



48

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Q-1 OK
26F

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-106060

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO

COMPOSICION FARMACEUTICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

DOMICILIO

TOKYO, JAPON

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón.

Dirección: 3-5—1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japón

Domicilio: Tokyo, Japón

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)

(72)

1. Masazumi KOJIMA

c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón
2. Yoshio KUNO

c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón
3. Hiroaki NAKAGAMI

c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón
4. Shinji SAGASAKI

DAIICHI SANKYO PROPHARMA., LTD.,

588 Kanayakawara, Shimada-shi, Shizuoka 428-0021, Japón
5. Koichi ISHIDOH

c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

1-12-1 Shinomiya, Hiratsuka-shi, Kanagawa 254-0014, Japón
6. Gaku SEKIGUCHI

c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

1-12-1 Shinomiya, Hiratsuka-shi, Kanagawa 254-0014, Japón

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2008/000791

Publicación Internacional No. WO 2008/129846

Fecha: 28 de marzo de 2008

Fecha: 30 de octubre de 2008

Título (54)

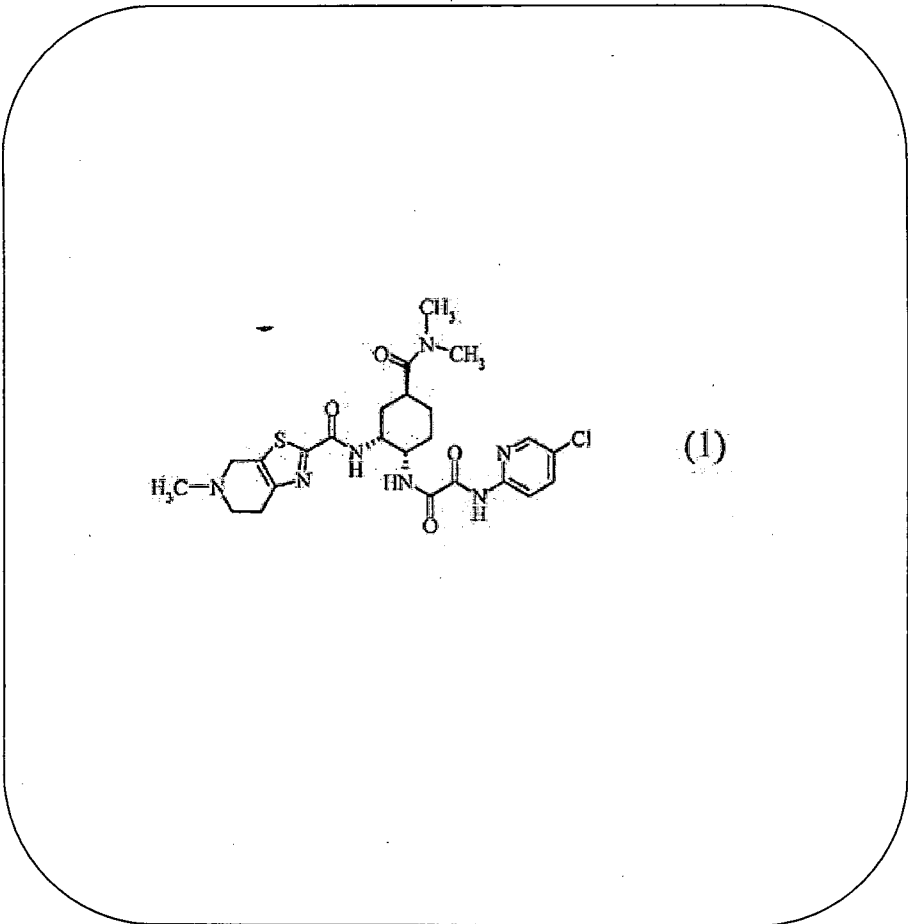
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

(folio 142)

7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 031/444</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	<u>JP</u>	<u>29 de marzo de 2007</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>09-66,557</u>		Fecha: <u>07 de septiembre de 2009</u>
	Comprobante de pago No.: <u>09-68,587</u>		Fecha: <u>14 de septiembre de 2009</u>
	Comprobante de pago No.: <u>09-68,553</u>		Fecha: <u>14 de septiembre de 2009</u>
10 Anexos:			
☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.			
☒ Comprobante de pago por 12 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$300.000.oo.			
☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.			
☒ Poderes, si fuere el caso.			
☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.			
☐ Declaraciones.			
☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)			
☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)			
☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.			
☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.			
☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.			
☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.			
☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.			
☒ Arte final 12x12			
☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.			
☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS			

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia De Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/129846 A1

Descripción:

Páginas 38 en el idioma original

Páginas 42 en español

Reivindicaciones: Número (s) 27

Figuras: Número (s) 8

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

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

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

domiciliado (s) en/of 3-5-1, Nihonbashi Honcho,

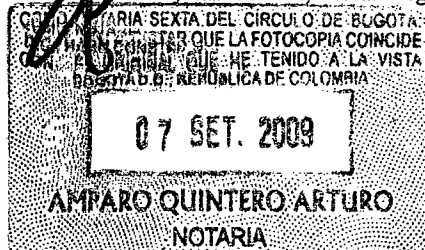
Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan

Por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 2-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseññas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio,

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 DANIEL PEÑA, tpa. 65620, 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.

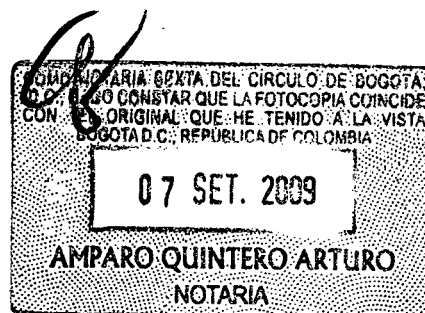
In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, 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



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

the 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 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 May 11, 2007
en/in Tokyo, Japan
por/by DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
By: 
Firma Tsutomu Une Signature
Member of the Board and
Senior Executive Officer



7

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de _____
es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de _____
de la compañía DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Japón
que la dirección de dicha compañía es 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokio 103-8426, Japón
y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.
Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.
Dado y firmado en _____
El _____

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of Tsutomu Une
is authentic, that the signatory currently acts in the position of Member of the Board and Senior Executive Officer
of the company DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
a company currently existing and organized under the laws of Japan
that the address is 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan
and that the signatory has the power to grant this document.
The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.
Given and signed in _____
On _____

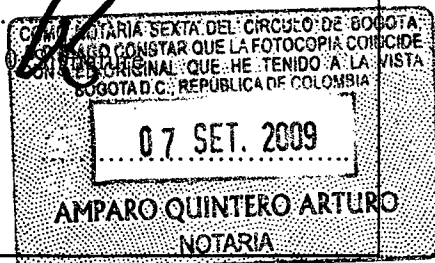
El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- Country:
This public document
- has been signed by
- acting in the capacity of
- bears the seal/stamp of

Certified

- at 6. the
- by
- No.
- Seal/stamp

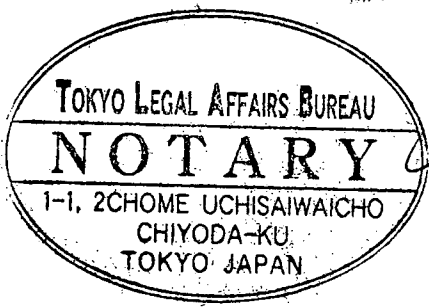


NOTARIAL CERTIFICATE

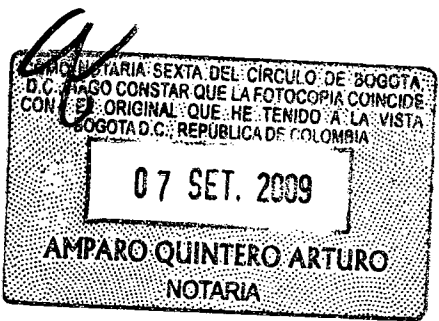
Registration No 897

This is to certify that the signature on the foregoing document
is genuine and authentic signature of
Tsutomu Une, Member of the Board and Senior Executive Officer of
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,
a corporation existing and organized under the laws of Japan,
who has produced sufficient proof of his power to execute the
said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

MAY 14 2007

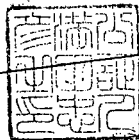


Tadahiko Mitsuda
TADAHIKO MITSUDA
NOTARY



認 証

嘱託人第一三共株式会社取締役采孟の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成19年 5 月 14 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目1番1号

東京法務局所属

公 証 人
Notary

満田忠彦



TADAHIKO MITSUDA

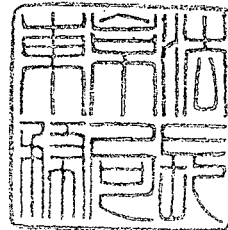
証 明

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

平成19年 5 月 14 日

東京法務局長

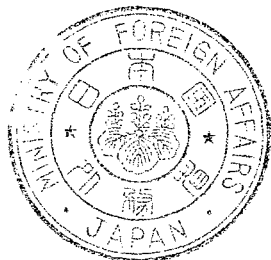
戸田信久



APOSTILLE

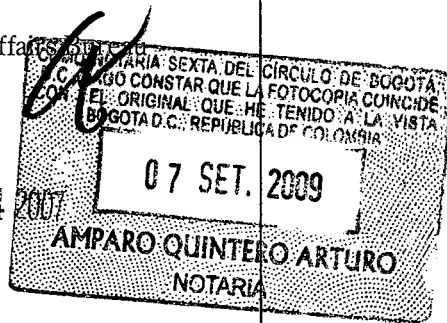
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA
Certified
5. at Tokyo
6. MAY 14 2007
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 07- N^o 001649
9. Seal/stamp:
10. Signature



Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs



Libro de registro 2007 No.897

CERTIFICADO

Takashi Siroco, delegado del solicitante, el Gerente de Saiichi Sankyo Co.Ltd
Tsutomu Une, manifesto ante el suscrito que dicho señor reconoce la firma
que aparece en el documento adjunto.

Por lo tanto certifico que esta firma es autentica.

Mayo 14, 2007, en el despacho notarial
2-1-1, Uchisaiwai-Cho, Chiyoda-Ku, Tokio.
Notario adscrito al Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio
Tadahiko Mitsuda (firma y sello oficial)

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2007 AGO 21 A 10:47
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

CERTIFICACION

Certifico que la firma que aparece arriba es del notario adscrito al Departamento de
Asuntos Juridicos de Tokio, y su sello estampado en el documento tambien es legitimo.

Mayo 14, 2007
Director del Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio
Nobuhisa Toda -sello oficial-

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
45606
Tsutomu Muramatsu
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

La presente traduccion oficial se ha efectuado bajo amparo de APOSTILLE
No. 001649 del Ministerio de Asuntos Extranjeros del Japon con fecha Mayo
14, 2007, y esta firmado por Kazutomo Oyabe

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CUMPLE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
07 SET. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Traductor Oficial
Japonés - Español
Tsutomu Muramatsu
Resolución No. 909 Mayo 6 1997

[Handwritten signature]

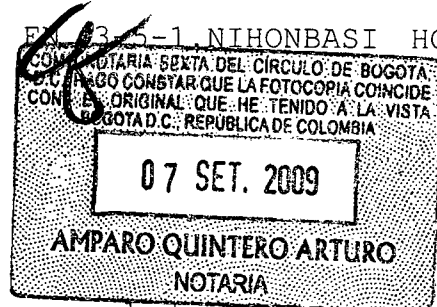
TRADUCCIÓN OFICIAL 186/2007 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL DE ACUERDO CON EL CUAL **DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED.**, EMPRESA DOMICILIADA EN 3-5-1, NIHONBASHI HONCHO, CHUO-KU, TOKIO 103-8426, JAPÓN OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, TPA 23555 Y A DANIEL PEÑA, TPA 65620.

EXPEDIDO Y FIRMADO HOY 11 DE MAYO DE 2007 EN TOKIO, JAPÓN POR DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED.

FIRMADO: TSUTOME UNE, MIEMBRO DE LA JUNTA Y EJECUTIVO PRINCIPAL CERTIFICACIÓN NOTARIAL EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, PARA CERTIFICAR LA COMPARECENCIA DE TSUTOMU UNE, COMO MIEMBRO DE LA JUNTA Y EJECUTIVO PRINCIPAL DE LA EMPRESA DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED, UNA EMPRESA ACTUALMENTE EXISTENTE Y CONSTITUIDA DE ACUERDO CON LAS LEYES DE JAPÓN, CON DOMICILIO EN 3-5-1 NIHONBASI HONCHO, CHUO-KU, TOKIO, 103-8426, JAPÓN.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

REGISTRO 897



Por la presente certifico que la firma en el documento precedente es la firma genuina y auténtica de TSUTOMU UNE, miembro de la junta y ejecutivo principal de DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, una sociedad constituida y organizada de acuerdo con las leyes de Japón, que ha presentado prueba suficiente de facultad para firmar dicho documento a nombre de dicha sociedad.

Firmado: Tadahiko Mitsuda, notario

SELLO: OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE TOKIO, NOTARIO. 1-1. 2CHOME UCHISAIWAICHO CHIYODA-KU. TOKIO, JAPÓN.

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por TADAHIKO MITSUDA

3. quien actúa en su calidad de notario de la Oficina de asuntos jurídicos de Tokio
4. y lleva el sello/estampilla de TADAHIKO MITSUDA

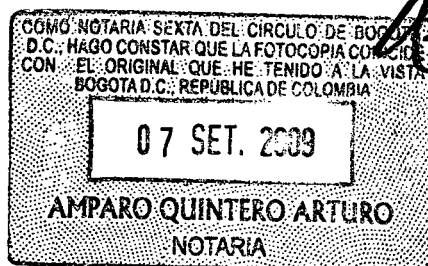
CERTIFICADO

5. en Tokio,
 6. el 14 de mayo de 2007
 7. por el Ministerio de Asuntos Exteriores
 8. 07-no.001649
 9. Sello: MINISTERIO DE ASUNTOS EXTERIORES, JAPÓN
 10. Firma: KAZUTOYO OYABE a nombre del Ministro de Asuntos Exteriores.
- COLO- 15869-845-001-8
- WPCL002G ID 9090
- Bogotá, 13 de agosto de 2007.

Eduardo Calado
Eduardo Calado
TRADUCTOR OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - INGLÉS
Res. 521 Febrero de 1970

2007 AGO 21 A 10:47
30m
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES



645605
Eduardo Calado
COPIA APTA EN EL
DOCUMENTO DESPESA
AS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1.
2.
3.
4.
5.
6.

domiciliado(s) en

1.
2.
3.
4.
5.
6.

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)
de la invención:

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

constituida y existente de conformidad con las leyes de

omiciliada en

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

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Masazumi KOJIMA
2. Yoshio KUNO
3. Hiroaki NAKAGAMI
4. Shinji SAGASAKI
5. Koichi ISHIDOH
6. Gaku SEKIGUCHI

of

1. c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, 1-2-58, Hiromachi,
Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710 Japan
2. c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, 1-2-58, Hiromachi,
Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710 Japan
3. c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, 1-2-58, Hiromachi,
Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710 Japan
4. c/o DAIICHI SANKYO PROPHARMA CO., LTD., 588,
Kanayakawara, Shimada-shi, Shizuoka 428-0021 Japan
5. c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, 1-12-1, Shinomiya,
Hiratsuka-shi, Kanagawa 254-0014 Japan
6. c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, 1-12-1, Shinomiya,
Hiratsuka-shi, Kanagawa 254-0014 Japan

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

PHARMACEUTICAL COMPOSITION

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

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
Japan

domiciled in 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo
103-8426 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

day of 200

en/in

Firma/Signature

Masazumi Kojima
1. Masazumi KOJIMA

Hiroaki Nakagami

3. Hiroaki NAKAGAMI

Koichi Ishidoh

5. Koichi ISHIDOH

Yoshio Kuno

2. Yoshio KUNO

Shinji Sagasaki

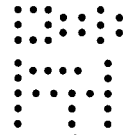
4. Shinji SAGASAKI

Gaku Sekiguchi

6. Gaku SEKIGUCHI

NOTARIAL CERTIFICATE

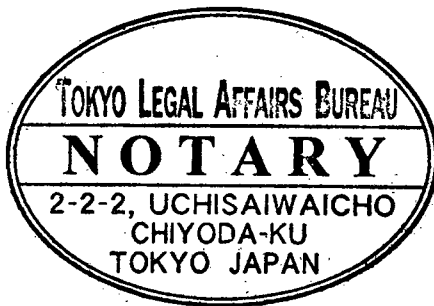
Registration No 1316



14

This is to certify that the signatures on the foregoing document
are genuine and authentic signatures of Masazumi KOJIMA, Yoshio KUNO,
Hiroaki NAKAGAMI, Shinji SAGASAKI, Koichi ISHIDOH and Gaku SEKIGUCHI.

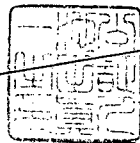
AUG 19 2009



Makazu Ikeda
MAKAZU IKEDA
NOTARY

認 証

嘱託人小島雅澄、久野由雄、中上博秋、嵯峨崎伸二、石堂宏一及び関口学の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

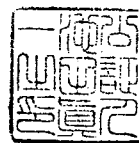
平成21年 8 月 19 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目2番2号

東京法務局所属

公 証 人
Notary

池田真一

MAKAZU IKEDA



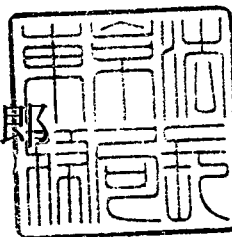
証 明

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

平成21年 8 月 19 日

東京法務局長

山舗 弥一郎



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by MAKAZU IKEDA, NOTARY
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of MAKAZU IKEDA, NOTARY

Certified

5. at Tokyo
6. AUG 19 2009
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 09-Nº 000534
9. Seal/stamp:

10. Signature

K. Oyabe

Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 09.09/09 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 de cesión mediante el cual 1. Masazumi KOJIMA, 2. Yoshio KUNO; 3. Hiroaki NAKAGAMI; 4. Shinji SAGASAKI; 5. Koichi ISHIDOH y 6. Gaku SEKIGUCHI, domiciliados en 1. - 3. c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokio 140-8710, JApón; 4. c/o DAIICHI SANKYO PROPHARMA, CO., LTD., 588, Kanayakawara, Shimada-shi, Shizuoka 428-0021 Japón; 5 - 6 c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, 1-12-1, Shinomiya, Hiratsuka-shi, Kanawaga 254-0014, Japón, declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención: "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA" y declaran así mismo que ceden y transfieren, sin limitación, a favor de **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**, una sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes de Japón, domiciliada en 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokio 103-8426, Japón, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

Dado y firmado en Tokio, Japón.

Firma Ilegible

1. Masazumi KOJIMA

Firma Ilegible

3. Hiroaki NAKAGAMI

Firma Ilegible

5. Koichi ISHIDOH

Firma Ilegible

2. Yoshio KUNO

Firma Ilegible

4. Shinji SAGASAKI

Firma Ilegible

6. Gaku SEKIGUCHI


DIEGO F. VARGAS

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

El presente es para certificar que las firmas en el anterior documento son las firmas legítimas y auténticas de Masazumi KOJIMA, Yoshio KUNO, Hiroaki NAKAGAMI, Shinji SAGASAKI, Koichi ISHIDOH y Gaku SEKIGUCHI.

AGO 19 2009

Firma ilegible

MAKAZU IKEDA

NOTARIO

Sello:

Oficina de Asuntos Legales de Tokio
NOTARIO
2-2-2 UCHISAIWAICHO,
CHIYODA-KU,
TOKIO, JAPÓN

(Anexo)

TEXTO EN JAPONÉS

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por MAKAZU IKEDA, NOTARIO

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

4. lleva el sello/estampilla de MAKAZU IKEDA, NOTARIO

Certificado

5. en Tokio

6. AGO 19 2009

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

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

8. 09 - No. 000534

9. Sello/estampilla

10. Firma:



Firma Ilegible
Kazutoyo OYABE
Por el Ministro de Relaciones Exteriores

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

DVZ\DVZ\ID-157531\WPCL002H\COLO 15869-841-016-0

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
954459
Diego Vargas
SECRETARIO DE ESTADO DEL
GOBIERNO DE COLOMBIA
AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2009 SET 10 A 9:09
CMC
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2008 年 10 月 30 日 (30.10.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/129846 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/444 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/32 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/36 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/000791
- (22) 国際出願日: 2008 年 3 月 28 日 (28.03.2008)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2007-087327 2007 年 3 月 29 日 (29.03.2007) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一三共株式会社 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小島 雅澄 (KOJIMA, Masazumi) [JP/JP]; 〒1408710 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 久野 由雄 (KUNO, Yoshio) [JP/JP]; 〒1408710 東

京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 中上 博秋 (NAKAGAMI, Hiroaki) [JP/JP]; 〒1408710 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 嵯峨崎 伸二 (SAGASAKI, Shinji) [JP/JP]; 〒4280021 静岡県島田市金谷河原 5 8 8 第一三共プロファーマ株式会社内 Shizuoka (JP). 石堂 宏一 (ISHIDOH, Koichi) [JP/JP]; 〒2540014 神奈川県平塚市四之宮 1 丁目 1 2 番 1 号 第一三共株式会社内 Kanagawa (JP). 関口 学 (SEKIGUCHI, Gaku) [JP/JP]; 〒2540014 神奈川県平塚市四之宮 1 丁目 1 2 番 1 号 第一三共株式会社内 Kanagawa (JP).

