

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ PREPARACION SOLIDA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO _____ OSAKA, JAPON

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

22. BOGOTÁ, D. C., _____



No. 13-254239- -00000-0000

Fecha: 2013-10-25 16:44:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 73

radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
		☒ Capítulo I	☐ Capitulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/JP2012/059276	Fecha 2012/03/29
	Publicación Internacional No.	WO 2012/133918 A1	Fecha 2012/10/04
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
PREPARACIÓN SÓLIDA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
	A61K 009/020, A61K 031/4188		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
	TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045, Japón	No. TELÉFONO 3 47 36 11
	CIUDAD	Osaka	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
	DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
	PAÍS DE RESIDENCIA	Japón	Japón
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
	1. HOSHINA	Wataru	Japonés
	2. MISAKI	Masafumi	Japonés
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
	1. Japón		Osaka
	2. Japón		Osaka
	DIRECCIÓN		
	c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85 Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 5320024, Japón		
	c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85 Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 5320024, Japón		
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
	APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
	De Páez	Luz Clemencia	C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
	DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35	No. TELÉFONO 3 47 36 11
	CIUDAD	BOGOTA	CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
	PAÍS	COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
JAPON		JP	2011-082301	2011/04/01
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 13-103763	Fecha: 2013/10/15	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>				
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma  TD 123456789		
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional 23.555		



17 ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>51</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>8</u> 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED 10. ☒ Documento que legalmente prueba la cesión de los dos (2) inventores al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



WIPO | PCT



(10) International Publication Number

WO 2012/133918 A1

(43) International Publication Date
4 October 2012 (04.10.2012)

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/4188 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/JP2012/059276
- (22) International Filing Date:
29 March 2012 (29.03.2012)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
2011-082301 1 April 2011 (01.04.2011) JP
- (71) Applicant (for all designated States except US): TAKE-
DA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
[JP/JP]; 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka, 5410045 (JP).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): HOSHINA, Wataru
[JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY
LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku,
Osaka-shi, Osaka, 5320024 (JP). MISAKI, Masafumi
[JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY
LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku,
Osaka-shi, Osaka, 5320024 (JP).
- (74) Agent: TAKASHIMA, Hajime; Meiji Yasuda Seimei
Osaka Midotsuji Bldg., 1-1, Fushimimachi 4-chome, Chuo-
ku, Osaka-shi, Osaka, 5410044 (JP).

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

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

Published:

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

(54) Title: SOLID PREPARATION

(57) Abstract: The present invention provides a solid preparation wherein variation in weight is suppressed, a solid preparation wherein the active ingredient is stabilized, and a stabilization method thereof. A solid preparation containing (1) an active ingredient, (2) D-mannitol and (3) an alkaline earth metal salt selected from magnesium aluminometasilicate and calcium silicate. A method of stabilizing the active ingredient, including adding an alkaline earth metal salt selected from magnesium aluminometasilicate and calcium silicate.



WO 2012/133918 A1

132091

MEMORIA DESCRIPTIVA**PREPARACIÓN SÓLIDA**

Campo técnico de la invención

[0001]

La presente invención se refiere a una preparación sólida con 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una de sus sales y un método de estabilización de 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una de sus sales en la preparación sólida.

Antecedentes de la invención

[0002]

Se conoce la 6-((7S)-7-Hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida por ser un compuesto de utilidad para la prevención o el tratamiento de tumores tales como cáncer de próstata, cáncer de mama, y similares (documento de patente 1). Como una preparación con 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida, se conocen preparaciones descritas en los documentos de patente 2 a 4.

[Listado de referencias]

[Documentos de patentes]

[0003]

Documento de patente 1: WO 2002/040484

Documento de patente 2: WO 2004/075890

Documento de patente 3: WO 2004/082679

Documento de patente 4: WO 2006/093353

[Síntesis de la invención]

Problemas para resolver por medio de la invención

[0004]

Los presentes inventores hallaron un nuevo problema para lograr un alto contenido de ingrediente activo y una preparación reducida para mejorar la aceptación de la administración de una preparación sólida con 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una de sus sales as un ingrediente activo.

Al resolver el problema de lograr un alto contenido de ingrediente activo y una preparación reducida, además, se hallaron nuevos problemas de supresión de diversos peso de preparación y diversos contenidos de ingrediente activo, así como la mejora de la estabilidad de conservación de la preparación (supresión de la producción o aumento de la forma deshidratada y las sustancias relacionadas, que son productos descompuestos del ingrediente activo).

Como la variación en los pesos de la preparación y los contenidos del ingrediente activo puede llevar a severos efectos colaterales en pacientes, se desea reducir tales variaciones lo más posible. En cuanto a la estabilidad de conservación de la preparación, se desea suprimir la producción o aumentar la forma deshidratada y sustancias relacionadas, que son productos descompuestos del ingrediente activo, lo más posible, de modo que la eficacia del ingrediente activo se pueda ejercer apropiadamente en pacientes.

[0005]

La presente invención proporciona una preparación

sólida con 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una de sus sales en un alto contenido (por ejemplo, 40% en peso o más) como un ingrediente activo, en donde se suprime la variación en peso y el contenido.

La presente invención también tiene por objeto proporcionar una preparación sólida, en donde el ingrediente activo se estabiliza y un método de estabilización de ella. Aquí, la estabilización del ingrediente activo significa que se suprime la producción o el aumento de la forma deshidratada y sustancias relacionadas, que son productos descompuestos del ingrediente activo contenido en la preparación sólida.

Medios de solución de los problemas

[0006]

Los presentes inventores realizaron intensivos estudios en un intento por resolver los problemas antes mencionados y hallaron que una preparación sólida con 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una de sus sales as un ingrediente activo, D-manitol y una sal de metal alcalinotérreo seleccionado de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio proporciona superiores efectos de alto contenido (por ejemplo, 40% en peso o más) del ingrediente activo, supresión de variación en el peso de la preparación y contenido de ingrediente activo y mejorada estabilidad de conservación de la preparación (supresión de la producción o aumento de la forma deshidratada y sustancias relacionadas, que son productos

descompuestos del ingrediente activo). Los presentes inventores completaron la presente invención en base a estos hallazgos.

[0007]

Conforme a ello, la presente invención es la siguiente.

[1] Una preparación sólida que comprende

(1) 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una de sus sales,

(2) D-manitol y

(3) una sal de metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio

(de ahora en más en la presente a veces abreviada como la preparación sólida de la presente invención).

[2] La preparación sólida del punto [1] antes mencionado, en donde la sal de metal alcalinotérreo es aluminometasilicato de magnesio.

[3] La preparación sólida del punto [1] antes mencionado, en donde la sal de metal alcalinotérreo es aluminometasilicato de magnesio básico.

[4] La preparación sólida del punto [1] antes mencionado, en donde el D-manitol se produce por un método de producción seco por pulverización.

[5] La preparación sólida del punto [1] antes mencionado, que también comprende hidroxipropilcelulosa.

[6] La preparación sólida del punto [1] antes mencionado, en donde el contenido de 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una de sus sales es del 50 - 80% en peso.

[7] Un método de estabilización de 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-

9 10

dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una de sus sales, que comprende la adición de una sal de metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio a una preparación sólida con 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una de sus sales (de ahora en más en la presente a veces abreviado como el método de estabilización de la presente invención).

[8] El método del punto [7] antes mencionado, en donde la sal de metal alcalinotérreo es aluminometasilicato de magnesio básico.

Efecto de la invención

[0008]

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar una preparación sólida con 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una de sus sales en un alto contenido (por ejemplo, 40% en peso o más) como un ingrediente activo, que puede suprimir la variación en el peso y el contenido de la preparación de ingrediente activo. De acuerdo con la presente invención, además, se puede proporcionar una preparación sólida en donde el ingrediente activo se estabiliza, a saber, se mejora una preparación sólida en donde la estabilidad de conservación de la preparación y la producción o el aumento de la forma deshidratada y sustancias relacionadas, que son productos descompuestos del ingrediente activo, se suprime.

[Descripción de las formas de realización]

[0009]

10 11

6-((7S)-7-Hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida (también mencionada como el compuesto A en la presente memoria descriptiva) o una de sus sales se puede producir por medio de un método conocido, por ejemplo, el método descrito en el documento WO 2002/040484 o un método análogo.

Los ejemplos de la sal del compuesto A incluyen sales por adición de ácido, por ejemplo, sales de ácido inorgánico (por ejemplo, clorhidrato, sulfato, bromhidrato, fosfato) y sales de ácido orgánico (por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, succinato, maleato, fumarato, propionato, citrato, tartrato, lactato, oxalato, metansulfonato, p-toluensulfonato). La sal del compuesto A puede ser un hidrato. Del compuesto A y una de sus sales, se prefiere el compuesto A.

El contenido del compuesto A o una de sus sales en la preparación sólida de la presente invención es, en general, del 40 - 90% en peso, con preferencia del 50 - 80% en peso, con mayor preferencia, del 60 - 70% en peso.

[0010]

La preparación sólida de la presente invención contiene D-manitol.

Para proporcionar una preparación reducida, el D-manitol para usar en la presente invención con preferencia tiene un tamaño de partícula medio de 50 μm - 250 μm , con mayor preferencia, de 100 μm - 200 μm .

