 mg, presión 8.5 kN.

Ejemplo de Referencia 3

Utilizando un granulador de lecho fluidizado (POWREX, Lab-1) y de acuerdo con la siguiente formulación, el
25 compuesto A obtenido en el Ejemplo de Referencia 4, lactosa y

almidón de maíz se mezclaron y una solución acuosa de polietilenglicol 6000 como una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo en hidroxipropilcelulosa (viscosidad 6 - 10 mPa·s) se pulverizó como un líquido aglutinante, se granuló, se secó y se dimensionó. La hidroxipropilcelulosa sustituida inferior y el estearato de magnesio se agregaron y se mezclaron y a la mezcla se le dio forma de tabletas utilizando una máquina para la formación de tabletas (Shimadzu Corporation, AUTOGRAPH AG-1) con un troquel convexo tipo ovalado de 13 mm x 8 mm a un peso de 400 mg, presión 10.5 kN.

Ejemplo de Referencia 4

Al 2-etoxi-1- $\{[2'-(5\text{-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il})\text{bifenil-4-il}] \text{metil}\}$ -1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo (10 g) se agregó NaOH 0.40 N (167 mL) y la mezcla se agitó a 65-75°C durante 1-1.5 horas. La mezcla se ajustó a pH 8 a temperatura ambiente con HCl 1 N, se agregó carbón activado (0.5 g) y la mezcla se agitó. El carbón activado se filtró y el residuo se lavó con agua (17 mL). La mezcla se ajustó a pH 3 con HCl 1N a 0-5°C. La mezcla se agitó a 40-45°C y luego a 0-10°C. Los cristales precipitados se recolectaron por medio de la filtración, se lavaron con agua (17 mL x 2 veces) y

90
101

se secaron a 40°C para proporcionar el compuesto A como un polvo color blanco (9.3 g, rendimiento del 96%).

Ejemplo de Referencia 5

5 Al 2-etoxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo (10 g) se agregó NaOH 0.36 N (150 mL) y la mezcla se agitó a 65-75°C durante 1.5 horas. La mezcla se ajustó a pH 8 a temperatura
10 ambiente con HCl 1N, se agregó carbón activado (0.5 g) y la mezcla se agitó. El carbón activado se filtró y el residuo se lavó con agua (50 mL). La mezcla se ajustó a pH 3 con HCl 0.5 N a 9-15°C. La mezcla se agitó a 40-45°C y luego a 5-15°C. Los cristales
15 precipitados se recolectaron por medio de la filtración, se lavaron con agua (20 mL) y se secaron a 40°C para proporcionar el compuesto A como un polvo color blanco (9.3 g, rendimiento del 96%).

Ejemplo Experimental

20 Las tabletas obtenidas en los Ejemplos 1, 2 y Ejemplos de Referencia 1, 2, 3 se sometieron a una prueba de acuerdo con el Método de Prueba de Disolución 2 (Método de Paletas, 50 rpm, 37°C) y utilizando una mezcla de amortiguador de fosfato, pH
25 6.8/agua (1:1), 900 mL, como solución de prueba.

9H
102

Tabla 1

	Composición	Ej. de Ref. 1	Ej. de Ref. 2	Ej. de Ref. 3	Ejemplo 1	Ejemplo 2
	compuesto A	10.0	20.0	40.0	20.0	40.0
5	lactosa	51.0	102.0	204.0	102.0	204.0
	almidón de maíz	23.0	46.0	92.0	46.0	92.0
	hidroxipropilcelulosa (viscosidad 6-10 mPa·s)	3.0	6.0	12.0	-	-
10	hidroxipropilcelulosa (viscosidad 2-3.4 mPa·s)	-	-	-	6.0	12.0
	macrogol 6000 ^{MR}	3.0	6.0	12.0	6.0	12.0
	hidroxipropilcelulosa sustituida inferior	9.5	19.0	38.0	19.0	38.0
	estearato de magnesio	0.5	1.0	2.0	1.0	2.0
15	total	100.0	200.0	400.0	200.0	400.0

Tabla 2

	composición	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
	compuesto A	20	40	40	80
	lactosa	53.9	107.8	29.3	58.6
20	almidón de maíz	20	40	13	26
	hidroxipropilcelulosa (viscosidad 2-3.4 mPa·s)	4	8	4	8
	macrogol 6000 ^{MR}	4	8	4	8
	hidroxipropilcelulosa sustituida inferior	12.4	24.8	13	26
25					

celulosa cristalina	15	30	26	52
estearato de magnesio	0.7	1.4	0.7	1.4
total	130	260	130	260
forma	7 mmφ	8.5 mmφ	7 mmφ	8.5 mmφ

5

Como se muestra en las Figuras 1 y 2, una tableta que contiene una sustancia aglutinante de viscosidad baja muestra una propiedad de disolución superior en comparación con una tableta que contiene una sustancia aglutinante que tiene una viscosidad convencional y por medio de la adición de una sustancia aglutinante de viscosidad baja, la propiedad de disolución del fármaco se pudo controlar fácilmente.