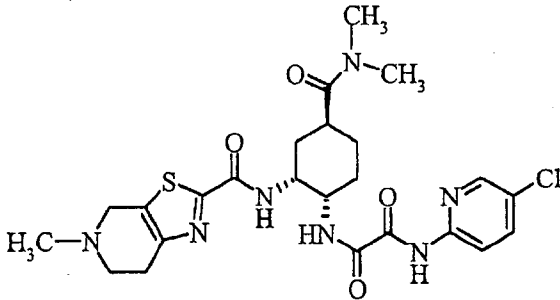
(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 6 号共同ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,

[続葉有]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 医薬組成物



(1)

(57) Abstract: Disclosed is a preparation exhibiting good dissolvability over a wide pH range. Specifically disclosed is a pharmaceutical composition characterized by containing (A) N¹-(5-chloropyridin-2-yl)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimethylamino)carbonyl]-2-[[[(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c] pyridin-2-yl)carbonyl]amino]cyclohexyl)ethanediamide represented by the formula (1) below, a pharmacologically acceptable salt thereof or a hydrate of any of them, and (B) one or more substances selected from sugar alcohols and water-swelling additives.

(57) 要約: 広範な pH 範囲で良好な溶出性を示す製剤の提供。 (A) 下記の式 (1) で表される、N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-[[[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]シクロヘキシル)エタンジアミド、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物と、(B) 糖アルコール類及び水膨潤性添加剤から選ばれる 1 種又は 2 種以上とを含有することを特徴とする医薬組成物。

WO 2008/129846 A1



NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,

添付公開書類:
— 国際調査報告書

Description

Pharmaceutical Composition

Field of the Invention

[0001]

The present invention relates to a pharmaceutical composition useful as an anticoagulant, which comprises a component that is improved in dissolution property.

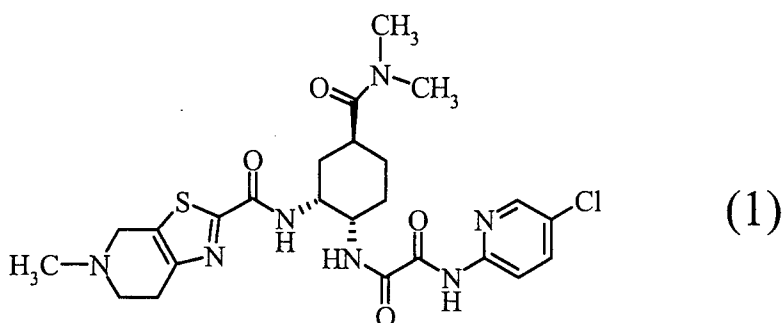
Background of the Invention

[0002]

N¹-(5-chloropyridin-2-yl)-N²-(4-
[(dimethylamino)carbonyl]-2-{[(5-methyl-4,5,6,7-
tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-
yl)carbonyl]amino}cyclohexyl)ethanediamide, represented by
formula (1), its pharmacologically acceptable salt, and their
hydrates (hereinafter referred to as "compound (1)") are
known to have a potent inhibitory action on activated blood
coagulation factor X. Compound (1) also is known to be
useful as a pharmaceutical, particularly such as an activated
blood coagulation factor X inhibitor; a blood coagulation
suppressor; an agent for preventing and/or treating
thrombosis or embolism; an agent for preventing and/or
treating thrombotic diseases; or an agent for preventing
and/or treating cerebral infarction, cerebral embolism, heart
infarction, angina pectoris, pulmonary embolism, Buerger's

disease, deep vein thrombosis, universal intravascular coagulation syndrome, thrombus formation after artificial valve/joint replacement, thrombus formation and reocclusion after revascularization, multiple organ dysfunction syndrome (MODS), or thrombus formation during extracorporeal circulation or blood coagulation upon blood sample collection (Patent Documents 1 to 4).

[0003]



[0004]

Patent Document 1: WO 03/000657

Patent Document 2: WO 03/000680

Patent Document 3: WO 03/016302

Patent Document 4: WO 2004/058715

Disclosure of the Invention

Problems to be Solved by the Invention

[0005]

In a pharmaceutical composition for oral administration (e.g., tablet), the dissolution property of a pharmaceutically active ingredient thereof has an influential role in the efficacy and safety of the composition. Therefore, each country has established a standard rule pertaining to dissolution test method and its specification.

Take Japan, the United States and Europe, for example. These countries are each publishing their Pharmacopoeias in which a method for carrying out a dissolution test is explained for guidance. Under such pharmacopeia, there are a variety of medium that are allowed to use for dissolution test (hereinafter referred to as "dissolution test medium").

These dissolution test medium have a pH that is adjusted to 1 to 8. Examples of the dissolution test medium described in the Pharmacopoeias of many countries include strongly acidic dissolution test medium (e.g., the first fluid for dissolution testing described in the Japanese Pharmacopoeia (hereinafter referred to as "JP 1st fluid") and 0.1N hydrochloric acid), dissolution test medium having a pH of 3 to 5 (e.g., acetic acid-sodium acetate buffer solution and McIlvaine buffer solution), dissolution test medium having a pH of 6.8 (e.g., the second fluid for dissolution testing described in the Japanese Pharmacopoeia (hereinafter referred to as "JP 2nd fluid") and phosphate buffer solution having a pH of 6.8), and water. A pharmaceutical drug product for oral administration is required to exhibit sufficient dissolution property when its dissolution test is carried out using such a medium.

[0006]

Meanwhile, compound (1) is a basic compound and exhibits high solubility in a strong acidic aqueous solution, but its solubility decreases in a neutral pH aqueous solution (e.g., neutral buffer solution). Compound (1) itself

exhibits excellent absorbability, if orally administered to a subject. On the other hand, an orally-administered pharmaceutical composition containing compound (1) that can be produced by use of a commonly used pharmaceutical excipient (e.g., lactose or cornstarch) turned out to have no good dissolution property.

Thus, an object of the present invention is to provide a pharmaceutical composition containing compound (1) as an active ingredient and exhibiting excellent dissolution property.

Means for Solving the Problems

[0007]

In view of the foregoing, the present inventors have produced compositions containing compound (1) with a variety of pharmaceutical excipients, and have investigated the dissolution characteristics of the produced compositions. At last, surprisingly it has been found that the compound (1) dissolution property of such a composition can be enhanced by incorporating a sugar alcohol and/or a water-swelling additive into the composition, or by coating a composition containing compound (1) with one or more coating agents selected from among a cellulose derivative, a polyvinyl compound, an acrylate derivative, and a saccharide. The present invention has been accomplished on the basis of this finding.

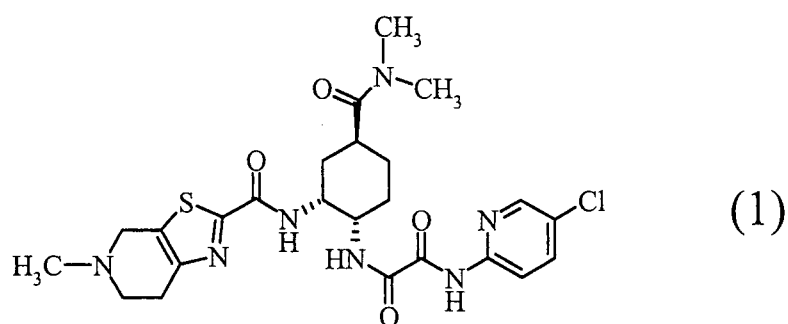
[0008]

The present invention is thus directed to (1) a

pharmaceutical composition comprising (A) N¹-(5-chloropyridin-2-yl)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimethylamino)carbonyl]-2-{[(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)carbonyl]amino}cyclohexyl)ethanediamide, represented by the following formula (1), a pharmacologically acceptable salt thereof, or a hydrate of any of these, and (B) one or more species selected from the group consisting of a sugar alcohol and a water-swelling additive.

[0009]

[F2]



[0010]

The present invention is also directed to pharmaceutical compositions as listed below:

- (2) a pharmaceutical composition as described in (1) above, wherein the sugar alcohol is mannitol, xylitol, or erythritol;
- (3) a pharmaceutical composition as described in (1) above, wherein the sugar alcohol is mannitol;
- (4) a pharmaceutical composition as described in any of (1)

to (3) above, wherein the water-swelling additive is pregelatinized starch or crystalline cellulose;

(5) a pharmaceutical composition as described in any of (1) to (3) above, wherein the water-swelling additive is pregelatinized starch;

(6) a pharmaceutical composition comprising, as an active ingredient, N^1 -(5-chloropyridin-2-yl)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimethylamino)carbonyl]-2-[(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)carbonyl]amino)cyclohexyl)ethanediamide, represented by the aforementioned formula (1), a pharmacologically acceptable salt thereof, or a hydrate of any of these, which composition is coated with at least one coating agent selected from among a cellulose derivative, a polyvinyl compound, an acrylate derivative, and a saccharide;

(7) a pharmaceutical composition as described in (6) above, wherein the coating agent is one or more species selected from among hypromellose, methyl cellulose, ethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, polyvinyl alcohol, povidone, Polyvinyl acetate, polyvinyl acetal diethylaminoacetate, aminoalkyl methacrylate copolymer RS, ethyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion, sucrose, and mannitol;

(8) a pharmaceutical composition as described in (6) above, wherein the coating agent is one or more species selected from among a cellulose derivative and a polyvinyl compound;

(9) a pharmaceutical composition as described in (6) above, wherein the coating agent is one or more species selected

from among hypromellose, ethyl cellulose, and polyvinyl alcohol;

(10) a pharmaceutical composition as described in (6) above, wherein the coating agent is hypromellose;

(11) a pharmaceutical composition as described in any one of (1) to (5) above, which is coated with at least one coating agent selected from among a cellulose derivative, a polyvinyl compound, a acrylate derivative, and saccharide;

(12) a pharmaceutical composition as described in (11) above, wherein the coating agent is one or more species selected from among hypromellose, methyl cellulose, ethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, polyvinyl alcohol, povidone, Polyvinyl acetate, polyvinyl acetal diethylaminoacetate, aminoalkyl methacrylate copolymer RS, ethyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion, sucrose, and mannitol;

(13) a pharmaceutical composition as described in (11) above, wherein the coating agent is one or more species selected from among a cellulose derivative and a polyvinyl compound;

(14) a pharmaceutical composition as described in (11) above, wherein the coating agent is one or more species selected from among hypromellose, ethyl cellulose, and polyvinyl alcohol;

(15) a pharmaceutical composition as described in (11) above, wherein the coating agent is hypromellose;

(16) a pharmaceutical composition as described in any one of (6) to (15) above, wherein the coating agent is contained in an amount of 0.5 to 20 wt.% with respect to the total weight

of the pharmaceutical composition;

(17) a pharmaceutical composition as described in any one of (1) to (16) above, wherein the compound represented by formula (1) is N^1 -(5-chloropyridin-2-yl)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimethylamino)carbonyl]-2-{[(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)carbonyl]amino}cyclohexyl)ethanediamide hydrochloride;

(18) a pharmaceutical composition as described in any one of (1) to (15) above, wherein the compound represented by formula (1) is N^1 -(5-chloropyridin-2-yl)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimethylamino)carbonyl]-2-{[(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)carbonyl]amino}cyclohexyl)ethanediamide p-toluenesulfonate monohydrate;

(19) a pharmaceutical composition as described in any one of (1) to (18) above, which has a dosage form of oral preparation;

(20) a pharmaceutical composition as described in any one of (1) to (19) above, which has a dosage form of solid preparation;

(21) a pharmaceutical composition as described in any one of (1) to (20) above, which has a dosage form of tablet, capsule, granule, or powder;

(22) a pharmaceutical composition as described in any one of (1) to (20) above, which has a dosage form of tablet;

(23) a pharmaceutical composition as described in any one of (1) to (22) above, wherein, when the composition is subjected

to a dissolution test by the paddle method at a rotation rate of 50 rpm, the composition exhibits an average percent dissolution of the compound represented by formula (1), in a dissolution test medium having a pH of 6.8, of 60% or higher in 30 minutes after the start of the dissolution test and 70% or higher in 60 minutes after the start;

(24) a pharmaceutical composition as described in any one of (1) to (22) above, wherein, when the composition is subjected to a dissolution test by the paddle method at a rotation rate of 50 rpm, the composition exhibits an average percent dissolution of the compound represented by formula (1), in a dissolution test medium having a pH of 6.8, of 70% or higher in 30 minutes after the start of the dissolution test and 80% or higher in 60 minutes after the start;

(25) a pharmaceutical composition as described in any one of (1) to (24) above, wherein, when the composition is subjected to a dissolution test by the paddle method at a rotation rate of 50 rpm, the composition exhibits an average percent dissolution of the compound represented by formula (1), in a dissolution test medium having a pH of 4.5, of 85% or higher in 30 minutes after the start of the dissolution test;

(26) a method for enhancing dissolution rate of a compound represented by formula (1), the method employing a pharmaceutical composition as recited in (1) to (25); and

(27) a pharmaceutical composition as described in (1) to (25) above, wherein dissolution rate of the compound represented by formula (1) serving as an active ingredient is enhanced.

Advantageous Effect of the Invention

[0011]

The present invention has made it possible to obtain a pharmaceutical composition for oral administration, which contains compound (1) and exhibits consistent dissolution characteristics while falling within the pH range of the aforementioned dissolution test medium. Thus the present invention provides an oral anticoagulant containing compound (1) as a pharmaceutically active ingredient and exhibiting favorable dissolution characteristics can be provided.

Brief Description of the Drawings

[0012]

[Fig. 1] A graph showing dissolution properties of tablets having formulations A to E (dissolution test medium: acetate buffer solution (pH 4.0)).

[Fig. 2] A graph showing dissolution properties of tablets having formulations F to I (dissolution test medium: acetate buffer solution (pH 4.0)).

[Fig. 3] A graph showing dissolution properties of tablets having formulations J to N (dissolution test medium: 0.1N hydrochloric acid).

[Fig. 4] A graph showing dissolution properties of tablets having formulations J to N (dissolution test medium: water).

[Fig. 5] A graph showing dissolution properties of tablets having formulations J to N (dissolution test medium: phosphate buffer solution (pH 6.8)).

[Fig. 6] A graph showing dissolution properties of tablets

coated with hypromellose (dissolution test medium: phosphate buffer solution (pH 6.8)).

[Fig. 7] A graph showing dissolution properties of tablets coated with various coating agents (dissolution test medium: phosphate buffer solution (pH 6.8)).

[Fig. 8] A graph showing dissolution properties of tablets coated with hypromellose (dissolution test medium: acetate buffer solutions (pH 4.0) and (pH 4.5)).

Best Modes for Carrying Out the Invention

[0013]

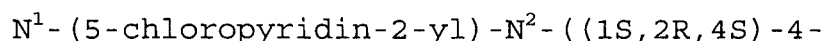
The compound represented by formula (1) may be a hydrate of the compound, a pharmacologically acceptable salt of the compound, or a hydrate of the salt.

Examples of the salt of the compound represented by formula (1) include hydrochloride, sulfate, hydrobromide, hydroiodide, phosphate, nitrate, benzoate, methanesulfonate, 2-hydroxyethanesulfonate, p-toluenesulfonate, acetate, propanoate, oxalate, malonate, succinate, glutarate, adipate, tartrate, maleate, fumarate, malate, and mandelate.

Examples of preferred salts of the compound represented by formula (1) include hydrochloride, methanesulfonate, and p-toluenesulfonate. Of these, p-toluenesulfonate is particularly preferred.

[0014]

Examples of the preferred compounds represented by formula (1) include the following ones:



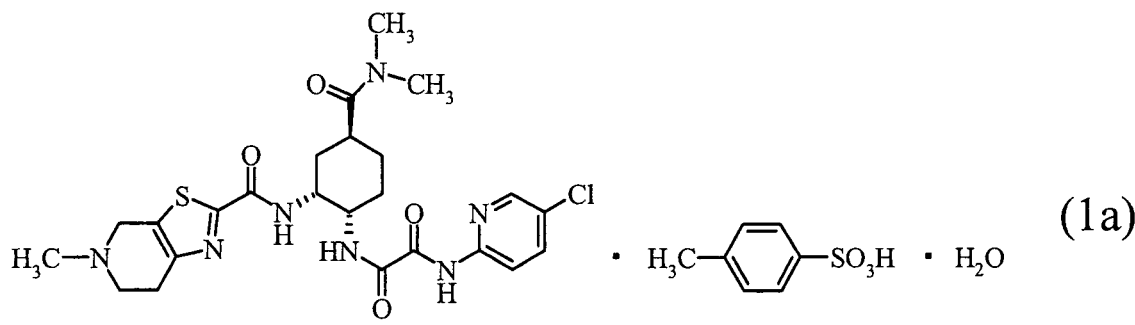
[(dimethylamino) carbonyl] -2- { [(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl) carbonyl] amino} cyclohexyl) ethanediamide;

N¹- (5-chloropyridin-2-yl) -N²- ((1S,2R,4S) -4- [(dimethylamino) carbonyl] -2- { [(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl) carbonyl] amino} cyclohexyl) ethanediamide hydrochloride;

N¹- (5-chloropyridin-2-yl) -N²- ((1S,2R,4S) -4- [(dimethylamino) carbonyl] -2- { [(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl) carbonyl] amino} cyclohexyl) ethanediamide p-toluenesulfonate; and

N¹- (5-chloropyridin-2-yl) -N²- ((1S,2R,4S) -4- [(dimethylamino) carbonyl] -2- { [(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl) carbonyl] amino} cyclohexyl) ethanediamide p-toluenesulfonate monohydrate (compound (1a)), which is represented by the following formula (1a).

[0015]
[F3]



[0016]

These compounds (1) may be produced by the methods

disclosed in Patent Documents 1 to 4 or their analogic methods.

[0017]

As one of the characteristics of the present invention, it can be said that when incorporated into a solid preparation, a coating agent serves to accelerate the dissolution of compound (1), which is a pharmaceutically active ingredient, from a solid preparation containing compound (1). In other words, the present invention provides a pharmaceutical composition for oral administration containing compound (1) and a coating agent, and exhibiting excellent dissolution property. No particular limitation is imposed on the form of the pharmaceutical composition for oral administration of the present invention containing compound (1) and a coating agent. The pharmaceutical composition of the invention encompasses not only coated solid preparations such as tablets but also various solid preparations containing a coating agent. As an example of such solid preparations containing compound (1), a coating agent forms a matrix in the solid preparation.

[0018]

In the pharmaceutical composition for oral administration, examples of the coating agent employed for enhancing dissolution rate of compound (1) include coating agents generally employed in pharmaceutical manufacturing for coating tablets and granules therewith. Preferably, the coating agent has low solubility within a pH range in the

intestine. Specifically, a coating agent which is difficult to dissolve within the pH range in the intestine is generally preferred, as compared with an enteric coating agent.

[0019]

Specific examples of preferred coating agents include the following:

- (1) cellulose derivatives such as hypromellose (hydroxypropyl methylcellulose), hydroxypropyl cellulose, ethyl cellulose, and methyl cellulose;
- (2) polyvinyl compounds such as polyvinyl alcohol, povidone (polyvinylpyrrolidone), polyvinyl acetal diethylaminoacetate, and Polyvinyl acetate;
- (3) acrylate derivatives such as aminoalkyl methacrylate copolymer RS and ethyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion; and
- (4) saccharides (including sugar alcohols) such as sucrose and mannitol, which are used as sugar-coating agents. These coating agents may be used singly or in combination or two or more species. Hypromellose or a hypromellose-based coating agent includes species such as hypromellose 2208, hypromellose 2906, and hypromellose 2910 having different viscosities (mPa·s). These species having different viscosities may be used singly or in combination of two or more species.

[0020]

Among these, preferred are one or more species selected from the group consisting of cellulose derivatives

(hypromellose, methyl cellulose, ethyl cellulose and hydroxypropyl cellulose); polyvinyl compounds (polyvinyl alcohol, povidone, Polyvinyl acetate and polyvinyl acetal diethylaminoacetate); acrylate derivatives (amino alkyl methacrylate copolymer RS and ethyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion); and saccharides (including sugar alcohols) (sucrose and mannitol).

[0021]

Of these, one or more species selected from among cellulose derivatives and polyvinyl compounds are more preferred. Still more preferred are one or more species selected from among hypromellose, ethyl cellulose, and polyvinyl alcohol. Among them, hypromellose is particularly preferred.

[0022]

In the present invention, the aforementioned coating agent and other additives required for preparing coating suspension (e.g., a plasticizer) may be incorporated in combination into the composition. Examples of the additives required for preparing coating suspension (e.g., a plasticizer) include Macrogols (polyethylene glycols having an av. weight molecular weight of 1,000 to 35,000) such as Macrogol 1000, Macrogol 1500, Macrogol 1540, Macrogol 4000, Macrogol 6000, Macrogol 8000, Macrogol 20000, and Macrogol 35000; glycerin fatty acid esters; sucrose fatty acid esters; castor oil; triethyl citrate; triacetin; and talc. The aforementioned coating agents may further contain the below-

mentioned coloring agent, and the mixture may be incorporated into the pharmaceutical composition of the present invention.

[0023]

From the viewpoint of enhancing dissolution rate of compound (1), the pharmaceutical composition of the present invention preferably contains a coating agent in an amount of 0.5 to 20 wt.%, more preferably 1 to 15 wt.%, particularly preferably 1.5 to 10 wt.%.

[0024]

Next will be described coating of a solid preparation, which is a typical embodiment of the present invention.

In the present invention, a solid preparation containing compound (1) may be coated with the aforementioned coating agent through a widely known coating process for solid preparation coating. No particular limitation is imposed on the coating process, and for example, there may be employed a spray coating process in which a solution/dispersion of the coating agent is sprayed onto a solid preparation containing compound (1) by means of a fluidized bed coater or a pan coater; an dip coating process in which a solid preparation containing compound (1) is dipped in a coating suspension; and a dry coating process employing impact in a gas flow. The solid preparation containing compound (1) which has not been subjected to the coating process may be produced through a conventionally known process.