Los ejemplos de D-manitol para usar en la presente invención incluyen D-manitol producido por el método de producción seco por pulverización (por ejemplo, PEARLITOL

200SD (marca registrada) (fabricado por ROQUETTE), PEARLITOL 100SD (marca registrada) (fabricado por ROQUETTE), PARTECK 100M (marca registrada) (fabricado por Merck) y PARTECK 200M (marca registrada) (fabricado por Merck)). De ellos, se prefieren PEARLITOL 200SD (marca registrada) (fabricado por ROQUETTE) y PEARLITOL 100SD (marca registrada) (fabricado por ROQUETTE) y se prefiere más PEARLITOL 200SD (marca registrada) (fabricado por ROQUETTE), desde los aspectos de producibilidad.

El contenido de D-manitol en la preparación sólida de la presente invención es, en general, del 5 - 45% en peso, con preferencia del 10 - 30% en peso, con mayor preferencia, del 15 - 25% en peso.

[0011]

La preparación sólida de la presente invención contiene una sal de metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio. La preparación sólida de la presente invención puede contener tanto aluminometasilicato de magnesio como silicato de calcio.

La sal de metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio para usar en la presente invención es con preferencia aluminometasilicato de magnesio, con mayor preferencia, aluminometasilicato de magnesio básico, desde los aspectos de una estabilidad de conservación mejorada de la preparación sólida (estabilización del compuesto A o una de sus sales) y supresión de variación en el peso de la preparación sólida y el contenido del ingrediente activo.

Además, como la sal de metal alcalinotérreo seleccionado de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio para usar en la presente invención es con preferencia aluminometasilicato de magnesio básico o silicato de calcio básico, con mayor preferencia, aluminometasilicato de magnesio básico, desde el aspecto de la estabilización del compuesto A o una de sus sales.

En la presente memoria descriptiva, aluminometasilicato de magnesio básico muestra en general un pH de 8,5 - 10,0 cuando se pesa una de sus muestras (2 g), se añade agua a la cantidad total de 50 mL, la mezcla se agita, se deja reposar durante 2 min y se mide con un pHmetro.

En la presente memoria descriptiva, el silicato de calcio básico muestra en general un pH de 8,5 - 9,8 cuando se pesa una de sus muestras (5,0 g), se añade agua a la cantidad total de 100 mL, la mezcla se agita y se centrifuga y el sobrenadante se mide con un pHmetro.

Como aluminometasilicato de magnesio básico y silicato de calcio básico, también se pueden usar productos asequibles en comercios. Los ejemplos de aluminometasilicato de magnesio básico incluyen Neusilin FL1 y Neusilin FL2 (marca registrada) (ambos fabricado por Fuji Chemical Industry Co., Ltd.). Los ejemplos de silicato de calcio básico incluyen Florite RE (marca registrada) (fabricado por Eisai Food & Chemical Co., Ltd.).

El contenido de la sal de metal alcalinotérreo en la preparación sólida de la presente invención, que está seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato

de calcio, es, en general, del 0,5 - 10% en peso, con preferencia del 0,5 - 5% en peso, con mayor preferencia, del 0,5 - 2,5% en peso.

[0012]

La preparación sólida de la presente invención también puede contener celulosa cristalina para optimizar la propiedad fisicoquímica de la preparación (por ejemplo, producibilidad, propiedad de desintegración del comprimido, dureza del comprimido).

Cuando la preparación sólida de la presente invención contiene celulosa cristalina, el contenido de celulosa cristalina en la preparación sólida es, en general, del 1 - 30% en peso, con preferencia del 2 - 15% en peso, con mayor preferencia, del 3 - 10% en peso.

[0013]

La preparación sólida de la presente invención con preferencia también contiene hidroxipropilcelulosa para optimizar la propiedad fisicoquímica de la preparación (por ejemplo, producibilidad, dureza del comprimido).

Cuando la preparación sólida de la presente invención contiene hidroxipropilcelulosa, el contenido de hidroxipropilcelulosa en la preparación sólida es, en general, del 1 - 10% en peso, con preferencia del 3 - 5% en peso, con mayor preferencia, del 2 - 4% en peso.

[0014]

La preparación sólida de la presente invención con preferencia también contiene hidroxipropilcelulosa en baja sustitución para optimizar la propiedad fisicoquímica de la preparación (por ejemplo, propiedad de disolución de

sustancia activa, producibilidad, dureza del comprimido).

Como la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución para usar en la presente invención, se puede usar, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, en donde el contenido de un grupo hidroxipropoxi es del 5 - 16%.

El grado de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución para usar en la presente invención es, por ejemplo, LH-11, LH-21, LH-22 o LH-B1 (marca registrada) (fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.).

Cuando la preparación sólida de la presente invención contiene hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, el contenido de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución en la preparación sólida es, en general, del 2 - 20% en peso, con preferencia del 5 - 15% en peso, con mayor preferencia, del 7 - 13% en peso.

[0015]

La preparación sólida de la presente invención con preferencia también contiene un tensioactivo para optimizar la propiedad fisicoquímica de la preparación (por ejemplo, producibilidad, propiedad de desintegración del comprimido, propiedad de disolución).

Los ejemplos del tensioactivo para usar en la presente invención incluyen laurilsulfato sódico, éster de sacarosa de ácido graso, polisorbato 20, polisorbato 60, polisorbato 80 y aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 60. El tensioactivo para usar en la presente invención es con preferencia polisorbato 80 desde el aspecto de la producibilidad de la preparación sólida de la presente invención.

15 / 16

Cuando la preparación sólida de la presente invención contiene un tensioactivo, el contenido del tensioactivo en la preparación sólida es, en general, del 0,05 - 5% en peso, con preferencia del 0,1 - 3% en peso, con mayor preferencia, del 0,3 - 1,5% en peso.

[0016]

La preparación sólida de la presente invención puede contener un portador farmacéuticamente aceptable además de los componentes antes mencionados, siempre y cuando no inhiba el efecto de la presente invención. Como portador farmacéuticamente aceptable, se pueden usar diversas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas usadas de modo convencional como materiales de preparación. Se añaden apropiadamente, por ejemplo, como excipiente, aglutinante, desintegrante, deslizante o lubricante en una cantidad apropiado.

Los ejemplos del excipiente incluyen alcohol de azúcar distinto de D-manitol (por ejemplo, D-sorbitol, eritritol, xilitol), lactosa, sacarosa, glucosa, azúcar de malta, almidón de maíz, almidón de trigo, ácido silícico anhidro liviano, dextrina, carboximetilalmidón, gelatina, óxido de magnesio, fosfato de calcio, carbonato de calcio y sulfato de calcio.

Los ejemplos del aglutinante incluyen gelatina, pululano, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa (MC), polivinilpirrolidona (PVP), macrogol, goma arábiga, dextrano, alcohol polivinílico (PVA) y goma de almidón.

Los ejemplos del desintegrante incluyen carmelosa, carmelosa cálcica, polivinilpirrolidona reticulada,

96 17

carmelosa sódica, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, crospovidona, resina de intercambio catiónico, almidón parcialmente pregelatinizado y almidón de maíz.

Los ejemplos del deslizante incluyen ácido silícico anhidro liviano y dióxido de silicio hidratado.

Los ejemplos del lubricante incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, ceras, DL-leucina, laurilsulfato sódico, laurilsulfato de magnesio, macrogol y ácido silícico anhidro liviano.

[0017]

La preparación sólida de la presente invención puede estar recubierta con un agente de recubrimiento, un agente de recubrimiento con película, y similares de acuerdo con un método conocido per se, a los fines de enmascarar el sabor del compuesto A o una de sus sales, mejora de la fotoestabilidad, mejora del aspecto, liberación controlada, y similares.

Como el agente de recubrimiento, se usan polímeros tales como hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa 2910), etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y similares. Como el agente de recubrimiento con película, se usan polímeros tales como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP), etilcelulosa, dietilaminoacetato de polivinilacetal, acetato-ftalato de celulosa, copolímeros de ácido metacrílico (por ejemplo, copolímero de metacrilato de metilo-ácido metacrílico (Eudragit (marca registrada) L100, S100, fabricado por

17 18

Rohm), copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (Eudragit L100-55, L30D-55), copolímero de ácido metacrílico-acrilato de metilo-metacrilato de metilo (Eudragit FS30D (marca registrada), fabricado por Rohm)), hidroxipropilmetilcelulosa ftalate (HP-55 (marca registrada), HP-50 (marca registrada), fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboximetiletilcelulosa (CMEC, fabricado por Freund Corporation), acetato-succinato de hidroxipropilcelulosa (HPMCAS fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), acetato-ftalato de polivinilo, goma laca, y similares. Se pueden usar solos o dos o más tipos de polímeros se pueden usar en combinación o dos o más tipos de polímeros se pueden aplicar de forma sucesiva.

El agente de recubrimiento y el agente de recubrimiento de película antes mencionados pueden contener polietilenglicol (por ejemplo, polietilenglicol 6000 (macrogol 6000), polietilenglicol 8000), Tween 80, óxido de titanio, óxido férrico (por ejemplo, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo), y similares. Los ejemplos preferibles específicos del agente de recubrimiento de película incluyen Opadry Red (marca registrada) (fabricado por Colorcon) y Opadry Yellow (marca registrada) (fabricado por Colorcon).