Aplicabilidad Industrial

Puesto que la composición farmacéutica, sólida de la presente invención es simultáneamente superior en la estabilidad y la propiedad de disolución, es extremadamente útil como una técnica de preparación de productos farmacéuticos.

Esta solicitud se basa en la solicitud No. 2006-218145 presentada en Japón, los contenidos de la cual se incorporan en este documento a manera de referencia.

25

92
104

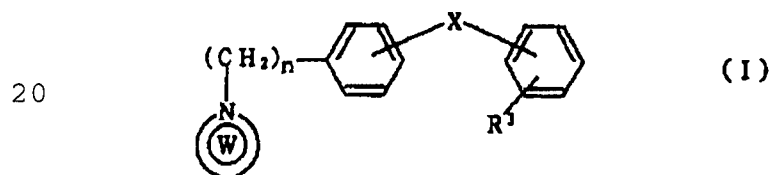
REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida, caracterizada porque comprende un ingrediente activo, una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo y una sustancia aglutinante de viscosidad baja.

2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el ingrediente activo es un compuesto cristalino pobremente soluble.

10 3. La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque el compuesto cristalino pobremente soluble tiene un punto de fusión de aproximadamente 75°C - aproximadamente 250°C y una solubilidad en agua no mayor que aproximadamente 1 g/L.

15 4. La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque el compuesto cristalino pobremente soluble es un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde el anillo W es un residuo heterocíclico que contiene N sustituido opcionalmente; R³ es un grupo capaz de formar un anión o un grupo convertible al mismo; X es un enlace directo o un separador que tiene una longitud atómica de dos o menos

25

9A
105

entre el grupo fenileno y el grupo fenilo; y N es un número entero de 1 o 2 o una sal del mismo.

5. La composición de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el compuesto 5 representado por la fórmula (I) o una sal del mismo es el ácido 2-etoxi-1-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-1H-bencimidazol-7-carboxílico.

6. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia similar a 10 grasa y aceite tiene un punto de fusión de 20°C - 90°C.

7. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia aglutinante de viscosidad baja es un derivado de celulosa de viscosidad baja.

15 8. La composición de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque el derivado de celulosa es hidroxipropilcelulosa.

9. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia 20 aglutinante de viscosidad baja es hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad de aproximadamente 1 - aproximadamente 4 mPa·s.

10. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque es una tableta.

25 11. Un método para mejorar la disolución de un

ingrediente activo de una composición farmacéutica, sólida que comprende el ingrediente activo y una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo, caracterizado porque comprende utilizar una sustancia
5 aglutinante de viscosidad baja.

96
107RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida que es superior en la estabilidad y la propiedad de disolución, en donde se mejora la propiedad de disolución de fármaco de una forma de dosificación sólida que contiene una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida que contiene un ingrediente activo, una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo y una sustancia aglutinante de viscosidad baja y un método para mejorar la disolución de un ingrediente activo de una composición farmacéutica sólida que contiene el ingrediente activo y una sustancia similar a grasa y aceite que tiene un punto de fusión bajo, el cual incluye utilizar una sustancia aglutinante de viscosidad baja.