Thus, the pharmaceutical composition of the present

invention may be produced by preparing a solid preparation containing compound (1) as a pharmaceutically active ingredient through a known method and then coating the thus-prepared solid preparation with a coating agent.

[0025]

No particular limitation is imposed on the solid preparation containing compound (1) which has not been subjected to the coating process. However, preferred embodiments will next be described.

When a solid preparation containing compound (1) was produced by use of a combination of lactose and cornstarch, which is a combination of diluents generally employed in the production of solid preparations such as tablets, the produced solid preparation exhibited unsatisfactory dissolution characteristics in the dissolution tests using a strong acidic test medium, a test medium having a pH of 3 to 5, and water. In contrast, a solid preparation (1) containing compound (1) with sugar alcohol, and a solid preparation (2) containing compound (1) and a water-swelling additive have exhibited improved dissolution properties, as compared with those of a solid preparation containing compound (1) with lactose and cornstarch. Furthermore, a solid preparation (3) containing compound (1) and produced by use of sugar alcohol and a water-swelling additive in combination have exhibited satisfactory dissolution characteristics in the dissolution tests using a strong acidic test medium, a test mediumd having a pH of 3 to 5, and

water.

Therefore, other preferred embodiments of the solid preparation containing compound (1) which has not been subjected to the coating process and which is employed in the present invention include the following: a solid preparation (1) containing compound (1) and sugar alcohol; a solid preparation (2) containing compound (1) and a water-swelling additive; and a solid preparation (3) containing compound (1) with sugar alcohol and a water-swelling additive. Of these, a solid preparation (3) containing compound (1) with sugar alcohol and a water-swelling additive is more preferred.

[0026]

The water-swelling additive employed in the present invention refers to an additive for pharmaceuticals which swells with water added thereto. Examples of the water-swelling additive in the present invention include diluents and bases which are water-swellability. Specific examples of the water-swelling additive include pregelatinized starch, α -starch, crystalline cellulose, sodium starch glycolate, carmellose (carboxymethyl cellulose), carmellose calcium, croscarmellose sodium (croscarmellose sodium), soybean lecithin, low-substituted hydroxypropyl cellulose, Powdered tragacanth, and bentonite. These additives may be used singly or in combination of two or more species.

Among these water-swelling additives, pregelatinized starch and crystalline cellulose are preferred, with pregelatinized starch being more preferred. As crystalline

cellulose, Ceolus (product of Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) is particularly preferred. As pregelatinized starch, PCS (product of Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) and Starch 1500 (product of Colorcon Japan Limited) are particularly preferred.

[0027]

Examples of preferred sugar alcohols which can improve dissolution of compound (1) include mannitol, erythritol, and xylitol. Of these, mannitol is particularly preferred.

[0028]

To the composition of the present invention, a water-soluble diluent other than sugar alcohol may be added. Examples of the water-soluble diluent include fructose, purified sucrose, sucrose, purified sucrose spherical granules, lactose, anhydrous lactose, sucrose starch spherical granules, semi-digested starch, glucose, glucose hydrate, powdered sugar, pullulan, and β -cyclodextrin. Other than saccharides, examples further include aminoethylsulfonic acid, maltose syrup powder, sodium chloride, citric acid, sodium citrate, glycine, calcium gluconate, L-glutamine, tartaric acid, potassium hydrogentartrate, ammonium carbonate, dextran 40, dextrin, calcium lactate, povidone, Macrogol (polyethylene glycol) 1500, Macrogol 1540, Macrogol 4000, Macrogol 6000, anhydrous citric, DL-malic acid, sodium hydrogenphosphate, potassium dihydrogenphosphate, and sodium dihydrogenphosphate.

The water-soluble diluent is preferably selected from

saccharides. Specific examples include purified sucrose, sucrose, lactose, lactose granules, glucose, glucose hydrate, powdered sugar, and pullulan. Of these, lactose is more preferred.

[0029]

From the viewpoint of improvement of dissolution of compound (1), the solid preparation containing compound (1) preferably contains a sugar alcohol in an amount of 0.01 to 99.0 wt.%, more preferably 20 to 80 wt.%, particularly preferably 40 to 60 wt.%. Also, the solid preparation containing compound (1) preferably contains a water-swelling additive in an amount of 0.01 to 90 wt.%, more preferably 0.1 to 80 wt.%, particularly preferably 5 to 50 wt.%.

[0030]

In the case where the solid preparation contains the aforementioned water-swelling additive and sugar alcohol, the ratio of water-swelling additive to sugar alcohol in the preparation is preferably 0.05 to 50 parts by weight (sugar alcohol) to 1 part by weight (water-swelling additive), more preferably 1 to 10 parts by weight (sugar alcohol), particularly preferably 1.5 to 4 parts by weight (sugar alcohol).

[0031]

In addition to the combination of the aforementioned sugar alcohol and water-swelling additive, the pharmaceutical composition containing compound (1) may further contain a water-insoluble diluent, a disintegrant, a binder, a

fluidizing agent, a lubricant, a coloring agent, a polishing agent, etc., so long as the effect of the present invention is not impaired.

[0032]

Examples of the water-insoluble diluent include L-aspartic acid, alginic acid, carmellose sodium, hydrous silicon dioxide, crospovidone, calcium glycerophosphate, magnesium silicate aluminate, calcium silicate, magnesium silicate, light anhydrous silicic acid, crystalline cellulose, cellulose powder, synthetic aluminum silicate, synthetic aluminum silicate·hydroxypropyl starch·crystalline cellulose, flour, wheat starch, wheat germ powder, wheat germ oil, rice powder, rice starch, cellulose acetate phthalate, titanium oxide, magnesium oxide, dihydroxyaluminum aminoacetate, calcium tertiary phosphate, talc, calcium carbonate, magnesium carbonate, precipitated calcium carbonate, natural aluminum silicate, cornstarch, granulated cornstarch, potato starch, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl starch, calcium hydrogenphosphate anhydrous, granulated calcium hydrogenphosphate anhydrous, and calcium dihydrogenphosphate. Of these, crystalline cellulose and cellulose powder are preferred as a water-insoluble diluent.

[0033]

Examples of the disintegrant include adipic acid, alginic acid, α -starch, sodium starch glycolate, carmellose, carmellose calcium, carmellose sodium, hydrous silicon dioxide, calcium citrate, croscarmellose sodium, crospovidone,

light anhydrous silicic acid, crystalline cellulose, synthetic aluminum silicate, wheat starch, rice starch, cellulose acetate phthalate, calcium stearate, low-substituted hydroxypropyl cellulose, cornstarch, powdered tragacanth, potato starch, hydroxyethylmethyl cellulose, hydroxypropyl starch, pregelatinized starch, monosodium fumarate, povidone, anhydrous citric, methyl cellulose, and calcium dihydrogenphosphate. Of these, crospovidone and sodium starch glycolate are preferred as a disintegrant.

[0034]

Examples of the binder include maltose syrup powder, gum arabic, gum arabic powder, sodium alginate, propylene glycol alginate ester, hydrolyzed gelatin powder, hydrolyzed starch-light anhydrous silicic acid, fructose, carboxylvinyl polymer, carboxymethylethyl cellulose, hydrous silicon dioxide, agar powder, light anhydrous silicic acid, light anhydrous silicic acid-containing hydroxypropyl cellulose, crystalline cellulose, synthetic aluminum silicate, high-molecule polyvinylpyrrolidone, copolydone, flour, wheat starch, rice powder, rice starch, Polyvinyl acetate, cellulose acetate phthalate, dioctyl sodium sulfosuccinate, dihydroxyaluminum aminoacetate, sodium potassium tartrate, water, sucrose fatty acid ester, purified gelatin, purified sucrose, gelatin, D-sorbitol, dextrin, starch, cornstarch, tragacanth, powdered tragacanth, lactose, concentrate glycerin, sucrose, potato starch, hydroxyethyl cellulose, hydroxyethylmethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose,

hydroxypropyl starch, hydroxypropylmethyl cellulose 2208, hydroxypropylmethyl cellulose 2906, hydroxypropylmethyl cellulose 2910, hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer, piperonyl butoxide, glucose, pregelatinized starch, fumaric acid, fumaric acid-stearic acid·polyvinyl acetal diethylaminoacetate·hydroxypropylmethyl cellulose 2910 mixture, pullulan, povidone, polyvinyl alcohol (completely saponified product), polyvinyl alcohol (partially saponified product), sodium polyphosphate, Macrogol 4000, Macrogol 6000, Macrogol 20000, D-mannitol, and methyl cellulose.

[0035]

Examples of the fluidizing agent include hydrous silicon dioxide, light anhydrous silicic acid, crystalline cellulose, synthetic aluminum silicate, titanium oxide, stearic acid, calcium stearate, magnesium stearate, calcium tertiary phosphate, talc, cornstarch, and magnesium metasilicate aluminate.

[0036]

Examples of the lubricant include cacao fat, carnauba wax, hydrous silicon dioxide, dry aluminum hydroxide gel, glycerin fatty acid ester, magnesium silicate, light anhydrous silicic acid, crystalline cellulose, hardened oil, synthetic aluminum silicate, white beeswax, magnesium oxide, sodium potassium tartrate, sucrose fatty acid ester, stearic acid, calcium stearate, magnesium stearate, stearyl alcohol, polyoxyl 40 stearate, cetanol, soybean hardened oil, gelatin,

talc, magnesium carbonate, precipitated calcium carbonate, cornstarch, potato starch, fumaric acid, stearyl sodium fumarate, Macrogol 600, Macrogol 4000, Macrogol 6000, beeswax, magnesium metasilicate aluminate, sodium laurate, and magnesium sulfate.

[0037]

Examples of the coloring agent include yellow iron sesquioxide, iron sesquioxide, titanium oxide, orange essence, brown iron oxide, β -carotene, black iron oxide, Food Blue No. 1, Food Blue No. 2, Food Red No. 2, Food Red No. 3, Food Red No. 102, Food yellow No. 4, and Food yellow No. 5.

[0038]

Examples of the polishing agent include carnauba wax, hardened oil, Polyvinyl acetate, white beeswax, titanium oxide, stearic acid, calcium stearate, polyoxyl 40 stearate, magnesium stearate, purified shellac, purified paraffin·carnauba wax mixture, cetanol, talc, colored silver foil, white shellac, paraffin, povidone, Macrogol 1500, Macrogol 4000, Macrogol 6000, beeswax, glycerin monostearate, and rosin. Of these, carnauba wax, titanium oxide, and talc are preferred as a polishing agent.

[0039]

No particular limitation is imposed on the dosage form of the pharmaceutical composition of the present invention, so long as the drug preparation thereof can be orally administered to a subject. However, the dosage form is preferably a solid preparation, specifically in the form of

tablet, granules, powder (including fine granules), or capsule. The solid preparation may be produced through a widely known production method therefor. In one exemplified procedure, the pharmaceutical composition of the present invention is prepared through mixing the aforementioned compound (1), a sugar alcohol and/or a water-swelling additive, and optional additives such as a disintegrant, a binder, a fluidizing agent, a lubricant, a coloring agent, and a polishing agent, and the mixture is processed through, for example, the method of producing solid preparations described in the general rules for preparations in the Japanese Pharmacopoeia.

[0040]

When the pharmaceutical composition of the present invention is in the dosage form of granules, the granules may be produced through blending compound (1) with a sugar alcohol and/or a water-swelling additive and optional additives such as a diluent, a binder, a disintegrant, and other appropriate members, and granulating the thus-obtained uniform mixture through an appropriate technique. Additionally, the thus-produced granules may be coated with a coating agent by means of a fluidized bed coater through spraying a suspension/solution of the coating agent onto the granules.

[0041]

When the pharmaceutical composition of the present invention is in the dosage form of powder, the powder (or

microgranules) may be produced through blending compound (1) with a sugar alcohol and/or a water-swelling additive and optional additives such as a diluent, a binder, a disintegrant, and other appropriate members, to thereby form a uniform admixture, and pulverizing or micro-granulating the thus-obtained admixture through an appropriate technique. Additionally, the thus-produced powder (or microgranules) granules may be coated with a coating agent by means of a fluidized bed coater through spraying a suspension/solution of the coating agent onto the powder (or microgranules).

[0042]

When the pharmaceutical composition of the present invention is in the dosage form of capsule, the aforementioned granules or powder may be encapsulated with coating capsules.

[0043]

When the pharmaceutical composition of the present invention is in the dosage form of tablet, tablets may be produced directly through compression molding of a powder mixture containing the aforementioned compound (1) and acceptable additives for pharmaceuticals, preferably a powder mixture containing the aforementioned compound (1), a sugar alcohol and/or a water-swelling additive, and acceptable additives for pharmaceuticals. Alternatively, the tablets may be produced through granulating a powder mixture containing the aforementioned compound (1) and acceptable additives for pharmaceuticals, preferably a powder mixture

containing the aforementioned compound (1), a sugar alcohol and/or a water-swelling additive, and acceptable additives for pharmaceuticals, through a technique such as fluidized bed granulation or agitation granulation, followed by compression molding of the formed granules. The pressure of compression molding may be determined within an appropriate range, so long as the effect of the present invention is not impaired. The compression molding is preferably performed at 6 to 15 kN. No particular limitation is imposed on the shape of the tablets, and lens-shape, disk-shape, round, oval, triangle, and polygon shapes such as lozenges are preferred. Additionally, the thus-produced tablets may be further coated with a coating agent by means of a pan coater through spraying a suspension/solution of the coating agent onto the tablets.

[0044]

The pharmaceutical composition of the present invention generally has a compound (1) content of 10 to 30 wt.% (as free form), preferably 12 to 25 wt.%. Particularly when the pharmaceutical composition of the present invention is in the table form, the compound (1) content (as free form) is generally 1 to 100 mg/tablet, preferably 5 to 75 mg/tablet, more preferably 15 to 60 mg/tablet.

[0045]

The compound (1) dissolution property of the pharmaceutical composition of the present invention can be evaluated by, for example, dissolution tests disclosed in the

Japanese Pharmacopoeia, the United States Pharmacopoeia (USP), and the European Pharmacopoeia. Examples of the test medium employed in the dissolution tests will next be described.

[0046]

Non-limitative examples of the aforementioned strongly acidic dissolution test medium include the JP 1st fluid described in the Japanese Pharmacopoeia, and "USP 0.1N HCl, Simulated Gastric Fluid without Enzyme" described in the United States Pharmacopoeia.

[0047]

Non-limitative examples of the dissolution test medium (pH: 6.8) include the JP 2nd fluid and phosphate buffer (pH: 6.8) described in the Japanese Pharmacopoeia; "USP Phosphate Buffer (pH: 6.8), Simulated Intestinal Fluid without Enzyme" described in the United States Pharmacopoeia; and Phosphate Buffer Solution (pH: 6.8) described in the European Pharmacopoeia.

[0048]

The dissolution test medium (pH: 3 to 5) may be a test medium having a pH of 4.0 or 4.5. Specific examples include acetic acid-sodium acetate buffer described in the Japanese Pharmacopoeia; "USP Acetate Buffer" described in the United States Pharmacopoeia; and Acetate Buffer Solution (pH: 4.5) described in the European Pharmacopoeia. Alternatively, a diluted McIlvaine buffer (pH: 4.0) may also be employed.

However, the dissolution test medium (pH: 3 to 5) is not limited to the above examples.

These dissolution test medium are prepared through methods described in the corresponding Pharmacopoeia. When the employed dissolution test medium is a buffer solution, variation of the pH of the test medium specified in the corresponding Pharmacopoeia is preferably controlled to fall within a range of ± 0.05 .

[0049]

When the composition is subjected to the dissolution test disclosed in the Japanese Pharmacopoeia (paddle method; at a rotation rate of 50 rpm), the composition preferably exhibit an average percent dissolution of compound (1), in a dissolution test medium having a pH of 6.8, of 60% or higher in 30 minutes after the start of the dissolution test and 70% or higher in 60 minutes after the start, more preferably 70% or higher in 30 minutes after the start and 80% or higher in 60 minutes after the start.

[0050]

When the composition is subjected to the dissolution test disclosed in the Japanese Pharmacopoeia (paddle method; at a rotation rate of 50 rpm), the composition preferably exhibit an average percent dissolution of compound (1), in a dissolution test medium having a pH of 4.5, of 85% or higher in 30 minutes after the start of the dissolution test.

[0051]

As used herein, the "average percent dissolution" refers to an average of percent dissolution values obtained from at least 3, preferably 6, more preferably 12 solid

preparation samples of a single type.

Examples

[0052]

The present invention will next be described in detail by way of examples, which should not be construed as limiting the invention thereto.

[0053]

Example 1 (Effect of diluent)

Tablets containing compound 1a were produced according to the formulations shown in Table 1 (all values in the table are on "mg" basis). The tablets were analyzed in terms of dissolution of compound 1a in accordance with the method 2 (paddle method) at a rotation rate of 50 rpm described in the Japanese Pharmacopoeia. Percent dissolution was calculated by averaging percent dissolution values of three tablets of the same formulation. An acetate buffer (pH: 4.0) was employed as a dissolution test medium. The acetate buffer (pH: 4.0) was prepared through the following procedure.

Method for preparing the acetate buffer (pH: 4.0):
Sodium acetate trihydrate (2.45 g) and glacial acetic acid (4.9 g) were weighed, and purified water was added thereto, so that the total volume of the buffer came to 1,000 mL.

[0054]

(Preparation of tablets)

In each case, ingredients shown in Table 1 excepting hydroxypropyl cellulose and magnesium stearate were mixed by means of a mortar, and the mixture was granulated by use of

aqueous hydroxypropyl cellulose solution. The thus-produced granules were mixed with magnesium stearate, to thereby yield granules were compressed into tablets using 8.0 mmφ round shaped dies and punches at 7.8 kN of compression force, to thereby yield tablets of interest. In Example 1, the following materials were employed as the ingredients listed in Table 1.

Lactose [Pharmatose 200M (trade name)], mannitol [Mannit (trade name)], cornstarch [Cornstarch (trade name)], crystalline cellulose [Ceolus (trade name)], pregelatinized starch [PCS (trade name)], sodium starch glycolate [Primojel (trade name)], hydroxypropyl cellulose [HPC-L (trade name)], and magnesium stearate [HyQual (trade name)].

[0055]

[Table 1]

Formulation (mg)	A	B	C	D	E
Compound 1a	40.41	40.41	40.41	40.41	40.41
Lactose	99.79		99.79		
Mannitol		99.79		99.79	99.79
Cornstarch	42.8	42.8			
Crystalline cellulose					42.8
Pregelatinized starch			42.8	42.8	
Sodium starch glycolate	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Hydroxypropyl cellulose	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
Mg stearate	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Weight/tablet	200.0 mg	200.0 mg	200.0 mg	200.0 mg	200.0 mg

[0056]

Fig. 1 shows the results of the dissolution test (in acetate buffer solution (pH: 4.0)) of the tablets of formulations A to E in Table 1. As is clear from Fig. 1,

tablets containing mannitol as a diluent (formulation B), those containing pregelatinized starch as a diluent (formulations C and D), and those containing crystalline cellulose as a diluent (formulation E) exhibited excellent compound 1a dissolution characteristics. Tablets containing mannitol and pregelatinized starch as a diluent (formulation D) and those containing mannitol and crystalline cellulose as a diluent (formulation E) exhibited more excellent compound 1a dissolution characteristics. In contrast, when lactose and cornstarch, which are generally employed as diluent, were employed (formulation A), the compound 1a dissolution property was unsatisfactory.

[0057]

Example 2 (Studies on disintegrant)

Ingredients shown in Table 2 (all values in the table are on "mg" basis) excepting hydroxypropyl cellulose and magnesium stearate were mixed by means of a mortar, and the mixture was granulated by use of aqueous hydroxypropyl cellulose solution. The thus-produced granules were mixed with magnesium stearate, to thereby yield granules were compressed into tablets using 8.0 mm ϕ round shaped dies and punches at 7.8 kN of compression force, to thereby yield tablets of interest.

In a manner similar to that of Example 1, the produced tables were analyzed in terms of dissolution property. The percent dissolution was calculated by averaging percent dissolution values of three tablet samples.

In Example 2, the following disintegrants were employed and compared with one another.

Sodium starch glycolate [Primojel (trade name)], crospovidone [Polyplasdone (trade name)], carmellose calcium [ECG-505 (trade name)], and low-substituted hydroxypropyl cellulose [L-HPC (trade name)].

[0058]

[Table 2]

Formulation (mg)	F	G	H	I
Compound 1a	40.41	40.41	40.41	40.41
Mannitol	102.59	102.59	102.59	102.59
Pregelatinized starch	40.0	40.0	40.0	40.0
Sodium starch glycolate	10.0			
Crospovidone		10.0		
Carmellose Ca			10.0	
Low-substituted hydroxypropyl cellulose				10.0
Hydroxypropyl cellulose	6.0	6.0	6.0	6.0
Mg stearate	1.0	1.0	1.0	1.0
Weight/tablet	200.0 mg	200.0 mg	200.0 mg	200.0 mg

[0059]

Fig. 2 shows the results of the dissolution test (in acetate buffer solution (pH: 4.0)) of the tablets of formulations F to I in Table 2. As is clear from Fig. 2, tablets containing sodium starch glycolate or crospovidone as a disintegrant exhibited an excellent compound 1a dissolution property.