[0018]

Los ejemplos preferibles específicos de la preparación sólida de la presente invención incluyen lo siguiente.

(1) Una preparación sólida que comprende el compuesto A, D-manitol, aluminometasilicato de magnesio y hidroxipropilcelulosa.

(2) La preparación sólida del punto (1) antes mencionado, que también comprende celulosa cristalina, glicolato de almidón sódico y estearato de magnesio.

(3) La preparación sólida del punto (1) antes mencionado, que también comprende hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, polisorbato 80 y estearato de magnesio.

(4) La preparación sólida de los puntos (2) o (3) antes mencionados, que también comprende hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, óxido de titanio y un colorante (óxido de hierro rojo y/o óxido de hierro amarillo).

[0019]

Los ejemplos de la forma de dosificación de la preparación sólida de la presente invención incluyen comprimido (por ejemplo, núcleo de comprimido, comprimido recubierto con película), y similares.

La preparación sólida de la presente invención se puede producir por medio de un método usado convencionalmente en el campo farmacéutico.

Por ejemplo, el compuesto A o una de sus sales, D-manitol, una sal de metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio y un portador o aditivo opcional (por ejemplo, excipiente tales como celulosa cristalina, y similares, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución) se mezclan, la mezcla se granula usando una solución acuosa de un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa) con un portador o aditivo opcional (por ejemplo, tensioactivo tales como polisorbato 80, y similares) y los gránulos se

na 20

tamizan, si se desea. Al polvo tamizado obtenido se añaden un portador o aditivo opcional (por ejemplo, desintegrante tales como glicolato de almidón sódico, hidroxipropilcelulosa, y similares, lubricante tales como estearato de magnesio, y similares), se mezclan, se moldean y luego se secan, si se desea, produciendo así la preparación sólida de la presente invención. La mezcla y la granulación se pueden realizar usando, por ejemplo, un granulador secador de lecho fluido, y similares. El moldeo se puede llevar a cabo por compresión usando, por ejemplo, una máquina comprimidoeadora simple con punzón.

Un comprimido recubierto con película se puede producir, por ejemplo, recubriendo un núcleo de comprimido obtenido por medio del método antes mencionado, pulverizando una solución acuosa de un agente de recubrimiento de película (por ejemplo, una mezcla de base de recubrimiento de película tales como hidroxipropilmetilcelulosa 2910, y similares, plastificante tales como polietilenglicol 6000, y similares y tintura tales como óxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, y similares) con una máquina de recubrimiento de película, y similares.

La preparación sólida de la presente invención se produce con preferencia por medio de un método de granulación de lecho fluido. Una preparación sólida producida por medio de un método de granulación de lecho fluido, en particular un comprimido, muestra un efecto destacable de la presente invención.

[0020]

El peso de la preparación sólida de la presente invención es, en general, de 150 - 500 mg, con preferencia de 150 - 350 mg.

La preparación sólida de la presente invención se puede reducir con el uso de D-manitol producido por medio de un método de producción seco por pulverización. Para ser precisos, cuando se usa el D-manitol producido por un método de producción seco por pulverización, el peso de una preparación sólida con compuesto A o una de sus sales en un alto contenido (por ejemplo, 40% o más) se puede fijar en general en no más de 500 mg, con preferencia no más de 400 mg, con mayor preferencia, no más de 200 mg.

[0021]

La preparación sólida de la presente invención tiene efectos superiores como un medicamento y en particular muestra una actividad inhibidora superior contra la esteroide $C_{17,20}$ liasa. Como la preparación sólida de la presente invención tiene baja toxicidad y tiene pocos efectos colaterales, es usual para los mamíferos (por ejemplo, humanos, bovinos, caballos, cerdos, perros, gatos, monos, ratones, ratas, en particular humanos) como, por ejemplo, (i) un reductor de andrógenos o estrógenos, (ii) un agente para la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades relacionadas con andrógenos o estrógenos, tales como (1) cáncer primario, metástasis o recurrencia de tumor maligno (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer uterino, cáncer de ovario, etc.), (2) diversos síntomas asociados con esos cánceres (por ejemplo, dolor, caquexia, etc.), (3) hipertrofia de próstata, virilismo,

hirsutismo, alopecia de patrón masculino, pubertad precoz, endometriosis, mioma uterino, adenomiosis de útero, mastopatía, síndrome ovárico poliquístico, y similares o (iii) un agente para el tratamiento o la prevención de cáncer independiente de andrógenos (por ejemplo, cáncer de próstata independiente de andrógenos).

En la presente memoria descriptiva, un reductor de andrógenos o estrógenos implica un medicamento que tiene una acción para suprimir la producción de andrógenos y posterior producción de estrógenos (el estrógeno se sintetiza con andrógeno como un sustrato).

[0022]

La preparación sólida de la presente invención se puede administrar de forma oral y segura a un mamífero.

Como la dosis de la preparación sólida de la presente invención varía según el sujeto de administración, la frecuencia de administración, y similares, la preparación muestra efectividad en un amplio rango. Por ejemplo, la dosis diaria de la preparación sólida de la presente invención a un paciente adulto con tumor sólido (por ejemplo, paciente con cáncer de próstata) es, en general, de aproximadamente 100 a aproximadamente 1200 mg, con preferencia de aproximadamente 300 a aproximadamente 1000 mg, con mayor preferencia, de aproximadamente 400 a aproximadamente 800 mg, como una cantidad efectiva de compuesto A o una de sus sales contenida en la preparación sólida de la presente invención. Cuando la preparación sólida se combina con otro agente anticáncer, su dosis es, en general, inferior a las dosis anteriores. Sin embargo,

22 23

la dosis de la preparación sólida para administrar realmente se determina de acuerdo con diversas formas de preparación, edad, peso corporal y sexo del paciente, nivel de enfermedad, ruta de administración, plazo e intervalo de administración, y similares y se puede alterar en cualquier momento en base al juicio del doctor.

El plazo e intervalo de administración de la preparación sólida de la presente invención varía según diversas condiciones y se puede alterar en cualquier momento en base al juicio del doctor. Se pueden emplear administración dividida, administración consecutiva, administración intermitente, administración de corto período de dosis alta, administración repetida, y similares. Para administración oral, por ejemplo, la dosis diaria se administra de forma deseable en una o varias porciones por día (en especial dos o tres dosis por día). Además, la preparación sólida de la presente invención también se puede administrar en forma de una preparación de liberación sostenida.

[0023]

La presente invención también se refiere a un método de estabilización del compuesto A o una de sus sales, que comprende la adición de una sal de metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio a una preparación sólida con compuesto A o una de sus sales. En el método de estabilización de la presente invención, la "preparación sólida con el compuesto A o una de sus sales" puede contener tanto aluminometasilicato de magnesio como silicato de calcio.

La cantidad de la sal de metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio, que se usa para el método de estabilización de la presente invención es, por ejemplo, un rango similar al contenido de la sal de metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio en la preparación sólida antes mencionada de la presente invención.

Como una sal de metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio, que se usa para el método de estabilización de la presente invención, se prefieren aluminometasilicato de magnesio (particularli, aluminometasilicato de magnesio básico) y silicato de calcio básico y se prefiere más el aluminometasilicato de magnesio básico.

En el método de estabilización de la presente invención, el contenido de compuesto A o una de sus sales en la "preparación sólida con el compuesto A o una de sus sales" es, por ejemplo, un rango similar al contenido de compuesto A o una de sus sales en la preparación sólida antes mencionada de la presente invención. La "preparación sólida con el compuesto A o una de sus sales" en el método de estabilización de la presente invención puede contener componentes similares, por ejemplo, a los componentes explicados para la preparación sólida antes mencionada de la presente invención y se puede producir de la misma manera.

El método de estabilización de la presente invención muestra efectos superiores en una preparación sólida

24 75
producida por un método de granulación en lecho fluido, en particular un comprimido.

[0024]

El método de estabilización de la presente invención también incluye un método de estabilización del compuesto A o una de sus sales, que comprende la adición de

(1) una sal de metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio y

(2) D-manitol

a una preparación sólida con compuesto A o una de sus sales.

En el método de estabilización de la presente invención, la "preparación sólida con el compuesto A o una de sus sales" puede contener aluminometasilicato de magnesio, silicato de calcio y D-manitol.

La cantidad de D-manitol para usar en el método de estabilización de la presente invención es, por ejemplo, un rango similar al contenido de D-manitol en la preparación sólida de la presente invención antes mencionada.

EJEMPLOS

[0025]

La presente invención se explica con mayor detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos comparativos, Ejemplos de referencia, Ejemplos y Ejemplos experimentales, que no se construyen para ser limitativos.