FIG. 1

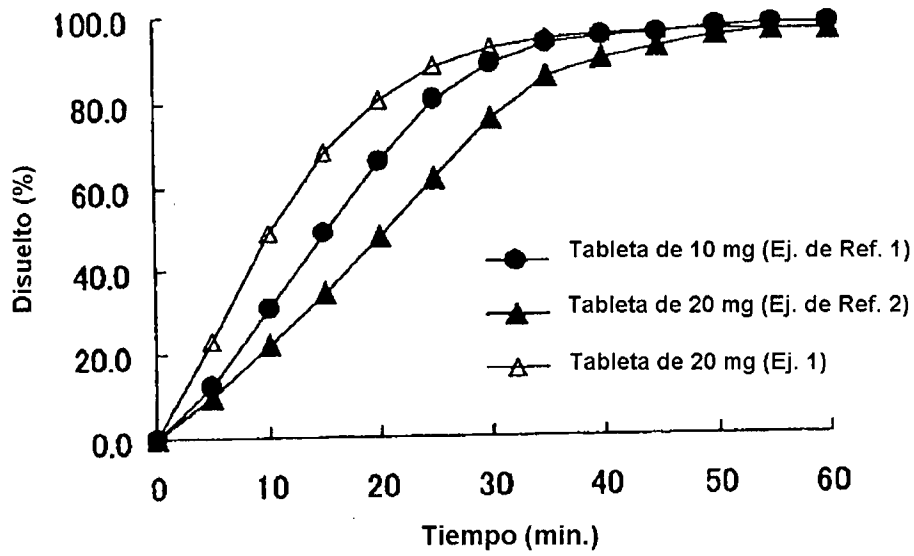
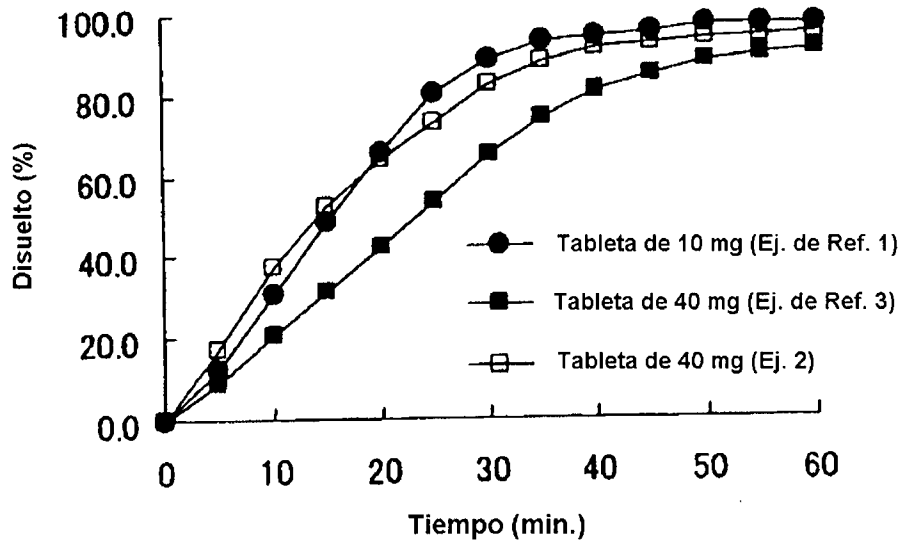


FIG. 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/065666

48
109

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K47/34(2006.01) i, A61K9/20(2006.01) i, A61K31/4245(2006.01) i, A61K47/38(2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K47/34, A61K9/20, A61K31/4245, A61K47/38

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2000-281564 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 10 October, 2000 (10.10.00), Par. No. [0001]; example 5 & WO 99/059544 A2 & JP 2000-302681 A & EP 1121103 A2 & US 6328994 B1 & US 2002/142034 A1 & JP 3746167 B2 & EP 1736144 A2 & EP 1121103 B1	1-3, 6-11 4, 5
X Y	JP 2005-220024 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 18 August, 2005 (18.08.05), Claims 1 to 4; Par. No. [0006]; examples 1 to 3, 7 to 10, 12 to 14 & WO 2004/067001 A1 & EP 1588708 A1 & US 2006/141128 A1	1-3, 6-11 4, 5

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

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
27 September, 2007 (27.09.07)Date of mailing of the international search report
09 October, 2007 (09.10.07)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

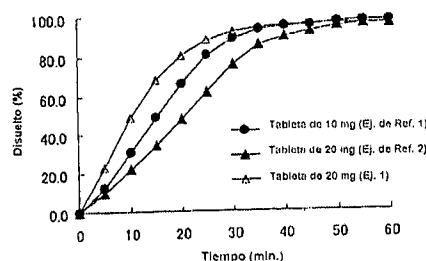
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