[0060]

Example 3

Tablets containing compound 1a were produced according to the formulations shown in Table 3 (all values in the table

are on "mg" basis), and were analyzed in terms of dissolution of compound 1a in a manner similar to that of Example 1, except that 0.1N hydrochloric acid (USP 0.1N HCl), water, and phosphate buffer solution (pH: 6.8) [USP Phosphate buffer solution (pH: 6.8)] were employed as dissolution test medium. In each tablet production, ingredients shown in Table 3 excepting hydroxypropyl cellulose and magnesium stearate were mixed together, and the mixture was granulated by means of a fluidized bed granulator through spraying aqueous hydroxypropyl cellulose solution onto the mixture. The thus-produced granules were mixed with magnesium stearate, to thereby yield granules were compressed into tablets using 8.5 mmφ round shaped dies and punches at 7.5 kN of compression force, to thereby yield tablets of interest. The percent dissolution was calculated by averaging percent dissolution values of six tablet samples.

[0061]

[Table 3]

Formulation	J	K	L	M	N
Compound 1a	40.4	40.4	40.4	40.4	40.4
Lactose	99.2		99.2		
Mannitol		99.2		99.2	99.2
Cornstarch	42.0	42.0			
Crystalline cellulose					42.0
Pregelatinized starch			42.0	42.0	
Crospovidone	10.7	10.7	10.7	10.7	10.7
Hydroxypropyl cellulose	6.1	6.1	6.1	6.1	6.1
Mg stearate	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
Weight/tablet	200.0 mg	200.0 mg	200.0 mg	200.0 mg	200.0 mg

[0062]

55.

Figs. 3 to 5 show the results of the dissolution test (in 0.1N hydrochloric acid, in water, and in phosphate buffer solution (pH: 6.8)) of the tablets of formulations J to N in Table 3. As is clear from Figs. 3 to 5, tablets containing mannitol and pregelatinized starch exhibited an excellent compound 1a dissolution property in 0.1N hydrochloric acid and in water.

[0063]

Example 4 (Studies on coating agent)

Ingredients shown in Table 4 (all values in the table are on "mg" basis) excepting hydroxypropyl cellulose and magnesium stearate were mixed together, and the mixture was granulated by means of a fluidized bed granulator through spraying aqueous hydroxypropyl cellulose solution onto the mixture. The thus-produced granules were mixed with magnesium stearate, to thereby yield granules were compressed into tablets using 8.5 mm ϕ round shaped dies and punches at about 10 kN of compression force, to thereby yield tablets of interest. The tables were coated with a commercial coating agent by means of a pan coater (Hicoater Multi, product of Freund Corporation), to thereby prepare film-coated tablets. As the coating agent, a pre-mixed product [OPADRY 03F42132 (trade name)], predominantly containing hypromellose, was used. In a manner similar to that of Example 1, tablets coated with OPADRY 03F42132 (3 mg), those coated with OPADRY 03F42132 (10 mg), and those not coated (non-coated tablets) were subjected to dissolution tests in phosphate buffer

solution (pH: 6.8) [USP Phosphate buffer solution (pH: 6.8)]. The results are shown in Fig. 6. The percent dissolution was calculated by averaging percent dissolution values of six tablet samples.

Separately, by means of a pan coater (Hicoater Mini, product of Freund Corporation), film-coated tablets were produced through coating non-coated tablets with a coating agent [OPADRY 03F42132 (trade name)] predominantly containing hypromellose, generally employed as a rapidly soluble coating agent; a coating agent [OPADRY AMB (trade name)], predominantly containing polyvinyl alcohol, generally employed as a rapidly soluble coating agent; a coating agent [Aquacoat-ECD (trade name)], predominantly containing ethyl cellulose, serving as a pH-independent sustained-release-type coating agent; or a coating agent [Eudragit L30-D55 (trade name)], predominantly containing methacrylate copolymer LD, serving as a pH-dependent enteric coating agent, the amount coating agent in each case being 10 mg. In a manner similar to that of Example 1, these film-coated tablets were subjected to dissolution tests in phosphate buffer solution (pH: 6.8) [USP Phosphate buffer solution (pH: 6.8)]. The results are shown in Fig. 7. The percent dissolution was calculated by averaging percent dissolution values of six tablet samples.

Further, by means of a pan coater (Hicoater Multi, product of Freund Corporation), film-coated tablets were produced through coating non-coated tablets with a coating

suspension (10 mg) containing about 60% of hypromellose [TC-5 (trade name)]. In a manner similar to that of Example 1, these film-coated tablets were subjected to dissolution tests in acetate buffer solutions (pH: 4.0) and (pH: 4.5). The results are shown in Fig. 8. The percent dissolution was calculated by averaging percent dissolution values of six tablet samples.

[0064]

[Table 4]

Ingredients (mg)	Formulation
Compound 1a	40.4
Mannitol	99.2
Pregelatinized starch	42.0
Crospovidone	10.7
Hydroxypropyl cellulose	6.1
Mg stearate	1.6
Weight/tablet	200.0 mg

[0065]

As is clear from Fig. 6, quite surprisingly, tablets coated with a hypromellose-based agent exhibited an improved compound 1a dissolution property at a pH of 6.8, as compared with non-coated tablets. Furthermore, the amount of coating agent did not affect the dissolution behavior.

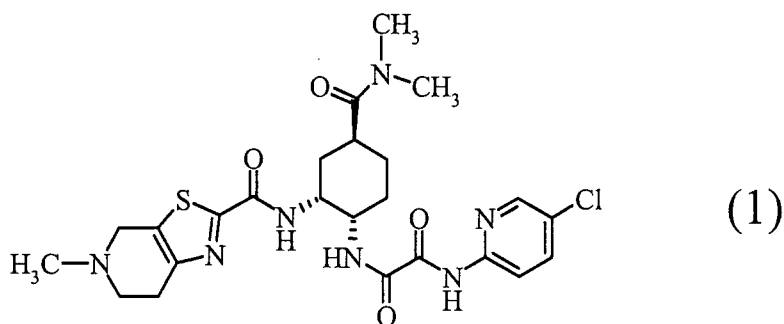
As is clear from Fig. 7, tablets coated with a coating agent other than an enteric coating agent exhibited a considerably excellent dissolution property.

As is clear from Fig. 8, tablets coated with a hypromellose-based agent exhibited an equivalently excellent dissolution property in acetate buffer solution (pH: 4.0) and

in acetate buffer solution (pH: 4.5).

Claims

1. A pharmaceutical composition comprising (A) N¹-(5-chloropyridin-2-yl)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimethylamino)carbonyl]-2-{[(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)carbonyl]amino}cyclohexyl)ethanediamide, represented by formula (1):



, a pharmacologically acceptable salt thereof, or a hydrate of any of these, and (B) one or more species selected from the group consisting of a sugar alcohol and a water-swelling additive.

2. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the sugar alcohol is mannitol, xylitol, or erythritol.

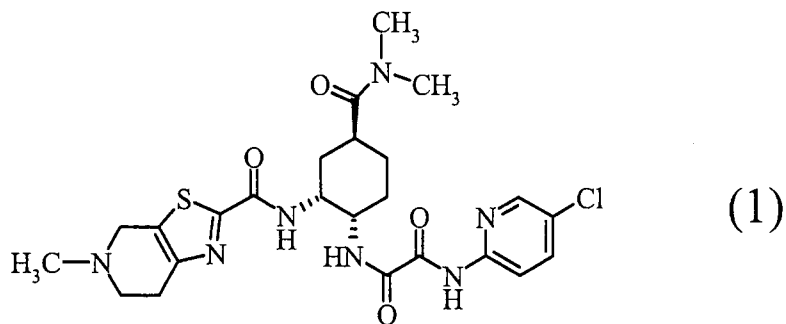
3. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the sugar alcohol is mannitol.

4. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 3, wherein the water-swelling additive is pregelatinized starch or crystalline cellulose.

5. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 3, wherein the water-swelling additive is

pregelatinized starch.

6. A pharmaceutical composition comprising, as an active ingredient, N¹-(5-chloropyridin-2-yl)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimethylamino)carbonyl]-2-[[(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)carbonyl]amino}cyclohexyl)ethanediamide, represented by formula (1):



, a pharmacologically acceptable salt thereof, or a hydrate of any of these, which composition is coated with at least one coating agent selected from among a cellulose derivative, a polyvinyl compound, an acrylate derivative, and a saccharide.

7. A pharmaceutical composition according to claim 6, wherein the coating agent is one or more species selected from among hypromellose, methyl cellulose, ethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, polyvinyl alcohol, povidone, Polyvinyl acetate, polyvinyl acetal diethylaminoacetate, aminoalkyl methacrylate copolymer RS, ethyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion, sucrose, and mannitol.

8. A pharmaceutical composition according to claim 6,

wherein the coating agent is one or more species selected from among a cellulose derivative and a polyvinyl compound.

9. A pharmaceutical composition according to claim 6, wherein the coating agent is one or more species selected from among hypromellose, ethyl cellulose, and polyvinyl alcohol.

10. A pharmaceutical composition according to claim 6, wherein the coating agent is hypromellose.

11. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 5, which is coated with at least one coating agent selected from among a cellulose derivative, a polyvinyl compound, a acrylate derivative, and saccharide.

12. A pharmaceutical composition according to claim 11, wherein the coating agent is one or more species selected from among hypromellose, methyl cellulose, ethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, polyvinyl alcohol, povidone, Polyvinyl acetate, polyvinyl acetal diethylaminoacetate, aminoalkyl methacrylate copolymer RS, ethyl acrylate-methyl methacrylate copolymer dispersion, sucrose, and mannitol.

13. A pharmaceutical composition according to claim 11, wherein the coating agent is one or more species selected from among a cellulose derivative and a polyvinyl compound.

14. A pharmaceutical composition according to claim 11, wherein the coating agent is one or more species selected from among hypromellose, ethyl cellulose, and polyvinyl alcohol.

15. A pharmaceutical composition according to claim 11,

62

wherein the coating agent is hypromellose.

16. A pharmaceutical composition according to any one of claims 6 to 15, wherein the coating agent is contained in an amount of 0.5 to 20 wt.% with respect to the total weight of the pharmaceutical composition.

17. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 16, wherein the compound represented by formula (1) is N^1 -(5-chloropyridin-2-yl)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimethylamino)carbonyl]-2-{[(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)carbonyl]amino}cyclohexyl)ethanediamide hydrochloride.

18. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 16, wherein the compound represented by formula (1) is N^1 -(5-chloropyridin-2-yl)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimethylamino)carbonyl]-2-{[(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)carbonyl]amino}cyclohexyl)ethanediamide p-toluenesulfonate monohydrate.

19. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 18, which has a dosage form of oral preparation.

20. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 19, which has a dosage form of solid preparation.

21. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 20, which has a dosage form of tablet, capsule, granule, or powder.

63

22. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 20, which has a dosage form of tablet.

23. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 22, wherein, when the composition is subjected to a dissolution test by the paddle method at a rotation rate of 50 rpm, the composition exhibits an average percent dissolution of the compound represented by formula (1), in a dissolution test medium having a pH of 6.8, of 60% or higher in 30 minutes after the start of the dissolution test and 70% or higher in 60 minutes after the start.

24. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 22, wherein, when the composition is subjected to a dissolution test by the paddle method at a rotation rate of 50 rpm, the composition exhibits an average percent dissolution of the compound represented by formula (1), in a dissolution test medium having a pH of 6.8, of 70% or higher in 30 minutes after the start of the dissolution test and 80% or higher in 60 minutes after the start.

25. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 24, wherein, when the composition is subjected to a dissolution test by the paddle method at a rotation rate of 50 rpm, the composition exhibits an average percent dissolution of the compound represented by formula (1), in a dissolution test medium having a pH of 4.5, of 85% or higher in 30 minutes after the start of the dissolution test.

26. A method for promoting dissolution of a compound represented by formula (1), the method employing a

6A

pharmaceutical composition as recited in claims 1 to 25.

27. A pharmaceutical composition according to claims 1 to 25, wherein dissolution of the compound represented by formula (1) serving as an active ingredient is promoted.

65

Abstract

To provide pharmaceutical preparation exhibiting satisfactory dissolution property in a wide pH range.

The pharmaceutical composition is characterized by containing (A) N¹-(5-chloropyridin-2-yl)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimethylamino)carbonyl]-2-[(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)carbonyl]amino)cyclohexyl)ethanediamide, represented by the following formula (1), a pharmacologically acceptable salt thereof, or a hydrate of any of these, and (B) one or more species selected from the group consisting of a sugar alcohol and a water-swelling additive.

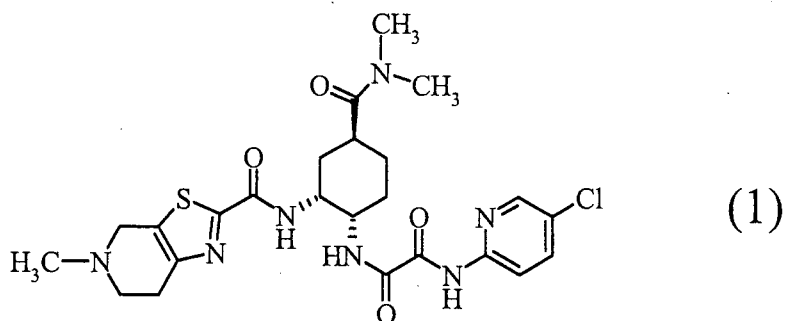
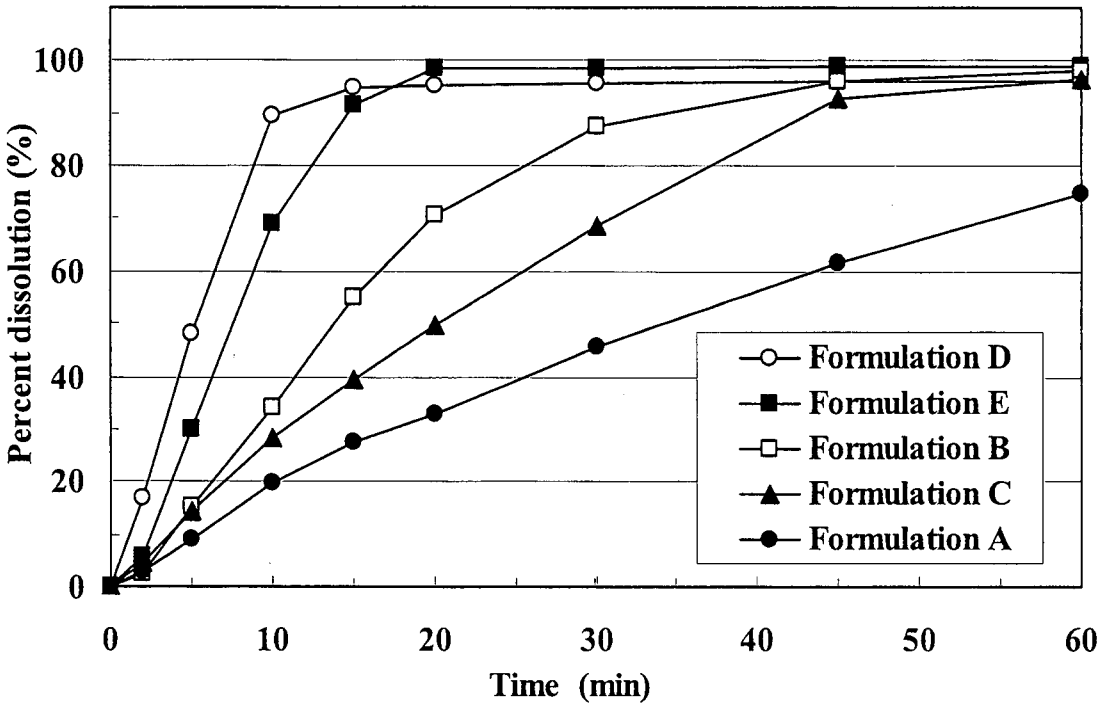