En los siguientes Ejemplos comparativos, Ejemplos de referencia, Ejemplos y Ejemplos experimentales, D-manitol (PEARLITOL 200SD (marca registrada), fabricado por ROQUETTE), celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa, glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica, ácido

25 26

silícico anhidro liviano (AEROSIL 200 (marca registrada), fabricado por NIPPON AEROSIL), estearato de magnesio, polisorbato 80 (POLYSORBATE 80 (marca registrada), fabricado por Sanyo Chemical Industries, Ltd.), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (LH-21 (marca registrada), fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (TC-5 (marca registrada), fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), macrogol 6000 (MACROGOL 6000 (marca registrada), fabricado por Sanyo Chemical Industries, Ltd.), óxido de titanio (Titanium oxide (marca registrada), fabricado por Freund Corporation) usados son productos compatibles con la Japanese Pharmacopoeia Fifteenth Edition, crospovidona, silicato de calcio (Florite RE (marca registrada), fabricado por Eisai Food & Chemical Co., Ltd.) y óxido de hierro rojo (Red iron oxide (marca registrada), fabricado por LCW) usados son productos compatibles con la Japanese Pharmaceutical Excipients 2003 y aluminometasilicato de magnesio (Neusilin FL2 (marca registrada), fabricado por Fuji Chemical Industry Co., Ltd.) usado es el producto compatible con la Japanese Pharmacopoeia Japanese Pharmaceutical Codex 2002. Como un agente de recubrimiento de película, se usó Opadry Red (marca registrada) (fabricado por Colorcon) que es una premezcla de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, macrogol 6000, óxido de titanio y óxido de hierro rojo y, como un agente de recubrimiento de película, se usó Opadry Yellow (marca registrada) (fabricado por Colorcon) que es una premezcla de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, macrogol 6000, óxido de titanio y óxido de hierro amarillo.

[0026]

Ejemplo comparativo 1

El compuesto A (267,4 g), D-manitol (98,4 g) y celulosa cristalina (21,4 g) se colocaron en un granulador secador de lecho fluido (fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentaron y se mezclaron y una solución acuosa (213,9 g) de hidroxipropilcelulosa (12,8 g) se pulverizó para dar un polvo granulado. La cantidad total del polvo granulado obtenido se pasó a través de un tamiz N.º 20 para dar un polvo tamizado. El polvo tamizado obtenido (360 g), glicolato de almidón sódico (18 g) y estearato de magnesio (5,4 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (383,4 g) se comprimió por medio de una maquina tableteadora (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos de comprimidos (320 mg por comprimido). Por otro lado, Opadry Red (86,62 g) y Opadry Yellow (173,24 g) se disolvieron en agua purificada (2338,7 g) para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó en los núcleos de comprimidos antes mencionados en una máquina de recubrimiento de película (fabricada por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (13 mg por comprimido), para obtener comprimidos recubiertos con película con 200 mg de compuesto A por comprimido.

[0027]

Ejemplo 1

El compuesto A (267,4 g), D-manitol (85,6 g), celulosa cristalina (21,4 g) y aluminometasilicato de magnesio (12,8 g) se colocaron en un granulador secador de lecho fluido

(fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentaron y se mezclaron y una solución acuosa (213,9 g) de hidroxipropilcelulosa (12,8 g) se pulverizó para dar un polvo granulado. La cantidad total del polvo granulado obtenido se pasó a través de un tamiz N.º 20 para dar un polvo tamizado. El polvo tamizado obtenido (360 g), glicolato de almidón sódico (18 g) y estearato de magnesio (5,4 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (383,4 g) se comprimió por medio de una maquina tableteadora (fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos de comprimidos (320 mg por comprimido). Por otro lado, Opadry Red (86,62 g) y Opadry Yellow (173,24 g) se disolvieron en agua purificada (2338,7 g) para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó en los núcleos de comprimidos antes mencionados en una máquina de recubrimiento de película (fabricado por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (13 mg por comprimido), para obtener comprimidos recubiertos con película con 200 mg de compuesto A por comprimido.

[0028]

Ejemplo comparativo 2

El compuesto A (267,4 g), D-manitol (94,1 g), celulosa cristalina (21,4 g) y ácido silícico anhidro liviano (4,3 g) se colocaron en un granulador secador de lecho fluido (fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentaron y se mezclaron y una solución acuosa (213,9 g) de hidroxipropilcelulosa (12,8 g) se pulverizó para dar un polvo granulado. La cantidad total del polvo granulado

obtenido se pasó a través de un tamiz N.º 20 para dar un polvo tamizado. El polvo tamizado obtenido (360 g), glicolato de almidón sódico (18 g) y estearato de magnesio (5,4 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (383,4 g) se comprimió por medio de una maquina tableteadora (fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos de comprimidos (320 mg por comprimido). Por otro lado, Opadry Red (86,62 g) y Opadry Yellow (173,24 g) se disolvieron en agua purificada (2338,7 g) para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó en los núcleos de comprimidos antes mencionados en una máquina de recubrimiento de película (fabricado por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (13 mg por comprimido), para obtener comprimidos recubiertos con película con 200 mg de compuesto A por comprimido.

[0029]

Ejemplo 2

El compuesto A (267,4 g), D-manitol (85,6 g), celulosa cristalina (21,4 g) y silicato de calcio (12,8 g) se colocaron en un granulador secador de lecho fluido (fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentaron y se mezclaron y una solución acuosa (213,9 g) de hidroxipropilcelulosa (12,8 g) se pulverizó para dar un polvo granulado. La cantidad total del polvo granulado obtenido se pasó a través de un tamiz N.º 20 para dar un polvo tamizado. El polvo tamizado obtenido (360 g), glicolato de almidón sódico (18 g) y estearato de magnesio (5,4 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar

29 30

un polvo mixto. El polvo mixto (383,4 g) se comprimió por medio de una maquina tableteadora (fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos de comprimidos (320 mg por comprimido). Por otro lado, Opadry Red (86,62 g) y Opadry Yellow (173,24 g) se disolvieron en agua purificada (2338,7 g) para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó en los núcleos de comprimidos antes mencionados en una máquina de recubrimiento de película (fabricado por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (13 mg por comprimido), para obtener comprimidos recubiertos con película con 200 mg de compuesto A por comprimido.

[0030]

Ejemplo 3

El compuesto A (267,4 g), D-manitol (94,1 g), celulosa cristalina (21,4 g) y aluminometasilicato de magnesio (4,3 g) se colocaron en un granulador secador de lecho fluido (fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentaron y se mezclaron y una solución acuosa (213,9 g) de hidroxipropilcelulosa (12,8 g) se pulverizó para dar un polvo granulado. La cantidad total del polvo granulado obtenido se pasó a través de un tamiz N.º 20 para dar un polvo tamizado. El polvo tamizado obtenido (360 g), glicolato de almidón sódico (18 g) y estearato de magnesio (5,4 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (383,4 g) se comprimió por medio de una maquina tableteadora (fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos de comprimidos (320 mg por comprimido). Por otro lado, Opadry Red (86,62 g) y

Opadry Yellow (173,24 g) se disolvieron en agua purificada (2338,7 g) para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó en los núcleos de comprimidos antes mencionados en una máquina de recubrimiento de película (fabricado por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (13 mg por comprimido), para obtener comprimidos recubiertos con película con 200 mg de compuesto A por comprimido.

[0031]

Ejemplo 4

El compuesto A (267,4 g), D-manitol (77 g), celulosa cristalina (21,4 g) y aluminometasilicato de magnesio (21,4 g) se colocaron en un granulador secador de lecho fluido (fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentaron y se mezclaron y una solución acuosa (209,4 g) de hidroxipropilcelulosa (12,6 g) se pulverizó para dar un polvo granulado. La cantidad total del polvo granulado obtenido se pasó a través de un tamiz N.º 20 para dar un polvo tamizado. El polvo tamizado obtenido (360 g), glicolato de almidón sódico (10,8 g) y estearato de magnesio (5,4 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (383,4 g) se comprimió por medio de una máquina tableteadora (fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos de comprimidos (320 mg por comprimido). Por otro lado, Opadry Red (86,62 g) y Opadry Yellow (173,24 g) se disolvieron en agua purificada (2338,7 g) para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó en los núcleos de comprimidos antes mencionados

en una máquina de recubrimiento de película (fabricado por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (13 mg por comprimido), para obtener comprimidos recubiertos con película con 200 mg de compuesto A por comprimido.

[0032]

Ejemplo de referencia 1

El compuesto A (802,1 g), D-manitol (295,2 g) y celulosa cristalina (64,2 g) se colocaron en un granulador secador de lecho fluido (fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentaron y se mezclaron y una solución acuosa (641,7 g) de hidroxipropilcelulosa (38,5 g) se pulverizó para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido se aplicó a un molino pulverizador (fabricado por SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) para dar un polvo tamizado.

[0033]

Ejemplo de referencia 2

El compuesto A (802,1 g), D-manitol (256,7 g), celulosa cristalina (64,2 g) y aluminometasilicato de magnesio (38,5 g) se colocaron en un granulador secador de lecho fluido (fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentaron y se mezclaron y una solución acuosa (641,7 g) de hidroxipropilcelulosa (38,5 g) se pulverizó para dar un polvo granulado. El polvo granulado obtenido se aplicó a un molino pulverizador (fabricado por SHOWA KAGAKU KIKAI CO., LTD.) para dar un polvo tamizado.

[0034]

Ejemplo comparativo 3

El polvo tamizado (360 g) producido en el Ejemplo de referencia 1, glicolato de almidón sódico (18 g) y

estearato de magnesio (5,4 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (383,4 g) se comprimió por medio de una maquina tableteadora (fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos de comprimidos (320 mg por comprimido). Por otro lado, Opadry Red (86,62 g) y Opadry Yellow (173,24 g) se disolvieron en agua purificada (2338,7 g) para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó en los núcleos de comprimidos antes mencionados en una máquina de recubrimiento de película (fabricado por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (13 mg por comprimido), para obtener comprimidos recubiertos con película con 200 mg de compuesto A por comprimido.