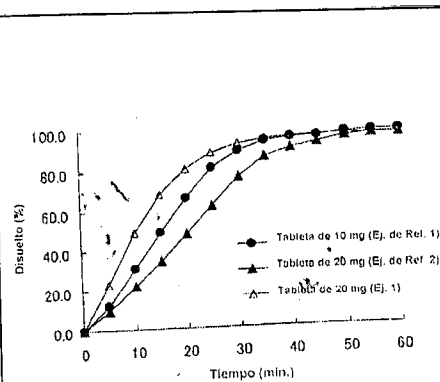
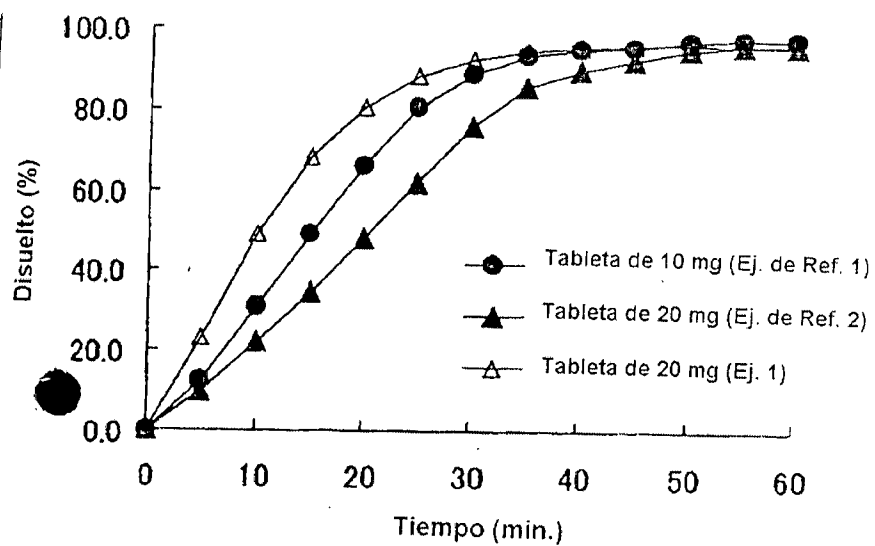
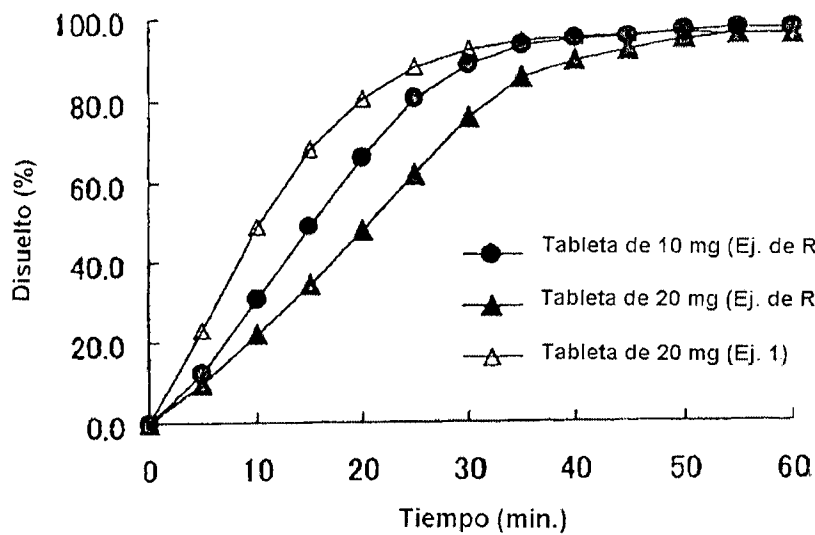
International application No.

PCT/JP2007/065666

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2000-053563 A (Bayer Yakuhin, Ltd.), 22 February, 2000 (22.02.00), Par. No. [0006]; examples 7 to 11 (Family: none)	1-2,6-11 4,5
X Y	JP 03-086830 A (Nippon Kayaku Co., Ltd.), 11 April, 1991 (11.04.91), Page 1, lower right column, lines 6 to 16; example 1 & EP 401695 A & EP 401695 B1 & JP 95002642 B2 & US 5609882 A	1-2,6-9,11 4,5
X Y	JP 11-035451 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 February, 1999 (09.02.99), Claims 1 to 3; Par. Nos. [0006] to [0008], [0020]; example 4 (Family: none)	1,6-11 4,5
X Y	WO 2004/078212 A1 (Astellas Pharma Inc.), 16 September, 2004 (16.09.04), Page 5, line 30 to page 6, line 11; page 11, lines 2 to 46; examples 7, 9 & US 2004/213845 A1 & EP 1523994 A1 & JP 2005-232185 A & JP 3755532 B2	1-2,6-11 4,5
Y	JP 05-194218 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 03 August, 1993 (03.08.93), Claims 1 to 3, 11; examples 1 to 3 & EP 546358 A2 & EP 546358 A3 & US 5534534 A & EP 546358 B1 & JP 2682353 B2	4
Y	JP 11-315034 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 16 November, 1999 (16.11.99), Claims 5, 9; example 1 & WO 99/044590 A1 & EP 1058541 A1 & US 6589547 B1 & US 2003/198676 A1 & EP 1058541 B1	5





112

102
113

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 16,802
FECHA : MARZO 2 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-024629- -00000-0000

Fecha: 2009-03-10 16:52:52 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 113

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	19779045	02/03/2009	49,796,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Odo 14656-841-044-4



No. 09-024629- -00000-0000

Fecha: 2009-03-10 16:52:52 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 113

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

[X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Sando Rodríguez
Firma Responsable

Fecha Marzo - 10. 09

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

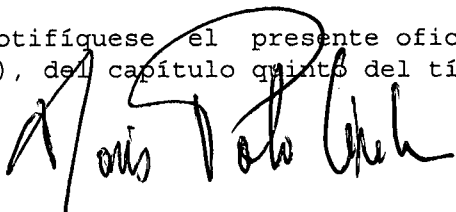
REFERENCIA	Radicación No.	09 24629
	Solicitud internacional	PCT/JP2007/065666
	Fecha inicio fase nacional	10/03/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3448

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 20 MAR. 2009
adpall