Fig. 1



67

Fig. 2

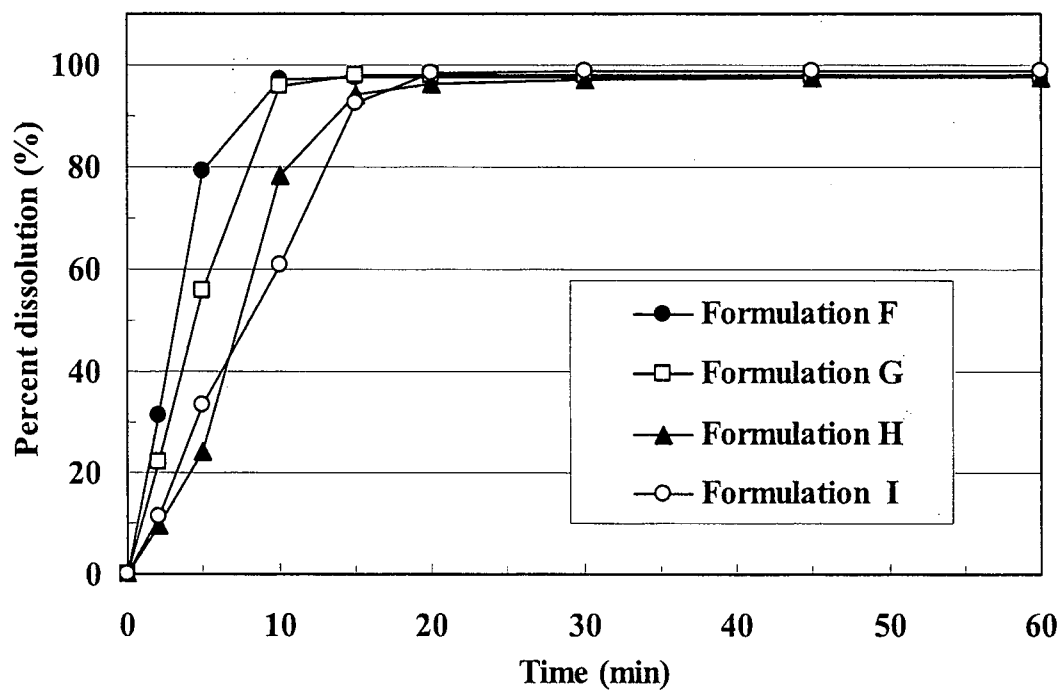


Fig. 3

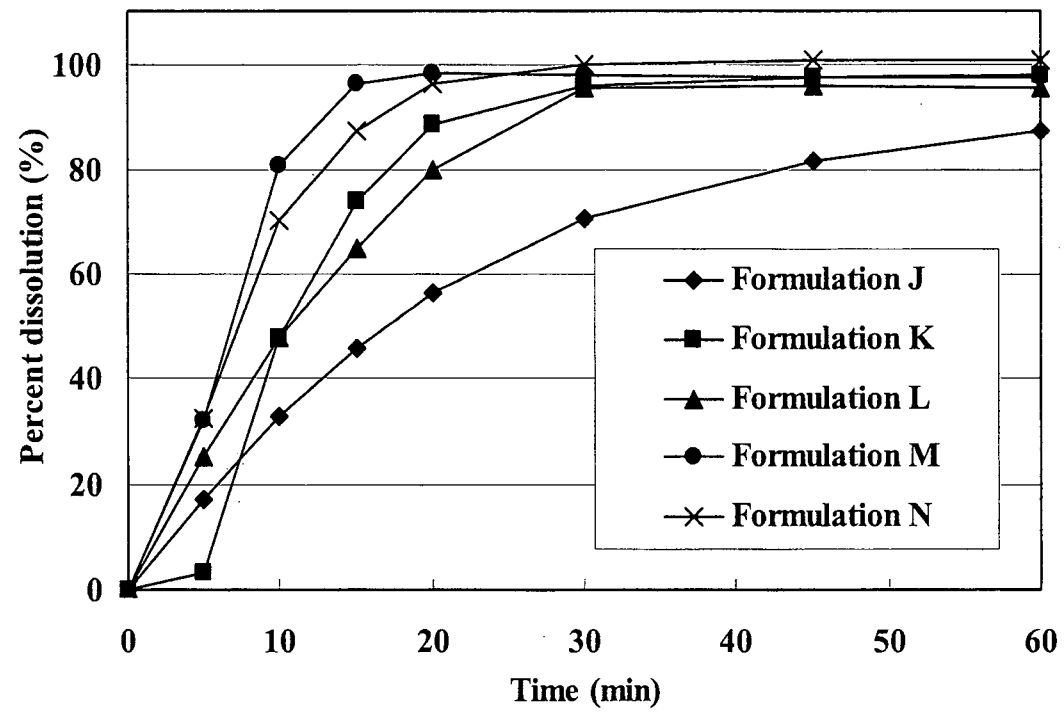


Fig. 4

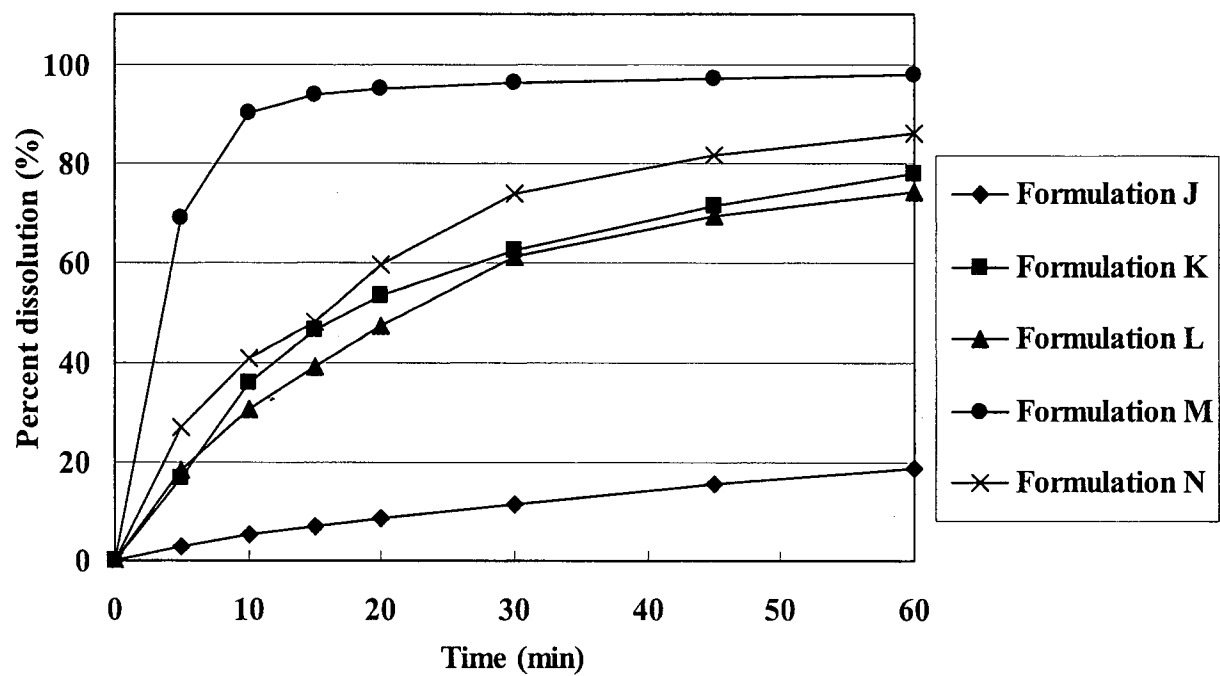
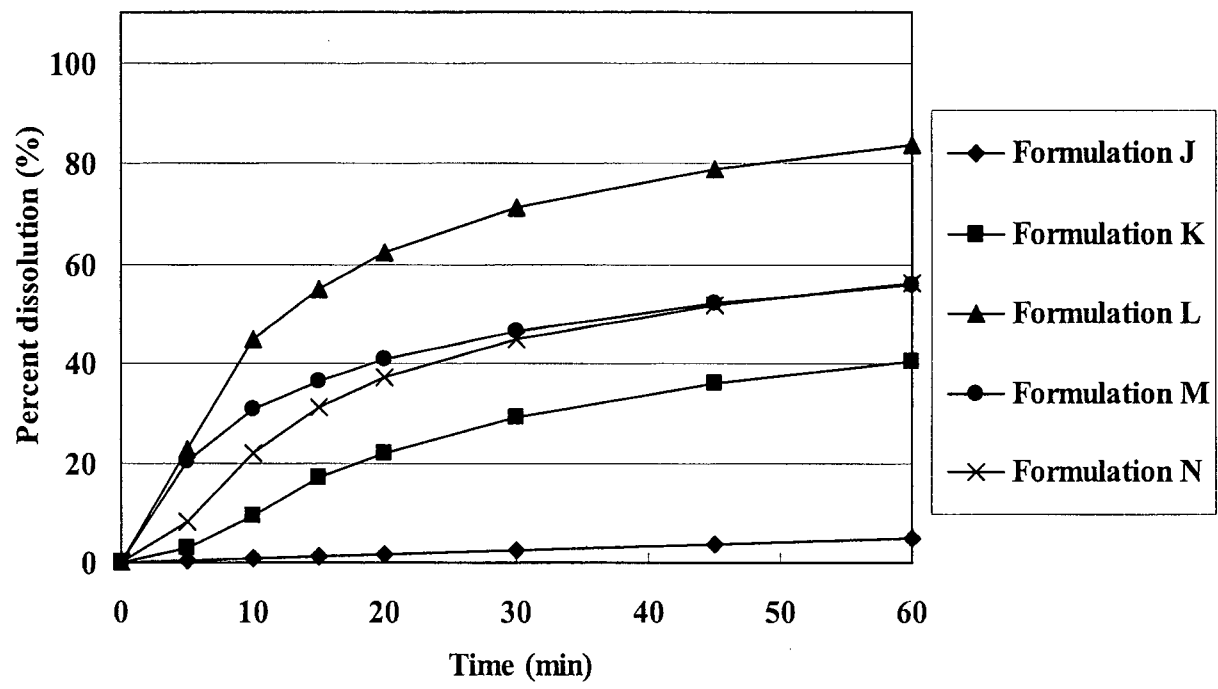


Fig. 5



fl

Fig. 6

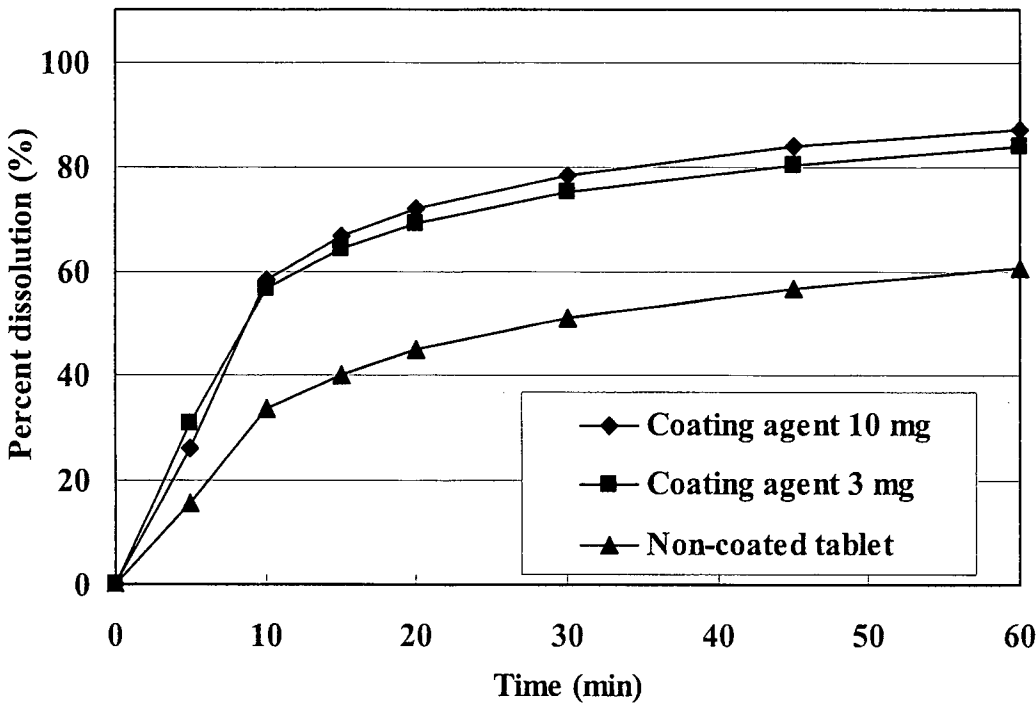


Fig. 7

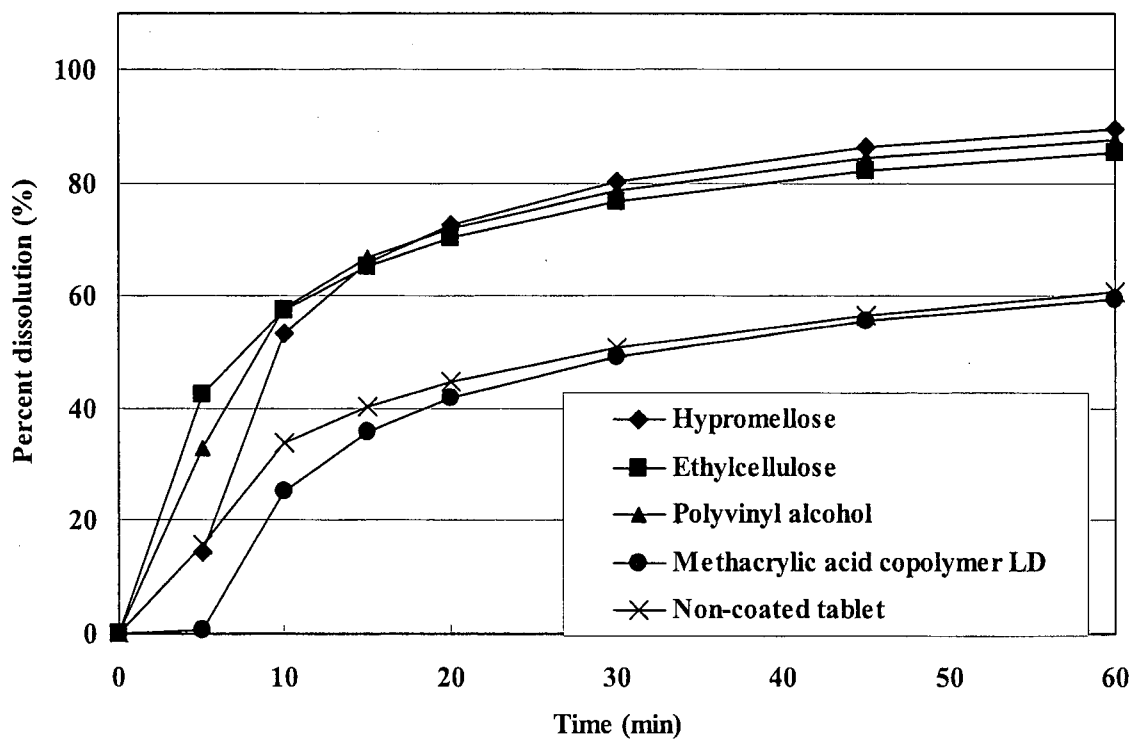
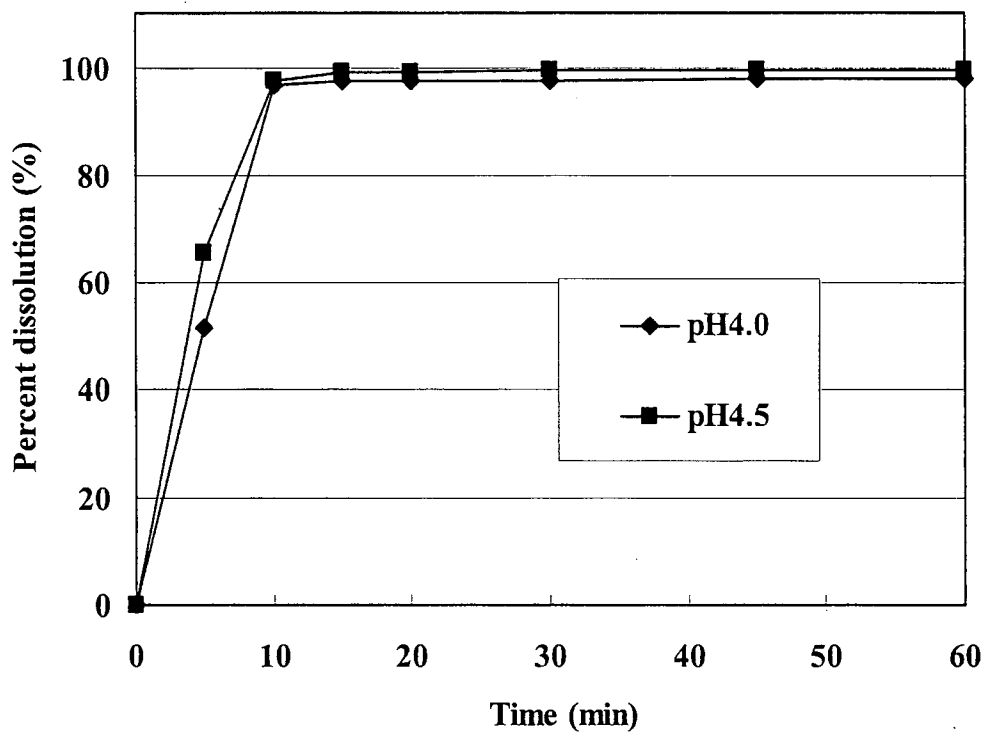


Fig. 8



Descripción

Composición Farmacéutica

Campo de la Invención

[0001]

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica útil como anticoagulante, la cual contiene un componente al que se le mejora su propiedad de disolución.

Antecedentes de la Invención

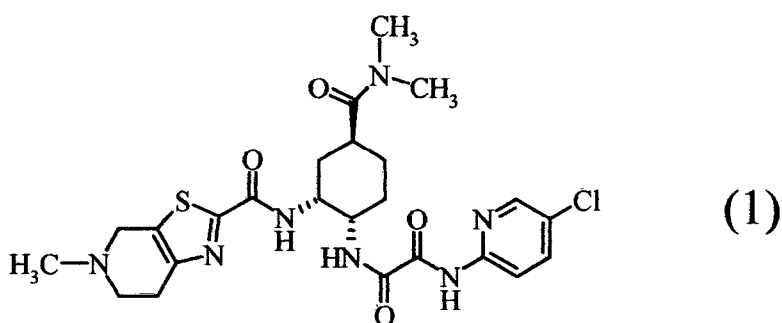
[0002]

La N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-(4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridín-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida, representada por la fórmula (1), su sal aceptable farmacológicamente, y sus hidratos (en adelante denominados como "compuesto (1)" son conocidas por tener una potente acción inhibitoria sobre el factor X activado en la coagulación sanguínea. El compuesto (1) también es conocido por ser útil como fármaco, en particular como un inhibidor del factor X activado en la coagulación sanguínea; como supresor de la coagulación sanguínea; como agente para prevención y /o tratamiento de trombosis o embolismo; como un agente para prevención y/o tratamiento de enfermedades por trombosis; o como agente para prevención y /o tratamiento de infarto cerebral, embolia cerebral, infarto cardíaco, angina de pecho, embolia pulmonar, enfermedad de Buerger, trombosis venosa profunda, síndrome generalizado de coagulación intravascular, formación de trombos post reemplazos

con válvulas/articulaciones artificiales, formación de trombos y re-oclusión post revascularización, síndrome de disfunción múltiple de órganos (MODS), o formación de trombos durante circulación extracorpórea, o coagulación de sangre por recolección de muestra de sangre.

(Documentos Patentatarios 1 a 4)

[0003]



[0004]

Documento Patentatario 1: WO 03/000657

Documento Patentatario 2: WO 03/000680

Documento Patentatario 3: WO 03/016302

Documento Patentatario 1: WO 2004/058715

Divulgación de la Invención

Problemas a ser resueltos por la Invención

[0005]

En una composición farmacéutica para administración oral (e. g., pastilla), la propiedad de disolución de un ingrediente farmacéutico activo en ella tiene un papel que influye en la eficacia y seguridad de la composición.

Por consiguiente, cada país ha establecido una norma estándar concerniente al método de ensayo para la disolución y su especificación.

Tomemos, por ejemplo, Japón, los Estados Unidos y Europa. Estos países están publicando, cada uno, sus farmacopeas, en las cuales se explica, a manera de guía, un método para llevar a cabo una disolución. De acuerdo con estas farmacopeas, hay una variedad de medios que son permitidos para emplear en el ensayo para disolución (a los cuales se hace referencia en adelante como "medios para el ensayo de disolución"). Estos medios para el ensayo de disolución tienen un pH que se ajusta entre 1 y 8. Los ejemplos de medios para el ensayo de disolución descritos en las Farmacopeas de muchos países incluyen el medio fuertemente ácido para el ensayo de disolución (e.g., el primer fluido para el ensayo de disolución descrito en la Farmacopea Japonesa (al cual se hace referencia en adelante como Primer fluido JP) y ácido clorhídrico 0,1N), el medio para el ensayo de disolución que tiene un pH entre 3 y 5 (e.g., solución búfer de ácido acético-acetato de sodio y solución búfer de McIlvaine), el medio para el ensayo de disolución que tiene un pH de 6,8 (e.g., el segundo fluido para el ensayo de disolución descrito en la Farmacopea Japonesa (al cual se hace referencia en adelante como "segundo fluido JP") y la solución búfer de fosfato que tiene un pH de 6,8), y agua. Se requiere que el producto de un medicamento farmacéutico para administración oral muestre una propiedad de disolución suficiente cuando el ensayo para su disolución se lleve a cabo empleando tal medio.

[0006]

Por lo pronto, el compuesto (1) es un compuesto básico y muestra alta solubilidad en una solución acuosa fuertemente ácida, pero su solubilidad disminuye en una solución acuosa de pH neutro (e.g., solución búfer neutra). El compuesto (1) presenta por sí mismo excelente propiedad de ser absorbible, si se lo administra oralmente a un sujeto. Por otra parte, resulta que una composición farmacéutica para administración oral, que contiene el compuesto (1) y que puede producirse empleando un excipiente farmacéutico de uso común (e.g., lactosa o almidón de maíz) no tiene buena propiedad de disolución.

Así, un objetivo de la presente invención es suministrar un compuesto farmacéutico que contenga el compuesto (1) como ingrediente activo y que muestre una excelente propiedad de disolución.

Medios para Resolver los Problemas

[0007]

En vista de lo anterior, los inventores de la presente, han producido composiciones que contienen el compuesto (1) con una variedad de excipientes farmacéuticos, y han investigado las características de disolución de las composiciones producidas. Al final, se ha encontrado, sorprendentemente, que la propiedad de disolución del compuesto (1) de tal composición puede aumentarse incorporando, en la composición, un alcohol sacaroso (polialcohol) y/o un aditivo que se expanda en agua, o recubriendo una composición que contiene el compuesto (1) con uno o más agentes para recubrimiento seleccionados entre un

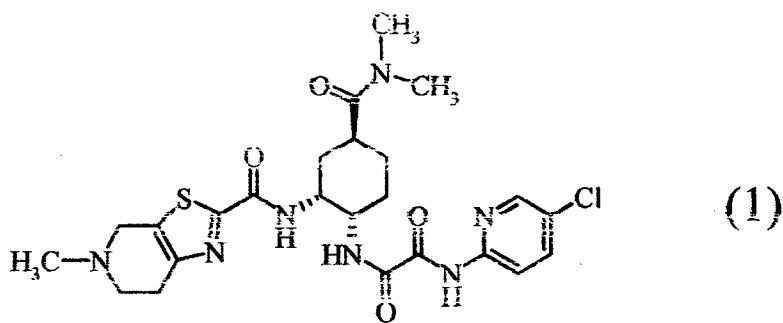
derivado de celulosa, un compuesto de polivinilo, un derivado de acrilato, y un sacárido. La presente invención se ha realizado con base en este hallazgo.

[0008]

Así, la presente invención está orientada a (1): una composición farmacéutica que contiene (A) N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamida, representada por la siguiente fórmula (1), una sal de esta aceptable farmacológicamente, o un hidrato de cualquiera de ellos, y (B) una o más especies seleccionada del grupo que consta de un alcohol sacaroso (polialcohol) y un aditivo que se expande en agua.

[0009]

[F2]



[0010]

La presente invención también está orientada a composiciones farmacéuticas según se describe adelante:

(2) una composición según se describió antes en (1), en donde el alcohol sacaroso (polialcohol) es manitol, xilitol o eritritol;

(3) una composición farmacéutica según se describió antes en (1), en donde el alcohol sacaroso (polialcohol) es manitol;

(4) una composición farmacéutica según se describió antes en cualquiera entre (1) y (3) en donde el aditivo que se expande en agua es almidón pregelatinizado o celulosa cristalina;

(5) una composición farmacéutica según se describió antes en cualquiera entre (1) y (3) en donde el aditivo que se expande en agua es almidón pregelatinizado;

(6) una composición farmacéutica que contiene, como ingrediente activo, N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida, una sal de ésta farmacológicamente aceptable, o un hidrato de cualquiera de ellas, siendo dicha composición recubierta con por lo menos un agente para recubrimiento seleccionado entre un derivado de celulosa, un derivado de acrilato, y un sacárido.