[0035]

Ejemplo comparativo 4

El polvo tamizado (360 g) producido en el Ejemplo de referencia 1, croscarmelosa sódica (18 g) y estearato de magnesio (5,4 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (383,4 g) se comprimió por medio de una maquina tableteadora (fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos de comprimidos (320 mg por comprimido). Por otro lado, Opadry Red (86,62 g) y Opadry Yellow (173,24 g) se disolvieron en agua purificada (2338,7 g) para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó en los núcleos de comprimidos antes mencionados en una máquina de recubrimiento de película (fabricado por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (13 mg por comprimido), para obtener comprimidos recubiertos con

película con 200 mg de compuesto A por comprimido.

[0036]

Ejemplo comparativo 5

El polvo tamizado (360 g) producido en el Ejemplo de referencia 1, crospovidona (18 g) y estearato de magnesio (5,4 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (383,4 g) se comprimió por medio de una maquina tableteadora (fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos de comprimidos (320 mg por comprimido). Por otro lado, Opadry Red (86,62 g) y Opadry Yellow (173,24 g) se disolvieron en agua purificada (2338,7 g) para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó en los núcleos de comprimidos antes mencionados en una máquina de recubrimiento de película (fabricado por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (13 mg por comprimido), para obtener comprimidos recubiertos con película con 200 mg de compuesto A por comprimido.

[0037]

Ejemplo 5

El polvo tamizado (360 g) producido en el Ejemplo de referencia 2, glicolato de almidón sódico (18 g) y estearato de magnesio (5,4 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (383,4 g) se comprimió por medio de una maquina tableteadora (fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos de comprimidos (320 mg por comprimido). Por otro lado, Opadry Red (86,62 g) y Opadry Yellow (173,24 g) se disolvieron en agua purificada (2338,7 g) para dar un agente de

recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó en los núcleos de comprimidos antes mencionados en una máquina de recubrimiento de película (fabricado por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (13 mg por comprimido), para obtener comprimidos recubiertos con película con 200 mg de compuesto A por comprimido.

[0038]

Ejemplo 6

El polvo tamizado (360 g) producido en el Ejemplo de referencia 2, croscarmelosa sódica (18 g) y estearato de magnesio (5,4 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (383,4 g) se comprimió por medio de una maquina tableteadora (fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos de comprimidos (320 mg por comprimido). Por otro lado, Opadry Red (86,62 g) y Opadry Yellow (173,24 g) se disolvieron en agua purificada (2338,7 g) para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó en los núcleos de comprimidos antes mencionados en una máquina de recubrimiento de película (fabricado por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (13 mg por comprimido), para obtener comprimidos recubiertos con película con 200 mg de compuesto A por comprimido.

[0039]

Ejemplo 7

El polvo tamizado (360 g) producido en el Ejemplo de referencia 2, crospovidona (18 g) y estearato de magnesio (5,4 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (383,4 g) se comprimió por

medio de una maquina tableteadora (fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos de comprimidos (320 mg por comprimido). Por otro lado, Opadry Red (86,62 g) y Opadry Yellow (173,24 g) se disolvieron en agua purificada (2338,7 g) para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó en los núcleos de comprimidos antes mencionados en una máquina de recubrimiento de película (fabricado por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (13 mg por comprimido), para obtener comprimidos recubiertos con película con 200 mg de compuesto A por comprimido.

[0040]

Ejemplo comparativo 6

El compuesto A (300,0 g), D-manitol (109,2 g) y hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (48,0 g) se colocaron en un granulador secador de lecho fluido (fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentaron y se mezclaron y una solución acuosa (281,3 g) de hidroxipropilcelulosa (14,4 g) y polisorbato 80 (3,6 g) se pulverizó para dar un polvo granulado. La cantidad total del polvo granulado obtenido se pasó a través de un tamiz N.º 20 para dar un polvo tamizado. El polvo tamizado obtenido (396 g) y estearato de magnesio (4,0 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (400,0 g) se comprimió por medio de una maquina tableteadora (fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos de comprimidos (160 mg por comprimido). Por otro lado, óxido de titanio (6,5 g) y óxido de hierro rojo (0,4 g) se dispersaron en agua

36 7A

purificada (100 g) y la dispersión obtenida y una solución de hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (48,5 g) y macrogol 6000 (10 g) en agua purificada (488,6 g) se mezclaron para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó en los núcleos de comprimidos antes mencionados en una máquina de recubrimiento de película (fabricado por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (6,54 mg por comprimido), para obtener comprimidos recubiertos con película con 100 mg de compuesto A por comprimido.

[0041]

Ejemplo comparativo 7

El compuesto A (300,0 g), D-manitol (112,8 g) y hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (48,0 g) se colocaron en un granulador secador de lecho fluido (fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentaron y se mezclaron y una solución acuosa (240,0 g) de hidroxipropilcelulosa (14,4 g) se pulverizó para dar un polvo granulado. La cantidad total del polvo granulado obtenido se pasó a través de un tamiz N.º 20 para dar un polvo tamizado. El polvo tamizado obtenido (396 g) y estearato de magnesio (4,0 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (400,0 g) se comprimió por medio de una máquina tableteadora (fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos de comprimidos (160 mg por comprimido). Por otro lado, óxido de titanio (6,5 g) y óxido de hierro rojo (0,4 g) se dispersaron en agua purificada (100 g) y la dispersión obtenida y una solución de hidroxipropilmetilcelulosa 2910

37 28

(48,5 g) y macrogol 6000 (10 g) en agua purificada (488,6 g) se mezclaron para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó en los núcleos de comprimidos antes mencionados en una máquina de recubrimiento de película (fabricado por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (6,54 mg por comprimido), para obtener comprimidos recubiertos con película con 100 mg de compuesto A por comprimido.

[0042]

Ejemplo 8

El compuesto A (300,0 g), D-manitol (105,6 g), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (48,0 g) y aluminometasilicato de magnesio (3,6 g) se colocaron en un granulador secador de lecho fluido (fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentaron y se mezclaron y una solución acuosa (281,3 g) de hidroxipropilcelulosa (14,4 g) y polisorbato 80 (3,6 g) se pulverizó para dar un polvo granulado. La cantidad total del polvo granulado obtenido se pasó a través de un tamiz N.º 20 para dar un polvo tamizado. El polvo tamizado obtenido (396 g) y estearato de magnesio (4,0 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (400,0 g) se comprimió por medio de una máquina tableteadora (fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos de comprimidos (160 mg por comprimido). Por otro lado, óxido de titanio (6,5 g) y óxido de hierro rojo (0,4 g) se dispersaron en agua purificada (100 g) y la dispersión obtenida y una solución de hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (48,5 g) y macrogol 6000 (10 g) en agua purificada (488,6

g) se mezclaron para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó en los núcleos de comprimidos antes mencionados en una máquina de recubrimiento de película (fabricado por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (6,54 mg por comprimido), para obtener comprimidos recubiertos con película con 100 mg de compuesto A por comprimido.

[0043]

Ejemplo comparativo 8

El compuesto A (300,0 g), D-manitol (123,6 g) y hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (33,6 g) se colocaron en un granulador secador de lecho fluido (fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentaron y se mezclaron y una solución acuosa (281,3 g) de hidroxipropilcelulosa (14,4 g) y polisorbato 80 (3,6 g) se pulverizó para dar un polvo granulado. La cantidad total del polvo granulado obtenido se pasó a través de un tamiz N.º 20 para dar un polvo tamizado. El polvo tamizado obtenido (396 g) y estearato de magnesio (4,0 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (400,0 g) se comprimió por medio de una maquina tableteadora (fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos de comprimidos (160 mg por comprimido). Por otro lado, óxido de titanio (6,5 g) y óxido de hierro rojo (0,4 g) se dispersaron en agua purificada (100 g) y la dispersión obtenida y una solución de hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (48,5 g) y macrogol 6000 (10 g) en agua purificada (488,6 g) se mezclaron para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento

obtenido se pulverizó en los núcleos de comprimidos antes mencionados en una máquina de recubrimiento de película (fabricado por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (6,54 mg por comprimido), para obtener comprimidos recubiertos con película con 100 mg de compuesto A por comprimido.

[0044]

Ejemplo 9

El compuesto A (300,0 g), D-manitol (118,8 g), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (33,6 g) y aluminometasilicato de magnesio (4,8 g) se colocaron en un granulador secador de lecho fluido (fabricado por POWREX CORPORATION), se precalentaron y se mezclaron y una solución acuosa (281,3 g) de hidroxipropilcelulosa (14,4 g) y polisorbato 80 (3,6 g) se pulverizó para dar un polvo granulado. La cantidad total del polvo granulado obtenido se pasó a través de un tamiz N.º 20 para dar un polvo tamizado. El polvo tamizado obtenido (396 g) y estearato de magnesio (4,0 g) se mezclaron en una bolsa de polietileno para dar un polvo mixto. El polvo mixto (400,0 g) se comprimió por medio de una máquina tableteadora (fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd.) para dar núcleos de comprimidos (160 mg por comprimido). Por otro lado, óxido de titanio (6,5 g) y óxido de hierro rojo (0,4 g) se dispersaron en agua purificada (100 g) y la dispersión obtenida y una solución de hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (48,5 g) y macrogol 6000 (10 g) en agua purificada (488,6 g) se mezclaron para dar un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento obtenido se pulverizó en los

40 / 41

núcleos de comprimidos antes mencionados en una máquina de recubrimiento de película (fabricado por Freund Corporation) para aplicar un recubrimiento (6,54 mg por comprimido), para obtener comprimidos recubiertos con película con 100 mg de compuesto A por comprimido.

[0045]

Ejemplo 10

El polvo mixto obtenido en el Ejemplo 8 se comprimió por medio de una maquina tableteadora para dar núcleos de comprimidos (320 mg y 480 mg por comprimido). Usando el agente de recubrimiento obtenido en el Ejemplo 8 y una máquina de recubrimiento con película, el agente de recubrimiento se pulverizó en los núcleos de comprimidos antes mencionados para aplicar un recubrimiento (13,08 mg por comprimido y 19,62 mg por comprimido), para obtener comprimidos recubiertos con película con 200 mg o 300 mg de compuesto A por comprimido.

[0046]

Ejemplo 11

El polvo mixto obtenido en el Ejemplo 9 se comprimió por medio de una maquina tableteadora para dar núcleos de comprimidos (320 mg y 480 mg por comprimido). Usando el agente de recubrimiento obtenido en el Ejemplo 9 y una máquina de recubrimiento con película, el agente de recubrimiento se pulverizó en los núcleos de comprimidos antes mencionados para aplicar un recubrimiento (13,08 mg por comprimido y 19,62 mg por comprimido), para obtener comprimidos recubiertos con película con 200 mg o 300 mg de compuesto A por comprimido.

[0047]

Ejemplo experimental 1

Los comprimidos recubiertos con película con aluminometasilicato de magnesio y producidos en el Ejemplo 1 y los comprimidos recubiertos con película sin aluminometasilicato de magnesio y producidos en el Ejemplo comparativo 1 se midieron en cuanto al peso de núcleo de comprimido y comprimido recubierto con película y se evaluaron el valor mínimo y el valor máximo de ellos, así como el coeficiente de variación. Además, la cantidad de compuesto A contenida en los comprimidos recubiertos con película se midió por medio de cromatografía líquida de alto rendimiento y el contenido de compuesto A en el comprimido recubierto con película (relación en peso (exp.) de compuesto A contenido en el comprimido recubierto con película a peso cargado de compuesto A en el comprimido recubierto con película) se calculó, así como se evaluaron sus valores mínimo y máximo y el coeficiente de variación. Como resultado, tal como se indica en la [Tabla 1], el Ejemplo 1 con aluminometasilicato de magnesio mostró una marcada supresión de la variación del peso de núcleo de comprimido y comprimido recubierto con película y variación del contenido del compuesto A de comprimido recubierto con película, en comparación con el Ejemplo comparativo 1 que muestra una gran variación.

De modo similar, los comprimidos recubiertos con película con silicato de calcio y producidos en el Ejemplo 2 se midieron en cuanto al peso del núcleo de comprimido y comprimido recubierto con película y se evaluaron el valor

42 43

mínimo y el valor máximo de ellos, así como el coeficiente de variación. Además, el contenido de compuesto A en los comprimidos recubiertos con película se midió por medio de cromatografía líquida de alto rendimiento y se evaluaron el valor mínimo y el valor máximo de ellos, así como el coeficiente de variación. Como resultado, tal como se indica en la [Tabla 2], se mejoraron diversas variaciones confirmadas en el Ejemplo comparativo 1 en el Ejemplo 2.

En cada Tabla, n muestra la cantidad de comprimidos sometidos al ensayo.

[0048]

Tabla 1

	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo 1
valor promedio del peso del núcleo de comprimido (mg) (n = 20)	323,0	320,1
valor mínimo y valor máximo del peso del núcleo de comprimido (mg) (n = 20)	311,0-336,1	318,3-322,0
coeficiente de variación (%) del peso del núcleo de comprimido (n = 20)	3,2	0,4
valor promedio del peso del comprimido recubierto con película (mg) (n = 20)	333,6	333,4
valor mínimo y valor máximo del peso del comprimido recubierto con película (mg) (n = 20)	312,3-346,2	331,8-334,6
coeficiente de variación (%) del peso del comprimido recubierto con película (n = 20)	3,6	0,3
valor promedio del contenido de compuesto A (%) de comprimido recubierto con película (n = 10)	100,7	99,2
valor mínimo y valor máximo del contenido de compuesto A (%) de comprimido recubierto con película (n = 10)	93,1-108,0	98,5-99,6
coeficiente de variación (%)	5,8	0,4

del contenido de compuesto A de comprimido recubierto con película (n = 10)		
---	--	--

[0049]

Tabla 2

	Ejemplo 2
valor promedio del peso del núcleo de comprimido (mg) (n = 20)	320,3
valor mínimo y valor máximo del peso del núcleo de comprimido (mg) (n = 20)	316,3-324,4
coeficiente de variación (%) del peso del núcleo de comprimido (n = 20)	0,8
valor promedio del peso del comprimido recubierto con película (mg) (n = 20)	332,3
valor mínimo y valor máximo del peso del comprimido recubierto con película (mg) (n = 20)	327,6-335,8
coeficiente de variación (%) del peso del comprimido recubierto con película (n = 20)	0,8
valor promedio del contenido de compuesto A (%) de comprimido recubierto con película (n = 10)	97,3
valor mínimo y valor máximo del contenido de compuesto A (%) de comprimido recubierto con película (n = 10)	96,6-99,6
coeficiente de variación (%) del contenido de compuesto A de comprimido recubierto con película (n = 10)	0,8

[0050]

Ejemplo experimental 2

El comprimido recubierto con película con aluminometasilicato de magnesio y producido en el Ejemplo 1 y el comprimido recubierto con película sin aluminometasilicato de magnesio y producido en el Ejemplo comparativo 1 se almacenaron en una botella de vidrio abierta a 40 °C / 75% de HR durante aproximadamente 3 meses. Los contenidos de forma deshidratada y sustancias

relacionadas se midieron por cromatografía líquida de alto rendimiento y se comparó la estabilidad de las preparaciones. Como resultado, tal como se indica en la [Tabla 3], la producción de la forma deshidratada era notable y la cantidad total de sustancias relacionadas también se incrementó en el Ejemplo comparativo 1. Por otro lado, el Ejemplo 1 con aluminometasilicato de magnesio mostró una remarcable supresión de la producción de forma deshidratada y un aumento de la cantidad total de sustancias relacionadas.

Además, el comprimido recubierto con película con silicato de calcio y producido en el Ejemplo 2 y el comprimido recubierto con película con ácido silícico anhidro liviano y producido en el Ejemplo comparativo 2 se almacenaron en una botella de vidrio abierta a 40 °C / 75% de HR durante aproximadamente 3 meses. Los contenidos de forma deshidratada y sustancias relacionadas se midieron por cromatografía líquida de alto rendimiento y se comparó la estabilidad de las preparaciones. Como resultado, tal como se indica en la [Tabla 4], la producción de la forma deshidratada era notable y la cantidad total de sustancias relacionadas también se incrementó en el Ejemplo comparativo 2. Por otro lado, el Ejemplo 2 con silicato de calcio no mostró un aumento remarcable de la forma deshidratada o un aumento de la cantidad total de sustancias relacionadas.

Se confirmó que los Ejemplos 1 y 2 son estables incluso después de la conservación en el tiempo, en comparación con el inicio.

[0051]

Tabla 3

	Ejemplo comparativo 1		Ejemplo 1	
	40 °C 75% de inicio HR 3 meses		40 °C 75% de inicio HR 3 meses	
forma deshidratada (%)	<0,02	0,10	<0,02	<0,02
total de sustancias relacionadas (%)	0,41	0,57	0,41	0,43

[0052]

[Tabla 4]

	Ejemplo comparativo 2		Ejemplo 2	
	40 °C 75% de inicio HR 3 meses		40 °C 75% de inicio HR 3 meses	
forma deshidratada (%)	0,04	0,26	<0,02	0,04
total de sustancias relacionadas (%)	0,44	0,88	0,42	0,45

[0053]

Ejemplo experimental 3

Los comprimidos recubiertos con película con aluminometasilicato de magnesio y producidos en los Ejemplos 3 y 4 (con 1% y 5% de aluminometasilicato de magnesio respecto del peso del núcleo de comprimido) se almacenaron en una botella de vidrio abierta a 40 °C / 75% de HR durante aproximadamente 3 meses. Los contenidos de forma deshidratada y sustancias relacionadas se midieron por cromatografía líquida de alto rendimiento y se comparó la estabilidad de las preparaciones. Como resultado, tal como se indica en la [Tabla 5], el aumento de la forma deshidratada estaba más notablemente suprimido en el Ejemplo 4 con alto contenido de aluminometasilicato de

magnesio.