(7) una composición farmacéutica según se describió anteriormente en (6), en donde el agente del recubrimiento es una a más especies seleccionadas entre hipromelosa, metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, alcohol polivinílico, povidona, acetato de polivinilo, polivinil acetal dietilaminoacetato, copolímero RS de aminoalquil metacrilato, dispersión del copolímero de etil acrilato-metil metacrilato, sacarosa y manitol;

(8) una composición farmacéutica según se describió anteriormente en (6), en donde el agente para recubrimiento es una o más especies seleccionadas entre un derivado de celulosa y un compuesto de polivinilo;

(9) una composición farmacéutica según se describió anteriormente en (6), en donde el agente para el recubrimiento es una o más especies seleccionadas entre hipromelosa, etil celulosa y alcohol polivinílico;

(10) una composición farmacéutica según se describió anteriormente en (6) en donde el agente para el recubrimiento es hipromelosa;

(11) una composición farmacéutica según se describió anteriormente en cualquiera entre (1) y (5), que está recubierta con por lo menos un agente para recubrimiento seleccionado entre un derivado de celulosa, un compuesto de polivinilo, un derivado de acrilato, y un sacárido;

(12) una composición farmacéutica según se describió anteriormente en (11), donde el agente para recubrimiento es una o más especies seleccionadas entre hipromelosa, metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, alcohol polivinílico, povidona, acetato de polivinilo, polivinil acetal dietilaminoacetato, copolímero RS de aminoalquil metacrilato, dispersión del copolímero de etil acrilato-metil metacrilato, sacarosa y manitol;

(13) una composición farmacéutica según se describió anteriormente en (11) en donde el agente para recubrimiento es

una o más especies seleccionadas entre derivados de celulosa y un compuesto de polivinilo;

(14) una composición farmacéutica según se describió anteriormente en (11) en donde el agente para recubrimiento es una o más especies seleccionadas entre hipromelosa, etil celulosa y alcohol polivinílico;

(15) una composición farmacéutica según se describió anteriormente en (11) en donde el agente para recubrimiento es hipromelosa;

(16) una composición farmacéutica según se describió anteriormente en cualquiera entre (6) y (15), en donde el agente para recubrimiento está contenido en una cantidad entre el 0,5 y el 20% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica;

(17) una composición farmacéutica según se describió anteriormente en cualquiera entre (1) y (16), en donde el compuesto representado por la fórmula (1) es el clorhidrato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -(1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino) carbonil]-2-[[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il) carbonil] amino} ciclohexil)etanodiamida;

(18) una composición farmacéutica según se describió anteriormente en cualquiera entre (1) y (15), en donde el compuesto representado por la fórmula (1) es el p-toluensulfonato monohidratado de la N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino) carbonil]-2-[[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il) carbonil] amino} ciclohexil)etanodiamida;

(19) una composición farmacéutica según se describió anteriormente en cualquiera de (1) a (18), que tiene una forma de dosificación como preparado oral;

(20) una composición farmacéutica según se describió anteriormente en cualquiera entre (1) y (19), que tiene una forma de dosificación como preparado sólido;

(21) una composición farmacéutica según se describió anteriormente en cualquiera entre (1) y (20), que tiene una forma de dosificación como pastilla, cápsula, gránulo o polvo;

(22) una composición farmacéutica según se describió anteriormente en cualquiera entre (1) y (20), que tiene una forma de dosificación en pastilla;

(23) una composición farmacéutica según se describió anteriormente en cualquiera entre (1) y (22), en donde, cuando la composición se somete a un ensayo de disolución por el método de paleta a una tasa de rotación de 50 rpm, la composición muestra una disolución porcentual promedio del compuesto representado por la fórmula (1), en un medio para ensayo de disolución que tiene un pH de 6,8, de 60% o más alto a los 30 minutos después de iniciado el ensayo de disolución y de 70% o más alto a los 60 minutos después del inicio;

(24) una composición farmacéutica según se describió anteriormente en cualquiera entre (1) y (22), en donde, cuando la composición se somete a un ensayo de disolución por el método de paleta a una tasa de rotación de 50 rpm, la composición muestra una disolución porcentual promedio, del compuesto representado por la fórmula (1), en un medio para

ensayo de disolución que tiene un pH de 6,8, de 70% o más alto a los 30 minutos después de iniciado el ensayo de disolución y de 80% o más alto a los 60 minutos después del inicio;

(25) una composición farmacéutica según se describió anteriormente en cualquiera entre (1) y (24) en donde, cuando la composición se somete a un ensayo de disolución por el método de paleta a una tasa de rotación de 50 rpm, la composición muestra una disolución porcentual promedio del compuesto representado por la fórmula (1), en un medio para ensayo de disolución que tiene un pH de 4,5, de 85% o más alto a los 30 minutos después de iniciado el ensayo de disolución;

(26) un método para incrementar la tasa de disolución de un compuesto representado por la fórmula (1), empleando el método una composición farmacéutica según se citó en (1) a (25); y

(27) una composición farmacéutica según se describió en (1) a (25), en donde se ha incrementado la tasa de disolución del compuesto representado por la fórmula (1) y que funciona como ingrediente.

Efectos Ventajosos de la Invención

[0011]

La presente invención ha hecho posible obtener una composición farmacéutica para administración oral, que contiene un compuesto (1) y presenta características consistentes de disolución mientras esté dentro del rango de pH del medio para el ensayo de disolución mencionado anteriormente. Así, la presente invención suministra un anticoagulante oral que contiene el compuesto (1) como un ingrediente activo

farmacéuticamente y que muestra las características favorables de disolución que pueden proporcionarse.

Breve Descripción de los Dibujos

[0012]

[Fig. 1] Una gráfica que muestra propiedades de disolución de pastillas con las formulaciones de A hasta E (medio de ensayo para la disolución: solución búfer de acetato (pH 4,0)).

[Fig. 2] Una gráfica que muestra propiedades de disolución de pastillas con las formulaciones F a I (medio de ensayo para la disolución: solución búfer de acetato (pH 4,0)).

[Fig.3] Una gráfica que muestra las propiedades de disolución de pastillas con las formulaciones J a N (medio de ensayo para la disolución: ácido clorhídrico 0,1N).

[Fig. 4] Una gráfica que muestra propiedades de disolución de pastillas con las formulaciones J a N (medio de ensayo para la disolución: agua).

[Fig. 5] Una gráfica que muestra propiedades de disolución de pastillas con las formulaciones J a N (medio de ensayo para la disolución: solución búfer de fosfato (pH 6,8)).

[Fig. 6] Una gráfica que muestra propiedades de disolución de pastillas recubiertas con hipromelosa (medio de ensayo para la disolución: solución búfer de fosfato (pH 6,8)).

[Fig. 7] Una gráfica que muestra propiedades de disolución de pastillas recubiertas con varios agentes para recubrimiento (medio de ensayo para la disolución: solución búfer de fosfato (pH 6,8)).

[Fig. 8] Una gráfica que muestra propiedades de disolución de pastillas recubiertas con hipromelosa (medio para el ensayo de disolución: soluciones búfer de acetato (pH 4,0) y (pH 4,5)).

Mejores Modos de Llevar a Cabo la Invención

[0013]

El compuesto representado por la fórmula (1) puede ser un hidrato del compuesto, una sal farmacológicamente aceptable del compuesto, o un hidrato de la sal.

Ejemplos de la sal del compuesto representado por la fórmula (1) incluyen clorhidrato, sulfato, bromohidrato, yodohidrato, fosfato, nitrato, benzoato, metanosulfonato, 2-hidroxietansulfonato, p-toluensulfonato, acetato, propanoato, oxalato, malonato, sauccinato, glutarato, adipato, tartrato, maleato, fumarato, malato, y mandelato.

Ejemplos de sales preferidas del compuesto representado por la fórmula (1) incluyen clorhidrato, metansulfonato, y p-toluensulfonato. De estas, el p-toluensulfonato es particularmente preferido.

[0014]

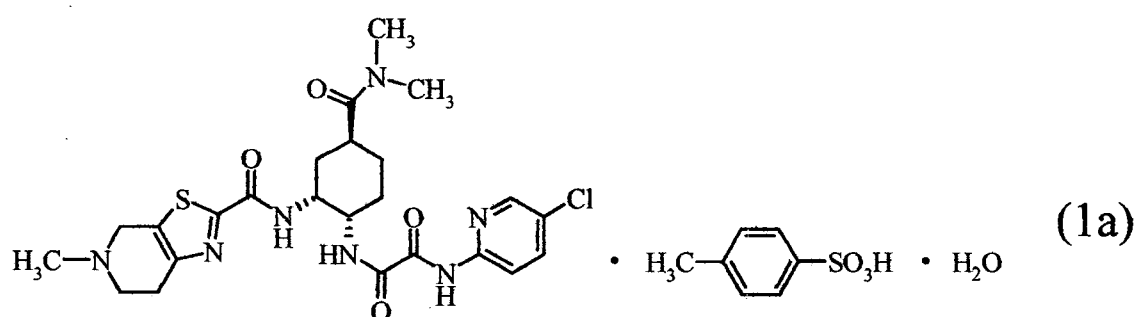
Ejemplos de los compuestos preferidos representados por la fórmula (1) incluyen los siguientes:

N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino) carbonil]-2-[[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il) carbonil] amino} ciclohexil)etanodiamida;

Clorhidrato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il) carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida; p-Toluensulfonato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il) carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida; y p-Toluensulfonato monohidrato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino) ciclohexil) etanodiamida, compuesto (1a), que es representado por la siguiente fórmula (1a).

[0015]

[F3]



[0016]

Estos compuestos (1) pueden producirse por los métodos divulgados en los Documentos Patentatarios 1 a 4 o por sus métodos análogos.

[0017]

Puede decirse que una de las características de la presente invención es que cuando se lo incorpora en un

preparado sólido, un agente para recubrimiento sirve para acelerar la disolución del compuesto (1), el cual es un ingrediente activo farmacéuticamente en un preparado sólido que contiene el compuesto (1). En otras palabras, la presente invención suministra una composición farmacéutica para administración oral que contiene el compuesto (1) y un agente para recubrimiento, y que presenta una propiedad de disolución excelente. No se impone limitación particular en cuanto a la forma de la composición farmacéutica para administración oral de la presente invención que contiene el compuesto (1) y un agente para recubrimiento. La composición farmacéutica de la invención abarca no solamente preparados sólidos con recubrimiento tales como las pastillas sino también varios preparados sólidos que contienen un agente para recubrimiento. Como un ejemplo de tales preparados sólidos que contienen el compuesto (1), un agente para recubrimiento forma una matriz en el preparado sólido.

[0018]

En la composición farmacéutica para administración oral, los ejemplos del agente para recubrimiento empleados para incrementar la tasa de disolución del compuesto (1) incluyen agentes para recubrimiento de empleo general en la producción farmacéutica para recubrimiento de pastillas y gránulos. De preferencia, el agente para recubrimiento tiene baja solubilidad dentro del rango de pH del intestino. Específicamente, un agente para recubrimiento que es difícil de disolver dentro del rango de pH del intestino es preferido por

lo general, en comparación con un agente entérico para recubrimiento.

[0019]

Ejemplos específicos de agentes para recubrimiento preferidos, incluyen los siguientes:

- (1) Derivados de celulosa tales como hipromelosa (hidroxipropil metilcelulosa), hidroxipropil celulosa, etil celulosa, y metil celulosa;
- (2) Compuestos de polivinilo tales como alcohol polivinílico, povidona (polivinilpirrolidona), polivinil acetal, dietilamino-acetato, y acetato de polivinilo;
- (3) Derivados de acrilato tales como el copolímero RS de aminoalquil metacrilato y la dispersión de copolímero de etil acrilato-metil metacrilato; y
- (4) Sacáridos (incluyendo alcoholes de azúcar) tales como sacarosa y manitol, que se emplean como agentes azucarados para recubrimiento.

Estos recubrimientos pueden emplearse solos o combinados con una o más especies. La hipromelosa o un agente para recubrimiento basado en la hipromelosa incluyen especies tales como hipromelosa 2208, hipromelosa 2906, e hipromelosa 2910 que tienen diferentes viscosidades. (mPa·s). Estas especies que tienen diferentes viscosidades pueden emplearse solas o en combinación con dos o más especies.

[0020]

Entre estas, las preferidas son una o más especies seleccionadas del grupo consta de derivados de la celulosa (hipromelosa, metil celulosa, etil celulosa, e hidroxipropil celulosa); compuestos de polivinilo (alcohol polivinílico, povidona, acetato de polivinilo, polivinil acetal dietilaminoacetato); derivados de acrilato (copolímero RS de aminoalquil metacrilato y el copolímero en dispersión de etil acrilato-metil metacrilato); y sacáridos (incluyendo alcoholes de azúcar) (sacarosa y manitol).

[0021]

Entre estas, una o más especies seleccionadas entre los derivados de celulosa y los compuestos de polivinilo son las preferidas. Aún más preferidas son una o más especies seleccionadas entre hipromelosa, etil celulosa, y alcohol polivinílico. Entre ellos, la hipromelosa se prefiere en particular.

[0022]

En la presente invención, el agente para recubrimiento mencionado anteriormente y otros aditivos requeridos para preparar la suspensión para el recubrimiento (e.g., plastificantes) pueden incorporarse combinados con la composición. Ejemplos de los aditivos requeridos para preparar la suspensión para el recubrimiento (e.g., un plastificante) incluyen Macrogols (polietilenglicoles que tienen un peso molecular para el peso promedio de 1.000 a 35.000) tal como Macrogol 1000, Macrogol 1500, Macrogol 1540, Macrogol 4000, Macrogol 6000, Macrogol 8000, Macrogol 20000, y Macrogol 35000;

ésteres de glicerina y ácidos grasos; ésteres de sacarosa y ácidos grasos; aceite de castor; trietil citrato; triacetin; y talco. Los agentes para recubrimiento mencionados anteriormente pueden contener además los agentes colorantes que se mencionan más adelante, y la mezcla puede incorporarse a la composición farmacéutica de la invención.

[0023]

Desde el punto de vista del incremento en la tasa de disolución del compuesto (1), la composición farmacéutica de la presente invención contiene preferiblemente un agente para recubrimiento en una cantidad del 0,5 al 20% en peso, más preferiblemente del 1 a 15% en peso, en particular preferiblemente del 1,5 al 10% en peso.

[0024]

A continuación se describirá el recubrimiento de un preparado sólido, el cual es una modalidad típica de la presente invención.

En la presente invención, un preparado sólido que contiene el compuesto (1) puede ser recubierto con un agente para recubrimiento mencionado anteriormente por medio de un proceso para recubrimiento de preparado sólido ampliamente conocido. No se impone limitación particular en cuanto al proceso de recubrimiento, y por ejemplo, podrá emplearse un proceso de recubrimiento por atomizado en el cual una solución/dispersión del agente para recubrimiento se atomiza sobre una preparación sólida que contiene el compuesto (1), por medio de un lecho fluido para recubrimiento o un bandeja para recubrimiento; un

proceso de recubrimiento por inmersión en el cual una preparación sólida que contiene el compuesto (1) se sumerge en una suspensión para recubrimiento; y un proceso de recubrimiento en seco que emplea impacto en flujo de gas. La preparación sólida que contiene el compuesto (1) que no se ha sometido al proceso de recubrimiento puede ser producida por un proceso convencional conocido.

Así, la composición farmacéutica de la invención puede obtenerse por producción de un preparado sólido que contiene el compuesto (1) como ingrediente farmacéutico activo por un método conocido y posterior recubrimiento de la preparación sólida así obtenida con un agente para recubrimiento.

[0025]

No se ha impuesto limitación particular en cuanto a la preparación sólida que contiene el compuesto (1) que no se ha sometido al proceso de recubrimiento. Sin embargo, las modalidades preferidas se describirán a continuación.

Cuando se produjo una preparación sólida que contenía el compuesto (1) usando una combinación de lactosa y almidón de maíz, la cual es una combinación de diluyentes empleada generalmente en la producción de preparados sólidos tales como las pastillas, el preparado sólido producido mostró características de disolución no satisfactorias en los ensayos para disolución en los que se emplearon un medio para ensayo fuertemente ácido, un medio para ensayo con pH de 3 a 5, y agua. En contraste, una preparación sólida (1) que contenía el compuesto (1) con alcohol sacaroso (polialcohol), y una

preparación sólida (2) que contenía el compuesto (1) y un aditivo que se expande con el agua mostraron propiedades de disolución mejoradas, en comparación con aquellas de una preparación sólida que contenía el compuesto (1) con lactosa y almidón de maíz. Además, una preparación sólida (3) que contenía el compuesto (1) y se produjo empleando alcohol sacaroso (polialcohol) y un aditivo que se expande con el agua combinados mostró características satisfactorias de disolución en los ensayos para disolución en los que se emplearon un medio para ensayo fuertemente ácido, un medio para ensayo con pH de 3 a 5, y agua.

Por lo tanto, otras modalidades preferidas de la preparación sólida que contiene el compuesto (1) que no se ha sometido al proceso de recubrimiento y que se emplea en la presente invención incluyen lo siguiente: una preparación sólida (1) que contiene el compuesto (1) y un alcohol sacaroso (polialcohol); una preparación sólida (2) que contiene el compuesto (1) y un aditivo que se expande con el agua; y una preparación sólida (3) que contiene el compuesto (1) con alcohol sacaroso (polialcohol) y un aditivo que se expande con el agua. De estas, se prefiere más una preparación sólida (3) que contiene el compuesto (1) con alcohol sacaroso (polialcohol) y un aditivo que se expande con el agua.

[0026]

El aditivo que se expande con el agua en la presente invención se refiere a añadir un aditivo para productos farmacéuticos que se expande con agua que. Ejemplos del aditivo

que se expande con el agua incluyen diluyentes y bases que se expanden con el agua. Ejemplos específicos de aditivos que se expanden con el agua incluyen almidón pregelatinizado, almidón α , celulosa cristalina, glicolato sódico de almidón, carmelosa (carboximetil celulosa) carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica (croscarboximetil celulosa sódica), lecitina de soya, hidroxipropil celulosa poco sustituida, tagacanto en polvo y bentonita. Estos aditivos pueden emplearse solos e en combinación con dos o más especies.

Entre estos aditivos que se expanden con el agua, se prefieren el almidón pregelatinizado y la celulosa cristalina, siendo más preferido el almidón pregelatinizado. Como celulosa cristalina, la Ceolus (producto de Ashai Chemical Industry Co., Ltd.) se prefiere en particular. Como almidón pregelatinizado, el PCS (producto de Ashai Chemical Industry Co., Ltd.) y el Starch 1500 (producto de Colorcon Japan Limited) tienen preferencia particular.

[0027]

Ejemplos de las alcohóles de azúcar que pueden mejorar la disolución del compuesto (1) incluyen manitol, eritrol, y xilitol. De estos, el manitol es particularmente preferido.

[0028]

A la composición de la presente invención, se le puede agregar un diluyente soluble en agua diferente a un alcohol sacaroso (polialcohol).

Los ejemplos de diluyentes solubles en agua incluyen fructuosa, sacarosa purificada, sacarosa, gránulos esféricos de sacarosa

purificada, lactosa, lactosa anhidra, gránulos esféricos de sacarosa·almidón, almidón semi-digerido, glucosa, glucosa hidratada, azúcar pulverizada, Pullulan y β ciclodextrina. Ejemplos de otros, diferentes a los sacáridos, incluyen además ácido aminoetilsulfónico, polvo de jarabe de maltosa, cloruro de sodio, ácido cítrico, citrato de sodio, glicina, gluconato de calcio, L-glutamina, ácido tartárico, tartrato ácido de potasio, carbonato de amonio, dextran 40, dextrina, lactato de calcio, povidona, Macrogol (polietilen glicol) 1500, Macrogol 1540, Macrogol 4000, Macrogol 6000, (ácido) cítrico anhidro, ácido DL málico, fosfato sódico monohidrogenado, fosfato potásico dihidrogenado y fosfato sódico dihidrogenado.

El diluyente soluble en agua se selecciona preferiblemente entre sacáridos. Ejemplos específicos incluyen sacarosa purificada, sacarosa, lactosa, gránulos de lactosa, glucosa, hidrato de glucosa, azúcar pulverizada y Pullulan. De estos, la lactosa es más preferida.

[0029]

Desde el punto de vista de la mejoría en la disolución del compuesto (1), la preparación sólida que contiene el compuesto (1) preferiblemente contiene un alcohol sacaroso (polialcohol) en una cantidad del 0,01 al 99,0% en peso, mas preferiblemente del 20 al 80% en peso, en particular preferiblemente del 40 al 60% en peso. También, la preparación sólida que contiene el compuesto (1) preferiblemente contiene un aditivo que se expande con el agua en una cantidad del 0,01 al 90% en peso,

más preferiblemente del 0,1 al 80% en peso, en particular preferiblemente del 5 al 50% en peso.

[0030]

En el caso en donde la preparación sólida contiene el anteriormente mencionado aditivo que se expande con el agua y el alcohol sacaroso (polialcohol), la relación del aditivo que se expande con el agua al alcohol sacaroso (polialcohol) en la preparación es preferiblemente de 0,05 a 50 partes en peso (alcohol sacaroso (polialcohol)) a 1 parte en peso (aditivo que se expande con el agua), más preferiblemente de 1 a 10 partes en peso (alcohol sacaroso (polialcohol)), en particular preferiblemente de 1,5 a 4 partes en peso (alcohol sacaroso (polialcohol)).

[0031]

En adición a la anteriormente mencionada combinación de alcohol sacaroso (polialcohol) y aditivo que se expande con el agua, la composición farmacéutica que contiene el compuesto (1) puede además contener un diluyente insoluble en agua, un desintegrador, un fijador, un agente fluidizador, un lubricante, un agente colorante, un agente para brillar, etc., en la medida en que no se altere el efecto de la presente invención.

[0032]

Ejemplos del diluyente insoluble en agua incluyen ácido L-aspartico, ácido algínico, carmelosa sódica, dióxido de silicio hidratado, crospovidona, glicerofosfato cálcico, silicato aluminato de magnesio, silicato de calcio, silicato de

magnesio, ácido silícico anhidro liviano, celulosa cristalina, polvo de celulosa, silicato de aluminio sintético, silicato de aluminio·hidroxipropil almidón.celulosa crisatalina sintético, harina, almidón de trigo, polvo de germen de trigo, aceite de germen de trigo, polvo de arroz, almidón de arroz, ftalato de acetato de celulosa, óxido de titanio, óxido de magnesio, aminoacetato de dihidroxialuminio, fosfato terciario de calcio, talco, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio precipitado, silicato de aluminio natural, almidón de maíz, almidón de maíz granulado, almidón de papa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil almidón, fosfato de calcio monohidrogenado anhidro, fosfato de calcio monohidrogenado anhidro granulado, y fosfato de calcio dihidrogenado.

De estos, se prefieren como un diluyente insoluble en agua la celulosa cristalina y el polvo de celulosa.

[0033]

Ejemplos del desintegrador incluyen ácido adípico, ácido algínico, almidón- α , glicolato sódico de almidón, carmelosa, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, dióxido de silicio hidratado, citrato de calcio, croscarmelosa sódica, crospovidona, ácido silícico anhidro liviano, celulosa cristalina, silicato de aluminio sintético, almidón de trigo, almidón de arroz, acetato ftalato de celulosa, estearato de calcio, hidroxipropil celulosa de poca sustitución, almidón de maíz, tragacanto en polvo, almidón de papa, hidroxietilmetil celulosa, almidón hidroxipropílico, almidón pregelatinizado, fumarato monosódico, povidona, (ácido) cítrico anhidro, metil

celulosa y fosfato diácido de calcio. De estos, la crospovidona y el glicolato sódico de almidón se prefieren como desintegrador.