[0054]

[Tabla 5]

	Ejemplo 3		Ejemplo 4	
	inicio	40 °C 75% de HR 3 meses	inicio	40 °C 75% de HR 3 meses
forma deshidratada (%)	<0,02	0,04	<0,02	0,02
total de sustancias relacionadas (%)	0,40	0,45	0,40	0,43

[0055]

Ejemplo experimental 4

Los comprimidos recubiertos con película producido en el Ejemplo 5, Ejemplo 6 y Ejemplo 7, que contenían aluminometasilicato de magnesio y glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica y crospovidona, respectivamente, como un desintegrante, los comprimidos recubiertos con película producidos en el Ejemplo comparativo 3, Ejemplo comparativo 4 y Ejemplo comparativo 5, que no contenían aluminometasilicato de magnesio sino con glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica y crospovidona, respectivamente, como desintegrante, se almacenaron en una botella de vidrio abierta a 40 °C / 75% de HR durante aproximadamente 3 meses. Los contenidos de forma deshidratada y sustancias relacionadas se midieron por cromatografía líquida de alto rendimiento y se comparó la estabilidad de las preparaciones. Como resultado, tal como se indica en la [Tabla 6], [Tabla 7] y [Tabla 8], la producción de la forma deshidratada era notable y la cantidad total de sustancias relacionadas también se incrementó en el grupo del Ejemplo comparativo libre de

aluminometasilicato de magnesio. Por otro lado, en los Ejemplos 5 - 7 con aluminometasilicato de magnesio, la producción de la forma deshidratada y el aumento de la cantidad total de sustancias relacionadas se suprimió de forma notable. Se confirmó que los Ejemplos 5 - 7 son estables incluso después de la conservación en el tiempo, en comparación con el inicio.

[0056]

[Tabla 6]

	Ejemplo comparativo 3		Ejemplo 5	
	40 °C 75% de HR		40 °C 75% de HR	
	inicio	3 meses	inicio	3 meses
forma deshidratada (%)	<0,02	0,12	<0,02	0,02
total de sustancias relacionadas (%)	0,40	0,57	0,38	0,40

[0057]

[Tabla 7]

	Ejemplo comparativo 4		Ejemplo 6	
	40 °C 75% de HR		40 °C 75% de HR	
	inicio	3 meses	inicio	3 meses
forma deshidratada (%)	<0,02	0,18	<0,02	0,04
total de sustancias relacionadas (%)	0,38	0,67	0,38	0,43

[0058]

[Tabla 8]

	Ejemplo comparativo 5		Ejemplo 7	
	40 °C 75% de HR		40 °C 75% de HR	
	inicio	3 meses	inicio	3 meses
forma deshidratada (%)	<0,02	0,10	<0,02	0,02

total de sustancias relacionadas (%)	0,41	0,56	0,40	0,43
--------------------------------------	------	------	------	------

[0059]

Ejemplo experimental 5

Los comprimidos recubiertos con película con aluminometasilicato de magnesio y producidos en el Ejemplo 8, los comprimidos recubiertos con película sin aluminometasilicato de magnesio y producidos en el Ejemplo comparativo 6 y los comprimidos recubiertos con película sin aluminometasilicato de magnesio y polisorbato 80 y producido en el Ejemplo comparativo 7 se midieron en cuanto al peso de núcleo de comprimido y comprimido recubierto con película y se evaluaron el valor mínimo y el valor máximo de ellos, así como el coeficiente de variación. Además, la cantidad de compuesto A contenida en los comprimidos recubiertos con película se midió por medio de cromatografía líquida de alto rendimiento y el contenido de compuesto A en el comprimido recubierto con película (relación en peso (exp.) de compuesto A contenido en el comprimido recubierto con película a peso cargado de compuesto A en el comprimido recubierto con película) se calculó, así como se evaluaron sus valores mínimo y máximo y el coeficiente de variación. Como resultado, tal como se indica en la [Tabla 9], Ejemplo 8 con aluminometasilicato de magnesio mostró una marcada supresión de la variación del peso de núcleo de comprimido y comprimido recubierto con película y variación del contenido del compuesto A de comprimido recubierto con película, en comparación con el

Ejemplo comparativo 6 y Ejemplo comparativo 7 que muestran una gran variación.

De modo similar, los comprimidos recubiertos con película con aluminometasilicato de magnesio y producidos en el Ejemplo 9 y los comprimidos recubiertos con película sin aluminometasilicato de magnesio y producidos en el Ejemplo comparativo 8 se midieron en cuanto al peso del núcleo de comprimido y comprimido recubierto con película y se evaluaron el valor mínimo y el valor máximo de ellos, así como el coeficiente de variación. Además, el contenido de compuesto A en los comprimidos recubiertos con película se midió por medio de cromatografía líquida de alto rendimiento y se evaluaron el valor mínimo y el valor máximo de ellos, así como el coeficiente de variación. Como resultado, tal como se indica en la [Tabla 10], se mejoraron diversas variaciones confirmadas en el Ejemplo comparativo 8 en el Ejemplo 9.

En cada Tabla, n muestra la cantidad de comprimidos sometidos al ensayo.

51 82

[0060]

[Tabla 9]

	Ejemplo comparativo 6	Ejemplo comparativo 7	Ejemplo 8
valor promedio del peso del núcleo de comprimido (mg) (n = 20)	161,2	161,1	160,9
valor mínimo y valor máximo del peso del núcleo de comprimido (mg) (n = 20)	153,3-167,6	152,3-169,6	158,1-162,4
coeficiente de variación (%) del peso del núcleo de comprimido (n = 20)	3,1	3,9	1,0
valor promedio del peso del comprimido recubierto con película (mg) (n = 20)	167,7	168,9	166,1
valor mínimo y valor máximo del peso del comprimido recubierto con película (mg) (n = 20)	161,6-173,8	155,6-179,8	165,1-167,0
coeficiente de variación (%) del peso del comprimido recubierto con película (n = 20)	2,9	5,3	0,8
valor promedio del contenido de compuesto A (%) de comprimido recubierto con película (n = 10)	99,1	98,4	98,9
valor mínimo y valor máximo del contenido de compuesto A (%) de comprimido recubierto con película (n = 10)	93,9-104,1	88,6-106,6	96,9-100,6
coeficiente de variación (%) del contenido de compuesto A de comprimido recubierto con película (n = 10)	3,2	5,9	0,7

[0061]

[Tabla 10]

	Ejemplo	Ejemplo 9
--	---------	-----------

	comparativo 8	
valor promedio del peso del núcleo de comprimido (mg) (n = 20)	160,4	159,7
valor mínimo y valor máximo del peso del núcleo de comprimido (mg) (n = 20)	154,8-164,9	157,1-162,2
coeficiente de variación (%) del peso del núcleo de comprimido (n = 20)	2,9	1,1
valor promedio del peso del comprimido recubierto con película (mg) (n = 20)	166,7	165,9
valor mínimo y valor máximo del peso del comprimido recubierto con película (mg) (n = 20)	160,3-171,2	164,3-167,1
coeficiente de variación (%) del peso del comprimido recubierto con película (n = 20)	2,8	0,9
valor promedio del contenido de compuesto A (%) de comprimido recubierto con película (n = 10)	99,4	98,3
valor mínimo y valor máximo del contenido de compuesto A (%) de comprimido recubierto con película (n = 10)	94,9-105,1	97,1-99,9
coeficiente de variación (%) del contenido de compuesto A de comprimido recubierto con película (n = 10)	3,3	0,6

[0062]

Ejemplo experimental 6

El comprimido recubierto con película con aluminometasilicato de magnesio y producido en el Ejemplo 8, el comprimido recubierto con película sin aluminometasilicato de magnesio y producido en el Ejemplo comparativo 6 y el comprimido recubierto con película sin aluminometasilicato de magnesio y polisorbato 80 y

producido en el Ejemplo comparativo 7 se almacenaron en una botella de vidrio abierta a 40 °C / 75% de HR durante aproximadamente 3 meses. Los contenidos de forma deshidratada y sustancias relacionadas se midieron por cromatografía líquida de alto rendimiento y se comparó la estabilidad de las preparaciones. Como resultado, tal como se indica en la [Tabla 11], la producción de la forma deshidratada era notable y la cantidad total de sustancias relacionadas también se incrementó en el Ejemplo comparativo 6 y Ejemplo comparativo 7. Por otro lado, Ejemplo 8 con aluminometasilicato de magnesio mostró una remarcable supresión de la producción de forma deshidratada y un aumento de la cantidad total de sustancias relacionadas.

Además, el comprimido recubierto con película con aluminometasilicato de magnesio y producido en el Ejemplo 9 y el comprimido recubierto con película sin aluminometasilicato de magnesio y producido en el Ejemplo comparativo 8 se almacenaron en una botella de vidrio abierta a 40 °C / 75% de HR durante aproximadamente 3 meses. Los contenidos de forma deshidratada y sustancias relacionadas se midieron por cromatografía líquida de alto rendimiento y se comparó la estabilidad de las preparaciones. Como resultado, tal como se indica en la [Tabla 12], era notable la producción de la forma deshidratada, la cantidad total de sustancias relacionadas también se incrementó en el Ejemplo comparativo 8. Por otro lado, el Ejemplo 9 con aluminometasilicato de magnesio mostró una remarcable supresión de la producción de forma

SA \$

deshidratada y un aumento de la cantidad total de sustancias relacionadas.

Se confirmó que los Ejemplos 8 y 9 eran estables incluso antes de la conservación en el tiempo, en comparación con el inicio.