[0034]

Ejemplos del fijador incluyen polvo de jarabe de maltosa, goma arábica, polvo de goma arábica, alginato de sodio, éster de propilen glicol alginato, polvo de gelatina hidrolizada, almidón hidrolizado-ácido silícico anhidro liviano, fructuosa, polímero de carboxivinilo, carboximetil celulosa, dióxido de silicio hidratado, polvo de agar, ácido silícico anhidro liviano que contiene hidroxipropilcelulosa, celulosa cristalina, silicato de aluminio sintético, polivinilpirrolidona de molécula grande, copolidona, harina, almidón de trigo, polvo de arroz, almidón de arroz, acetato de polivinilo, ftalato acetato de celulosa, sulfosuccinato dioctil sódico, aminoacetato de dihidroxialuminio, tartrato sódico potásico, agua, éster de ácido graso y sacarosa, gelatina purificada, sacarosa purificada, gelatina, D-sorbitol, dextrina, almidón, almidón de maíz, tragacanto, tragacanto en polvo, lactosa, glicerina concentrada, sacarosa, almidón de papa, hidroxietil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil almidón, hidroxipropilmetil celulosa 2208, hidroxipropilmetil celulosa 2906, hidroxipropilmetil celulosa 2910, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, piperonil butóxido, glucosa, almidón pregelatinizado, ácido fumárico, acetal de polivinilo-ácido esteárico-ácido fumárico,

mezcla de dietilaminoacetato·hidroxipropilmetil celulosa 2910, Pullulan, povidona, alcohol polivinílico (producto completamente saponificado), alcohol polivinílico (producto parcialmente saponificado), polifosfato de sodio, Macrogol 4000, Macrogol 6000, Macrogol 20000, D-manitol, y metil celulosa.

[0035]

Ejemplos de agentes fluidizantes incluyen dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro liviano, celulosa cristalina, silicato de aluminio sintético, óxido de titanio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, fosfato terciario de calcio, talco, almidón de maíz, y metasilicato aluminato de magnesio.

[0036]

Ejemplos de lubricantes incluyen manteca de cacao, cera carnauba, dióxido de silicio hidratado, gel de hidróxido de aluminio seco, éster de glicerina y ácido graso, silicato de magnesio, ácido silícico anhidro liviano, celulosa cristalina, aceite endurecido, silicato de aluminio sintético, cera blanca de abejas, óxido de magnesio, tartrato sódico potásico, éster de sacarosa ácido graso, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, alcohol estearílico, polioxil 40 estearato, cetanol, aceite de soya endurecido, gelatina, talco, carbonato de magnesio, carbonato de calcio precipitado, almidón de maíz, almidón de papa, ácido fumárico, estearil sodio fumarato, Macrogol 600, Macrogol 4000, Macrogol 6000, cera de

abejas, metasilicato aluminato de magnesio, laurato de sodio, y sulfato de magnesio.

[0037]

Ejemplo del agente colorante incluyen sesquióxido de hierro amarillo, sesquióxido de hierro, óxido de titanio, esencia de naranja, óxido de hierro pardo, β -caroteno, óxido de hierro negro, Azul para Alimentos No. 1, Azul para Alimentos No. 2, Rojo para Alimentos No. 2, Rojo para Alimentos No. 3, Rojo para Alimentos No. 102, Amarillo para Alimentos No. 4, Amarillo para Alimentos No. 5.

[0038]

Ejemplos de agentes para brillar incluyen cera carnauba, aceite endurecido, acetato de polivinilo, cera blanca de abejas, óxido de titanio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de polioxil 40, estearato de magnesio, goma laca purificada, mezcla de parafina purificada, cera carnauba, cetanol, talco, hojilla de plata coloreada, Shellac blanco, parafina, povidona, Macrogol 1500, Macrogol 4000, Macrogol 6000, cera de abejas, monoestearato de glicerina y rosina. De estos, la cera carnauba, el óxido de titanio y el talco son preferidos como agentes para brillar.

[0039]

No se ha impuesto una limitación particular en cuanto a la forma de dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención, en tanto que el medicamento preparado con ella se pueda administrar por vía oral a un sujeto. Sin embargo, la forma de dosificación es preferiblemente un

preparado sólido, específicamente en forma de pastilla, gránulos, polvos (incluyendo los gránulos finos) o cápsula. El preparado sólido puede ser producido por un método ampliamente conocido para ello. En un procedimiento ejemplificado, la composición farmacéutica de la presente invención se obtiene por mezcla del anteriormente mencionado compuesto (1), un alcohol sacaroso (polialcohol) y/o un aditivo que se expande con el agua, y los aditivos opcionales tales como un desintegrador, un fijador, un agente para fluidificar, un lubricante, un agente colorante, y un agente para brillar, y la mezcla se procesa según, por ejemplo, el método para producir preparados sólidos descrito en las guías generales para preparaciones de la Farmacopea Japonesa.

[0040]

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención está en la forma de dosis granulada, los gránulos pueden ser producidos por medio de mezclar el compuesto (1) con un alcohol sacaroso (polialcohol) y/o un aditivo que se expanda en agua y aditivos opcionales tales como un diluyente, un adhesivo, un desintegrante y otros aditivos apropiados y granulando la mezcla uniforme así obtenida por medio de una técnica apropiada.

Adicionalmente, los gránulos así producidos pueden ser cubiertos con un agente para recubrimiento por medio de un lecho fluidizado para recubrimiento por atomizado de una suspensión/solución del agente de recubrimiento sobre los gránulos.

[0041]

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención está en la forma de dosis en polvo, el polvo (o microgránulos) pueden ser producidos por mezcla del compuesto (1) con un alcohol sacaroso (polialcohol) y/o un aditivo que se expanda en agua y aditivos opcionales tales como un diluyente, un adhesivo, un desintegrante y otros componentes apropiados para de tal modo formar una mezcla uniforme y pulverizar o formar en microgránulos la mezcla obtenida así, por una técnica apropiada.

Adicionalmente los gránulos de polvo producidos así (o los microgránulos) pueden ser recubiertos con un agente para recubrimiento por medio de un lecho fluido de recubrimiento por atomizado de una suspensión/solución del agente de recubrimiento sobre el polvo (o los microgránulos).

[0042]

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se dosifica en forma de cápsula, los anteriormente mencionados gránulos o los polvos pueden ser encapsulados con capsulas recubiertas.

[0043]

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se dosifica en forma de pastilla, las pastillas pueden ser producidas directamente moldeado por compresión de una mezcla de polvo que contiene el antes mencionado compuesto (1) y aditivos farmacéuticamente aceptables, preferiblemente una mezcla de polvo que contenga el antes mencionado compuesto (1),

un alcohol sacaroso (polialcohol) y/o un aditivo que se expanda en agua y aditivos farmacéuticamente aceptables. Alternativamente, las pastillas pueden ser producidas por granulación de la mezcla de polvo que contiene el anteriormente mencionado compuesto (1) y aditivos aceptables para fármacos, preferiblemente una mezcla en polvo que contiene el anteriormente mencionado compuesto (1), un alcohol sacaroso (polialcohol) y/o un aditivo que se expanda en agua y aditivos farmacéuticamente aceptables, por una técnica tal como la granulación en lecho fluidizado o la granulación por agitación, seguido por moldeo por compresión de los gránulos formados. La presión para el moldeo por compresión puede ser determinada dentro de un rango apropiado, en tanto que no se perjudique el efecto de la presente invención. El moldeo por compresión se lleva a cabo preferiblemente de 6 a 15 kN. No se impone una limitación particular sobre la forma de las pastillas, y se las prefiere en forma lenticular, forma discoidal, redondas, ovaladas, triangulares, y formas poligonales tales como las romboidales. Adicionalmente, las pastillas producidas así pueden ser recubiertas adicionalmente con un agente para recubrimiento por medio de una paila para recubrimiento por atomizado de una suspensión/solución del agente de recubrimiento sobre las pastillas.

[0044]

La composición farmacéutica de la presente invención tiene generalmente un contenido del compuesto (1) de 10 a 30% en peso (como forma libre), preferiblemente de 12 a 25% en peso. Particularmente cuando la composición farmacéutica de la

presente invención está en forma de pastilla, el contenido del compuesto (1) (como forma libre) es generalmente de 1 a 100 mg/pastilla, preferiblemente de 5 a 75 mg/pastilla, más preferiblemente de 15 a 60 mg/pastilla.

[0045]

La propiedad de disolución del compuesto (1) de la composición farmacéutica de la presente invención puede ser evaluada, por ejemplo, por el ensayo de disolución divulgado en la Farmacopea Japonesa, la Farmacopea Estadounidense (USP), y la Farmacopea Europea. A continuación serán descritos ejemplos del medio para ensayo empleado en los ensayos de disolución.

[0046]

Ejemplos no limitantes del anteriormente mencionado medio fuertemente ácido para el ensayo de disolución incluyen el primer fluido JP de la Farmacopea Japonesa, y "HCl 0,1N USP, Fluido Gástrico Simulado sin Enzima" descrito en la Farmacopea Estadounidense.

[0047]

Ejemplos no limitantes del medio para el ensayo de disolución (pH: 6,8) incluyen el segundo fluido JP y el búfer de fosfato (pH: 6,8) descritos en la Farmacopea Japonesa; el "búfer de fosfato USP (pH: 6,8), Fluido Intestinal Simulado sin Enzima" descrito en la Farmacopea Estadounidense; y la solución búfer de fosfato (pH: 6,8) descrita en la Farmacopea Europea.

[0048]

El medio para el ensayo de disolución (pH: de 3 a 5) puede ser un medio de ensayo que tenga un pH de 4,0 a 4,5. Los ejemplos específicos incluyen el búfer de ácido acético-acetato de sodio descrito en la Farmacopea Japonesa; el "búfer de acetato USP" descrito en la Farmacopea Estadounidense y la solución búfer de acetato (pH: 4,5) descrita en la Farmacopea Europea. Alternativamente, un búfer de McIlvaine diluido (pH: 4,0) puede ser también empleado.

Sin embargo, el medio para el ensayo de disolución (pH: de 3 a 5) no está limitado a los ejemplos anteriores.

Esos medios para el ensayo de disolución están preparados por los métodos descritos en las correspondientes Farmacopeas. Cuando el medio para el ensayo de disolución empleado es una solución búfer, la variación del pH del medio de ensayo especificado en la correspondiente Farmacopea está controlada para que caiga preferiblemente dentro del rango de ± 0.05 .

[0049]

Cuando la composición está sujeta al ensayo de disolución divulgado en la Farmacopea Japonesa (método de paleta; a una tasa de rotación de 50 rpm), la composición exhibe preferentemente una disolución porcentual promedio del compuesto (1), en un medio para ensayo de disolución que tiene un pH de 6,8, de 60% o más alto a los 30 minutos después de iniciado el ensayo de disolución y 70% o más alto a los 60 minutos después de iniciado, más preferentemente 70% o más alto

a los 30 minutos después de iniciado y 80% o más alto a los 60 minutos después de iniciado.

[0050]

Cuando la composición se somete al ensayo de disolución divulgado en la Farmacopea Japonesa (método de paleta, rotación a la tasa de 50 rpm), la composición exhibe preferiblemente una disolución porcentual promedio del compuesto (1), en un medio para ensayo de disolución que tiene un pH de 4,5, de 85% o más alto a los 30 minutos después de iniciado el ensayo de disolución.

[0051]

Como se usa en la presente, "la disolución porcentual promedio" se refiere a un promedio de los valores de disolución por ciento obtenidos a partir de por lo menos 3, preferiblemente 6 y más preferiblemente 12 muestras de preparado sólido de un solo tipo.

EJEMPLOS

[0052]

A continuación la presente invención será descrita en detalle por medio de ejemplos, los cuales no deberían, por ello, interpretarse como limitantes de la invención.

[0053]

Ejemplo 1 (Efecto del diluyente)

Se produjeron pastillas con contenido el compuesto 1a de acuerdo con las formulaciones que se muestran en la Tabla 1 (todos los valores en la tabla son con base en "mg"). Las

pastillas fueron analizadas en términos de la disolución del compuesto 1a de acuerdo con el método 2 (método de paleta) con rotación a la tasa de 50 rpm descrita en la Farmacopea Japonesa. La disolución por ciento fue calculada promediando los valores de disolución por ciento de tres pastillas de la misma formulación. Se empleó un búfer de acetato (pH: 4,0) como medio para ensayo de disolución. El búfer de acetato (pH: 4,0) se preparó mediante el siguiente procedimiento.

Método para preparar el búfer de acetato (pH: 4,0):

Se pesaron (2,45 g) de acetato de sodio trihidratado y (4,9 g) de ácido acético glacial y se les añadió agua purificada, de manera que el volumen total del búfer llegó a 1.000 ml.

[0054]

(Preparación de las pastillas)

En cada caso, los ingredientes presentados en la Tabla 1 excepto la hidroxipropil celulosa y el estearato de magnesio fueron mezclados por medio de un mortero, y la mezcla fue granulada por el uso de la solución acuosa de hidroxipropil celulosa. Los gránulos producidos así fueron mezclados con estearato de magnesio, a los gránulos obtenidos de esta manera se les comprimió en pastillas usando moldes redondos de 8,0 mmφ y punzones a una fuerza de compresión de 7,8kN, para producir, de tal modo, las pastillas de interés. En el Ejemplo 1, los siguientes materiales fueron empleados como los ingredientes de la lista de la Tabla 1.

Lactosa [Pharmatose 200M (nombre comercial)], manitol [Mannit(nombre comercial)], almidón de maíz [Cornstarch (nombre

comercial)], celulosa cristalina [Ceolus (nombre comercial)], almidón pregelatinizado [PCS (nombre comercial)], glicolato sódico de almidón [Primojel (nombre comercial)], hidroxipropil celulosa [HPC-L (nombre comercial)], y estearato de magnesio [HyQual (nombre comercial)].

[0055]

[Tabla 1]

Formulación (mg)	A	B	C	D	E
Compuesto 1a	40,41	40,41	40,41	40,41	40,41
Lactosa	99,79		99,79		
Manitol		99,79		99,79	99,79
Almidón de Maíz	42,8	42,8			
Celulosa cristalina					42,8
Almidón pregelatinizado			42,8	42,8	
Glicolato sódico de almidón	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Hidroxipropil celulosa	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
Estearato de Mg	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Peso/Pastilla	200,0 mg	200,0 mg	200,0 mg	200,0 mg	200,0 mg

[0056]

La figura 1 muestra los resultados del ensayo de disolución (en solución búfer de acetato (pH: 4,0)) de las pastillas de las formulaciones desde A hasta E en la Tabla 1. Como es claro de la figura 1, las pastillas que contienen manitol como diluyente (formulación B), las que contienen

almidón pregelatinizado como diluyente (formulaciones C y D), y aquellas que contienen celulosa cristalina como diluyente (formulación E) exhibieron excelentes características de disolución del compuesto 1a. Las pastillas que contienen manitol y almidón pregelatinizado (formulación D) y aquellos que contienen manitol y celulosa cristalina como diluyente (formulación E) exhibieron características más excelentes de disolución del componente 1a. En contraste, cuando la lactosa y el almidón de maíz, que son generalmente empleados como diluyente, fueron empleados (formulación A), la propiedad de disolución del compuesto 1a no fue satisfactoria.

[0057]

Ejemplo 2 (Estudios sobre desintegrantes)

Los ingredientes presentados en la Tabla 2 (todos los valores en la tabla están en la base de "mg") exceptuando a la hidroxipropil celulosa y al estearato de magnesio fueron mezclados por medio de un mortero y la mezcla fue granulada por el uso de una solución acuosa de hidroxipropil celulosa. Los gránulos así producidos fueron mezclados con estearato de magnesio, a los gránulos obtenidos de esta manera se les comprimió en pastillas usando moldes redondos de 8,0 mmφ y punzones a una fuerza de compresión de 7,8 kN, para producir, de tal modo, las pastillas de interés.

De manera similar a la del Ejemplo 1, las pastillas producidas fueron analizadas en términos de la propiedad de disolución. La disolución porciento fue calculada promediando

los valores de la disolución por ciento de tres muestras de pastillas.

En el Ejemplo 2, los siguientes desintegrantes fueron empleados y comparados entre sí.

Glicolato sódico de almidón [Primojel (nombre comercial)], crospovidona [Poliplasdona (nombre comercial)], carmelosa cálcica, [ECG-505 (nombre comercial)], e hidroxipropil celulosa de baja sustitución [L-HPC (nombre comercial)].

[0058]

[Tabla 2]

Formulación (mg)	F	G	H	I
Compuesto 1a	40,41	40,41	40,41	40,41
Manitol	102,59	102,59	102,59	102,59
Almidón pregelatinizado	40,0	40,0	40,0	40,0
Glicolato sódico de almidón	10,0			
Crospovidona		10,0		
Carmelosa Cálcica			10,0	
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución				10,0
Hidroxipropil celulosa	6,0	6,0	6,0	6,0
Estearato de Mg	1,0	1,0	1,0	1,0
Peso/Pastilla	200,0 mg	200,0 mg	200,0 mg	200,0 mg

[0059]

La figura 2 presenta los resultados del ensayo de disolución (en solución búfer de acetato (pH: 4,0)) de las pastillas de las formulaciones desde F hasta I de la Tabla 2. Como es claro a partir de la figura 2, las pastillas que contienen glicolato sódico de almidón o crospovidona como desintegrante exhibieron una excelente propiedad de disolución del compuesto 1a.

[0060]

Ejemplo 3

Las pastillas que contenían el compuesto 1a fueron producidas de acuerdo a la formulaciones presentadas en la Tabla 3 (todos los valores en la tabla están con base en "mg") y fueron analizadas en términos de la disolución del compuesto 1a de manera similar a la del Ejemplo 1, con la excepción de que se empleó como medio para ensayo de disolución ácido clorhídrico 0,1N (HCl 0,1N USP), agua y solución búfer de fosfato (pH: 6,8) [búfer de fosfato (pH 6,8) USP]. En cada producción de pastillas, los ingredientes presentados en la Tabla 3 excepto la hidroxipropil celulosa y el estearato de magnesio fueron mezclados simultáneamente y la mezcla fue granulada por medio de un granulador de lecho fluido por atomización de una solución acuosa de hidroxipropil celulosa sobre la mezcla. Los gránulos así producidos se mezclaron con estearato de magnesio, a los gránulos de tal modo obtenidos se les comprimió en pastillas usando moldes redondos de 8,5 mmφ y punzones a 7,5 kN de fuerza de compresión, para de este modo producir las pastillas de interés. La disolución por ciento fue

calculada promediando los valores de la disolución porciento de seis muestras de pastillas.

[0061]

[Tabla 3]

Formulación (mg)	J	K	L	M	N
Compuesto 1a	40,4	40,4	40,4	40,4	40,4
Lactosa	99,2		99,2		
Manitol		99,2		99,2	99,2
Almidón de Maíz	42,0	42,0			
Celulosa cristalina					42,0
Almidón pregelatinizado			42,0	42,0	
Crospovidona	10,7	10,7	10,7	10,7	10,7
Hidroxipropil celulosa	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1
Estearato de Mg	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
Peso/Pastilla	200,0 mg	200,0 mg	200,0 mg	200,0 mg	200,0 mg

[0062]

Las figuras 3 y 5 presentan los resultados del ensayo de disolución (en ácido clorhídrico 0,1N, en agua, y en solución búfer de fosfato (pH: 6,8)) de las pastillas de las formulaciones desde la J hasta la N de la Tabla 3. Como es claro a partir de las figuras 3 y 5, las pastillas que contienen manitol y almidón pregelatinizado exhibieron una

excelente propiedad de disolución del compuesto la en ácido clorhídrico 0,1N y en agua.

[0063]

Ejemplo 4 (Estudios del agente para el recubrimiento)

Los ingredientes presentados en la Tabla 4 (todos los valores en la tabla están en la base de "mg") excepto la hidroxipropil celulosa y el estearato de magnesio fueron mezclados simultáneamente y la mezcla fue granulada por medio de un granulador de lecho fluidizado por atomización de una solución acuosa de hidroxipropil celulosa sobre la mezcla. Los gránulos así producidos fueron mezclados con estearato de magnesio, a los gránulos de tal modo obtenidos se les comprimió en pastillas usando moldes redondos de 8,5 mm ϕ y punzones a cerca de 10 kN de fuerza de compresión, para producir, de tal modo, las pastillas de interés. Las pastillas fueron recubiertas con un agente comercial de recubrimiento por medio de una bandeja de cubrimiento (Hicoater Multi, producto de la Freund Corporation), para de tal modo preparar pastillas con película de recubrimiento. Como agente de recubrimiento, fue usado un producto premezclado [OPADRY 03F42132 (nombre comercial)], conteniendo predominantemente hipromelosa. De manera similar a la del Ejemplo 1, fueron sometidas a ensayos de disolución en solución búfer de fosfato (pH: 6,8) [solución búfer de fosfato (pH: 6,8) USP] las pastillas recubiertas con OPADRY 03F42132 (3 mg), aquellas recubiertas con OPADRY 03F42132 (10 mg) y aquellas no recubiertas (pastillas sin recubrimiento). Los resultados se presentan en la figura 6. La

disolución por ciento se calculó promediando los valores de la disolución por ciento de seis muestras de pastillas.