[0063]

[Tabla 11]

	Ejemplo comparativo 6 40 °C 75% de HR 3 inicio meses		Ejemplo comparativo 7 40 °C 75% de HR 3 inicio meses		Ejemplo 8 40 °C 75% de HR 3 inicio meses	
forma deshidratada (%)	<0,02	0,09	<0,02	0,09	<0,02	<0,02
total de sustancias relacionadas (%)	0,41	0,51	0,41	0,54	0,41	0,42

[0064]

[Tabla 12]

	Ejemplo comparativo 8 40 °C 75% de HR inicio 3 meses		Ejemplo 9 40 °C 75% de HR inicio 3 meses	
forma deshidratada (%)	<0,02	0,08	<0,02	<0,02
total de sustancias relacionadas (%)	0,41	0,51	0,40	0,42

Aplicabilidad industrial

[0065]

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar una preparación sólida con 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-

naftamida o una de sus sales en un alto contenido (por ejemplo, 40% en peso o más) como un ingrediente activo, que puede suprimir la variación en el peso y el contenido de la preparación de ingrediente activo. De acuerdo con la presente invención, además, se puede proporcionar una preparación sólida en donde el ingrediente activo se estabiliza, a saber, se mejora una preparación sólida en donde estabilidad de conservación de la preparación y se suprime la producción o un aumento de la forma deshidratada y sustancias relacionadas, que son productos descompuestos del ingrediente activo.

[0066]

Esta solicitud se basa en una solicitud de patente N.º 2011-082301 presentada en Japón, cuyos contenidos se incorporan por completo en la presente.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación sólida caracterizado porque comprende

(1) 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una de sus sales,

(2) D-manitol y

(3) una sal de metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio.

2. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la sal de metal alcalinotérreo es aluminometasilicato de magnesio.

3. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la sal de metal alcalinotérreo es aluminometasilicato de magnesio básico.

4. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el D-manitol se produce por un método de producción seco por pulverización.

5. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque también comprende hidroxipropilcelulosa.

6. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el contenido de 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-

il)-N-metil-2-naftamida o una de sus sales es del 50 - 80% en peso.

7. Un método de estabilización de 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una de sus sales, caracterizado porque comprende la adición de una sal de metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio a una preparación sólida con 6-((7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-il)-N-metil-2-naftamida o una de sus sales.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque la sal de metal alcalinotérreo es aluminometasilicato de magnesio básico.

RESUMEN

La presente invención proporciona una preparación sólida, en donde se suprime la variación en peso, una preparación sólida en donde el ingrediente activo se estabiliza y su método de estabilización. Una preparación sólida con (1) un ingrediente activo, (2) D-manitol y (3) una sal de metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio. Un método de estabilización del ingrediente activo, que incluye la adición de una sal de metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio.

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.

FE

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

C

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 párrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

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

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

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

60 61

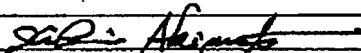
promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
agentes oficiales.

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

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

en/in Osaka, Japan

por/by


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



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by Kiyoomi FUJITA

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

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

Certified

5. at Osaka

6. DEC. 17, 2004

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 04149

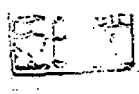
9. Seal/stamp:



10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs



大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成16年第 334 号

囑託人 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 



63 64

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

64 65



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



THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

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

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

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

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

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

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

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

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

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry



YK

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory

A Wm014C



THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

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

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL USUARIO

2005 FEB -4 A 2:33

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

DE RELACIONES
EXTERIORES

085749

085749

NOTA: FIRMILLA APARECE EN EL
DOCUMENTO RESEÑA
LAS FUNCIONES CONSULARES

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japon., DICIEMBRE 20, 2004
No. 299.

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

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

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

Firma del Encargado de Funciones Consulares

RAFAEL RICARDO GROZCO
Segundo Secretario

Derechos: US\$23.00

66 67

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

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

Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

Firma Ilegible

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

REGISTRO NÚMERO 334 / 2004

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

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

6x 68

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

68 69

Certificado

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

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

9. Sello/estampilla

10. Firma:



Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA
2-8 HONMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-6413 6411
URL: <http://www.osaka.cci.or.jp/>

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA

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

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

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

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

Número de Membresía: KT-01-00080

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCUITO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) IL.

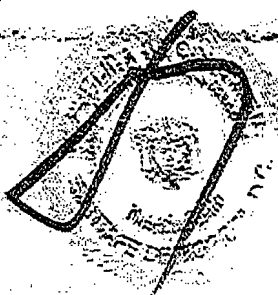
Diego Valencia

2089

COINCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL CENSO EN ESTA NOTARÍA

SANTAFÉ DE BOGOTÁ

06 FEB 2005



NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

06 FEB 08 12:23:39

UCS

JEFE DE LEGALIZACIONES

BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

3133911

Diego Valencia

LA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DE SEÑALA LAS FUNCIONES INDICADAS

69 70

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.

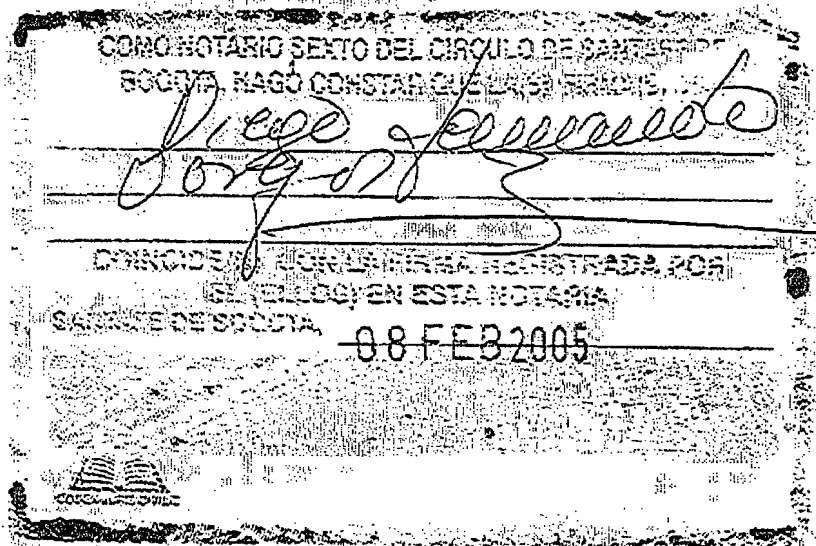
Legalización de la firma anterior con el No. 085749 expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

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.

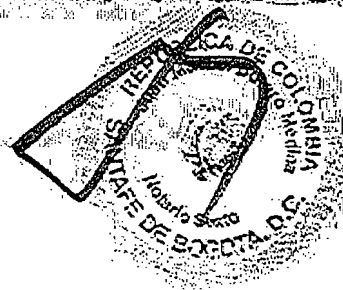
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

2103
HFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395

Diego C. Rojas
CUMPLIDA LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

70 31

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

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

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

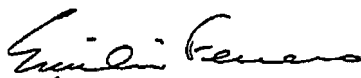
Poderdante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

Poder conferido el : 14/12/2004

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

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

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 05 NOV 2009
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Compareció(aron) *[Firma]*
[Firma]
[Firma]
Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
432019-347-31029
35465344-347-3566
y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Quintero Arturo
Luz Clemencia Rodríguez



72 72

CAVELIER

374

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

CESION

ASSIGNMENT

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. Wataru HOSHINA
2. Masafumi MISAKI

domiciliado(s) en

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)

PREPARACION SOLIDA

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY
LIMITED

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Japón

domiciliada en 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku,
Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japón

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

I (we), the undersigned

1. Wataru HOSHINA
2. Masafumi MISAKI

Of

c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku,
Osaka-shi, Osaka 532-0024 Japan

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

SOLID PREPARATION

state as well, that assign, without reservations or limitations in favor of

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY
LIMITED

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Japan

domiciled in 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku,
Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this 1st day of August 2013
en/in Osaka, Japan

por/by Wataru HOSHINA

Firma/Signature

Wataru Hoshina

Dado y firmado hoy/Given and signed this 1st of August 2013
en/in Osaka, Japan

por/by Masafumi MISAKI

Firma/Signature

Masafumi Misaki

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



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 103763

Bogotá D.C., Octubre 15 de 2013 - 13:23:15

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	650540671	15/10/2013	13.950.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-254239- 00000-0000

Fecha: 2013-10-25 16:44:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 73

0010: 14656-841-123-6

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

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

Octubre 15 de 2013 - 13:23:21

73

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 009/020	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 2011-082301	(32) Fecha 2011/04/01	(33) País JP
		(72) Inventor(es) WATARU HOSHINA MASAFUMI MISAKI	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 2013/11/01		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2012/10/04
	Fecha de presentación de la solicitud: 2012/03/29		N° publicación: WO 2012/133918 A1
	No. de solicitud PCT/JP2012/059276		
(54) Titulo: PREPARACIÓN SÓLIDA			

Resumen:

La presente invención proporciona una preparación sólida, en donde se suprime la variación en peso, una preparación sólida en donde el ingrediente activo se estabiliza y su método de estabilización. Una preparación sólida con (1) un ingrediente activo, (2) D-manitol y (3) una sal de metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio. Un método de estabilización del ingrediente activo, que incluye la adición de una sal de metal alcalinotérreo seleccionada de aluminometasilicato de magnesio y silicato de calcio.



No. 13-254239- -00000-0000

Fecha: 2013-10-25 16:44:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 73

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE U

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una PCT

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica de un esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