Por separado, por medio de una bandeja para recubrimiento (Hicoater Mini, producto de Freund Corporation) se produjeron pastillas recubiertas con película por recubrimiento de pastillas sin recubrimiento con agente de recubrimiento [OPADRY 03F42132 (nombre comercial)] que predominantemente contiene hipromelosa, por lo general empleado como un agente de recubrimiento rápidamente soluble; un agente de recubrimiento [OPADRY AMB (marca comercial)] que predominantemente contiene alcohol polivinílico, empleado generalmente como un agente de recubrimiento rápidamente soluble; un agente de recubrimiento [Aquacoat-ECD (nombre comercial)] que predominantemente contiene etil celulosa, sirviendo como un agente para recubrimiento del tipo de liberación continua independiente del pH; o un agente para recubrimiento [Eudragit L30-D55 (nombre comercial)] que predominantemente contiene copolímero de metacrilato LD, que sirve como un agente de recubrimiento entérico dependiente del pH, la cantidad del agente para recubrimiento es de 10 mg en cada caso. De una manera similar a la del Ejemplo 1, estas pastillas con recubrimiento en película se sometieron a ensayos de disolución en solución búfer de fosfato (pH: 6,8) [solución búfer de fosfato (pH: 6,8) USP]. Los resultados se presentan en la figura 7. La disolución por ciento se calculó tomando el promedio de los valores de la disolución por ciento de seis muestras de pastillas.

Además, por medio de una bandeja para recubrimiento (Hicoater Multi, producto de Freund Corporation), se produjeron

pastillas recubiertas de película por recubrimiento de pastillas sin recubrimiento con una suspensión para recubrimiento (10 mg) que contiene cerca de 60% de hipromelosa [TC-5 (nombre comercial)]. De una manera similar a la del Ejemplo 1, estas pastillas recubiertas de película fueron sujetas a ensayos de disolución en soluciones búfer de acetato (pH: 4,0) y (pH: 4,5). Se presentan los resultados en la figura 8. La disolución por ciento se calculó promediando los valores de disolución por ciento de seis muestras de pastillas.

[0064]

[Tabla 4]

Ingredientes (mg)	Formulación
Compuesto 1a	40,4
Manitol	99,2
Almidón pregelatinizado	42,0
Crospovidona	10,7
Hidroxipropil celulosa	6,1
Estearato de Mg	1,6
Peso/Pastilla	200,0 mg

[0065]

Como es claro a partir de la figura 6, bastante sorprendentemente, las pastillas recubiertas con un agente con base en hipromelosa exhibieron una propiedad de disolución del compuesto 1a mejorada a un pH de 6,8 según se compara con las

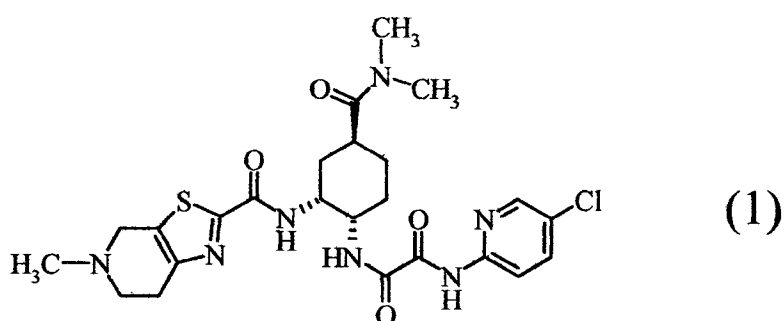
pastillas sin recubrimiento. Además, la cantidad de agente de recubrimiento no afectó el comportamiento de la disolución.

Como es claro a partir de la figura 7, las pastillas recubiertas con un agente de recubrimiento diferente al agente de recubrimiento entérico exhibieron una propiedad de disolución considerablemente excelente.

Como es claro a partir de la figura 8, las pastillas recubiertas con un agente con base en hipromelosa exhibieron una propiedad de disolución de excelencia equivalente en una solución búfer de acetato (pH: 4,0) y en una solución búfer de acetato (pH: 4,5).

Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica que contiene (A) N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il) carbonil] amino)ciclohexil)etanodiamida, representada por la fórmula (1):



una sal de ésta aceptable farmacológicamente, o un hidrato de cualquiera de éstas, y (B) una o más especies seleccionadas del grupo que consta de un alcohol sacaroso (polialcohol) y un aditivo que se expande con el agua.

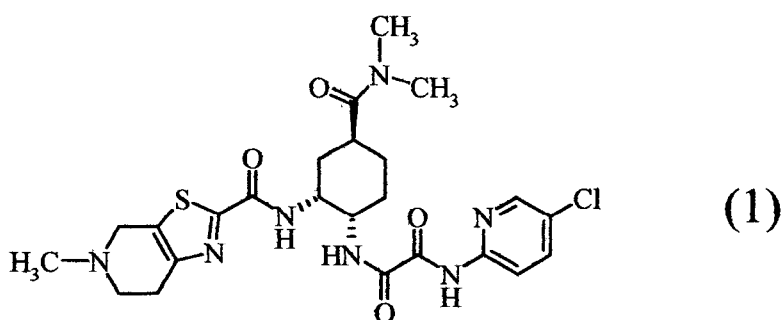
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el alcohol sacaroso (polialcohol) es manitol, xilitol, o eritrol.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el alcohol sacaroso (polialcohol) es manitol.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el aditivo que se expande con el agua es almidón pregelatinizado o celulosa cristalina.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el aditivo que se expande con el agua es almidón pregelatinizado.

6. Una composición farmacéutica que contiene, como un ingrediente activo, N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il) carbonil] amino} ciclohexil)etanodiamida, representada por la fórmula (1):



una sal de ésta aceptable farmacológicamente, o un hidrato de cualquiera de éstas, composición que está recubierta con por lo menos un agente para recubrimiento seleccionado entre un derivado de celulosa, un compuesto de polivinilo, un derivado de acrilato y un sacárido.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el agente para el recubrimiento es una o más especies seleccionadas entre hipromelosa, metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, alcohol polivinílico, povidona, acetato de polivinilo, polivinil acetal dietilaminoacetato, copolímero RS de aminoalquil metacrilato, dispersión del copolímero de etil acrilato-metil metacrilato, sacarosa y manitol.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el agente para el recubrimiento es una o más especies seleccionadas entre un derivado de celulosa y un compuesto de polivinilo.

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el agente para el recubrimiento es una o más especies seleccionadas entre hipromelosa, etil celulosa, y alcohol polivinílico.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el agente para el recubrimiento es hipromelosa.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que está recubierta con por lo menos un agente para el recubrimiento seleccionado entre un derivado de celulosa, un compuesto de polivinilo, un derivado de acrilato, y un sacárido.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el agente para el recubrimiento es una o más especies seleccionadas entre hipromelosa, metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, alcohol polivinílico, povidona, acetato de polivinilo, polivinil acetal dietilaminoacetato, copolímero RS de aminoalquil metacrilato, dispersión del copolímero de etil acrilato-metil metacrilato, sacarosa y manitol.

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el agente para el recubrimiento es

una o más especies seleccionadas entre un derivado de celulosa y un compuesto de polivinilo.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el agente para el recubrimiento es una o más especies seleccionadas entre hipromelosa, etil celulosa, y alcohol polivinílico.

15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el agente para el recubrimiento es hipromelosa.

16. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 15, en donde el contenido del agente para recubrimiento es una cantidad del 0,5 al 20% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

17. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde el compuesto representado por la fórmula (1) es clorhidrato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il) carbonil] amino} ciclohexil)etanodiamida;

18. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde el compuesto representado por la fórmula (1) es p-toluensulfonato monohidratado de la N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il) carbonil] amino} ciclohexil)etanodiamida;

19. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, que tiene la forma de dosificación de preparado oral.

20. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que tiene la forma de dosificación de preparado sólido.

21. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, que tiene la forma de dosificación de pastilla, cápsula, gránulo o polvo.

22. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, que tiene la forma de dosificación de pastilla.

23. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde, cuando la composición se somete a un ensayo de disolución por el método de paleta (paddle) a una tasa de rotación de 50 rpm, la composición presenta una disolución porcentual promedio del compuesto representado por la fórmula (1), en un medio de disolución para el ensayo que tiene un pH de 6,8, del 60% o más alto a los 30 minutos después del comienzo del ensayo y del 70% o más alto a los 60 minutos después del comienzo.

24. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde, cuando la composición se somete a un ensayo de disolución por el método de paleta a una tasa de rotación de 50 rpm, la composición presenta un porcentaje promedio de disolución del compuesto representado por la fórmula (1), en un medio de disolución para el ensayo

que tiene un pH de 6,8, de 70% o más alto a los 30 minutos después del comienzo del ensayo y de 80% o más alto a los 60 minutos después del comienzo.

25. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde, cuando la composición se somete a un ensayo de disolución por el método de paleta a una tasa de rotación de 50 rpm, la composición presenta una disolución porcentual promedio del compuesto representado por la fórmula (1), en un medio de disolución para el ensayo que tiene un pH de 4,5, del 85% o más alto a los 30 minutos después del comienzo del ensayo.

26. Un método para promover la disolución de un compuesto representado por la fórmula (1), empleando el método una composición farmacéutica como se cita en las reivindicaciones 1 a 25.

27. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 25, en donde se promueve la disolución del compuesto representado por la fórmula (1) que funciona como ingrediente activo.

Resumen

Proporcionar una preparación farmacéutica que exhiba una propiedad de disolución satisfactoria en un amplio rango de pH.

La composición farmacéutica se caracteriza por contener:

(A) N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida representada por la siguiente fórmula (1), una sal de la misma farmacéuticamente aceptable, o un hidrato de cualquiera de éstas y (B) una o más especies seleccionadas a partir del grupo consistente de un alcohol sacaroso (polialcohol) y un aditivo que se expande con agua.

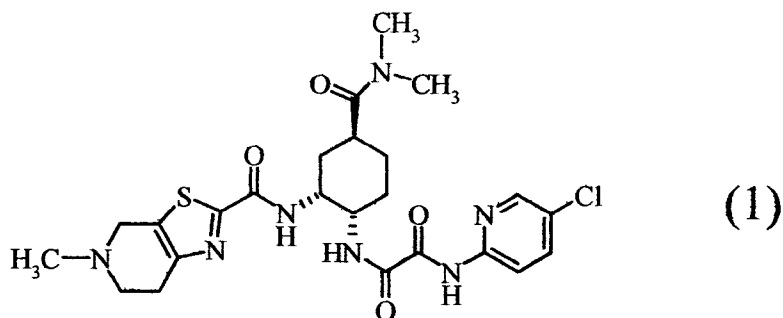


Fig. 1

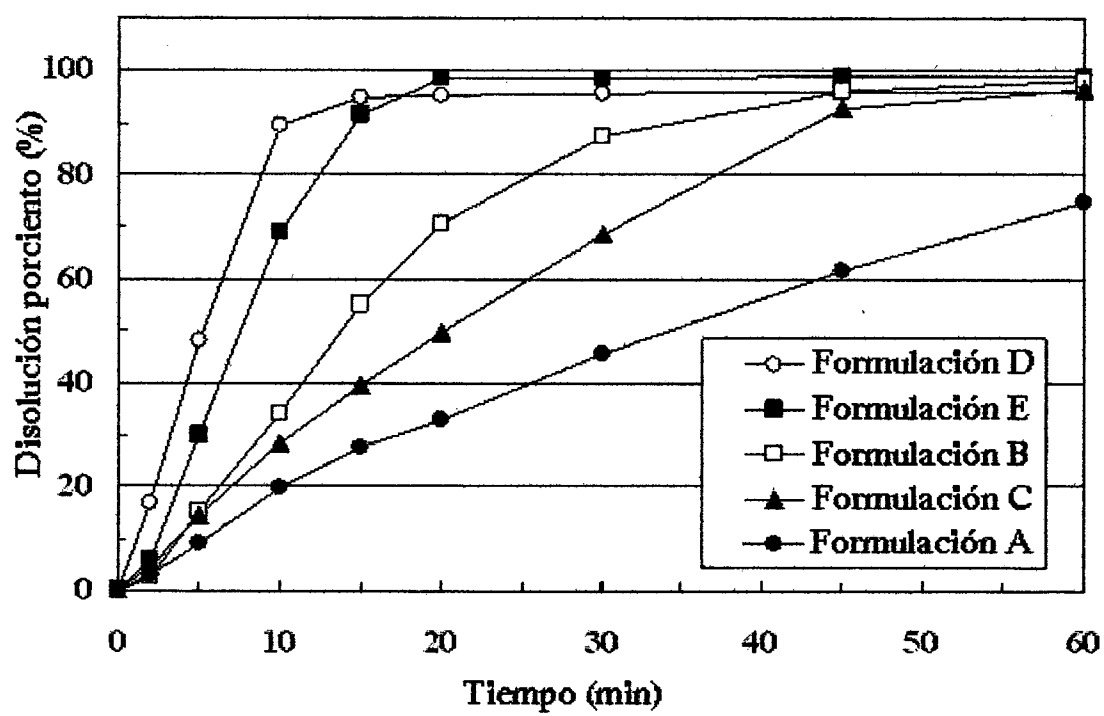


Fig. 2

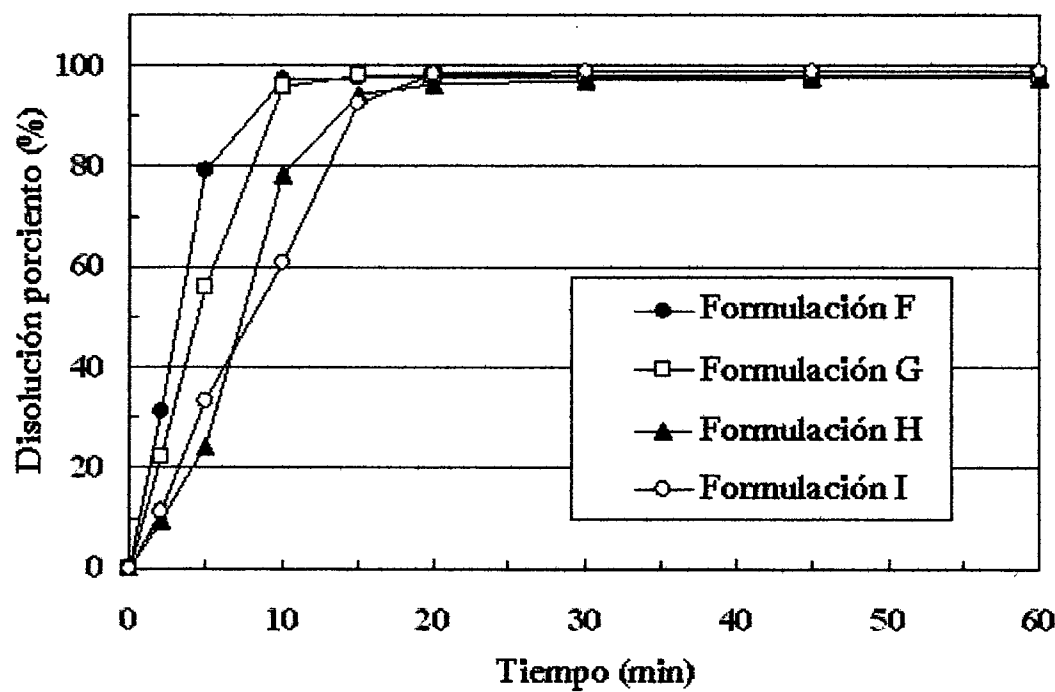


Fig. 3

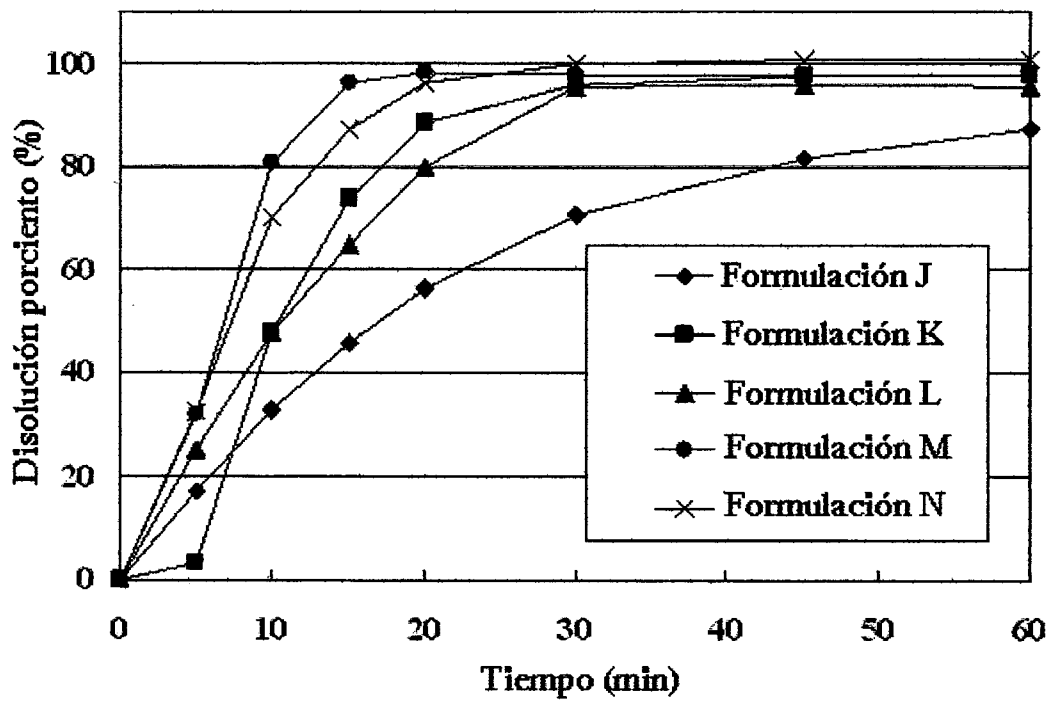


Fig. 4

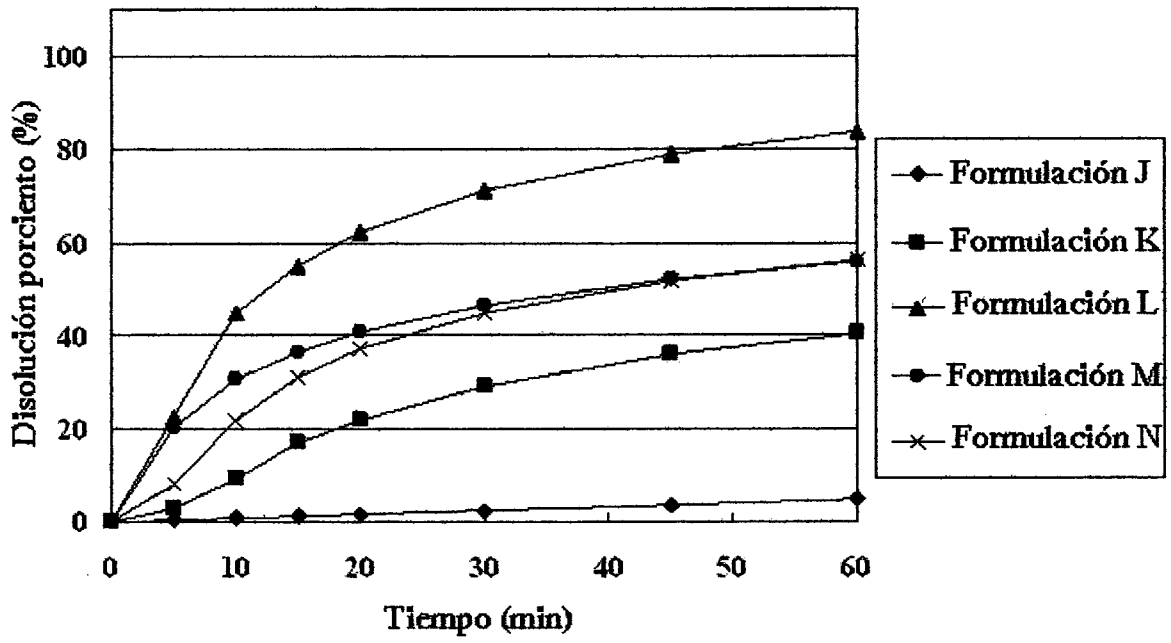


Fig. 5

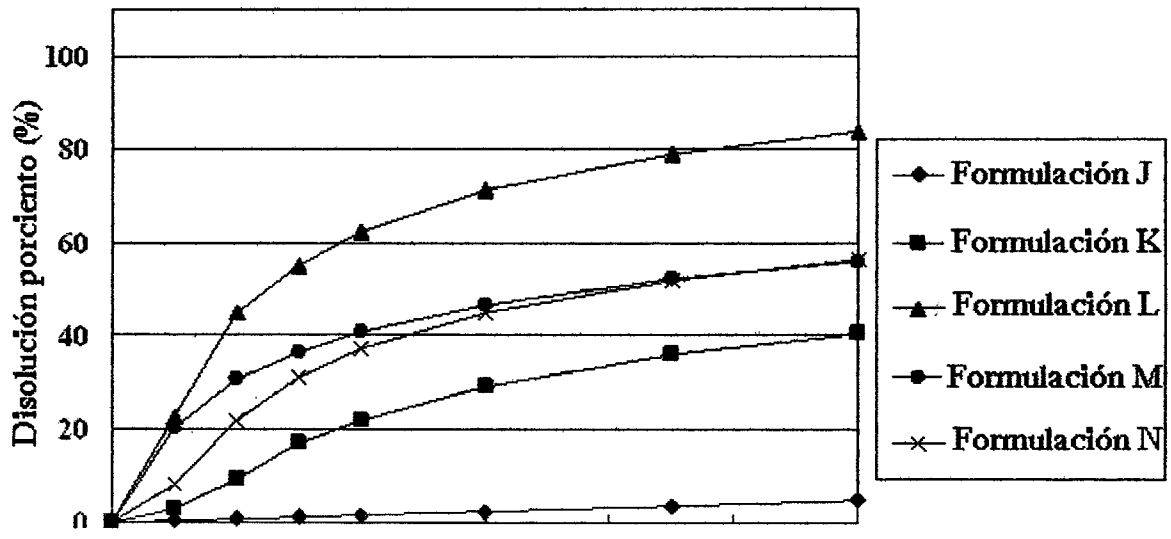


Fig. 6

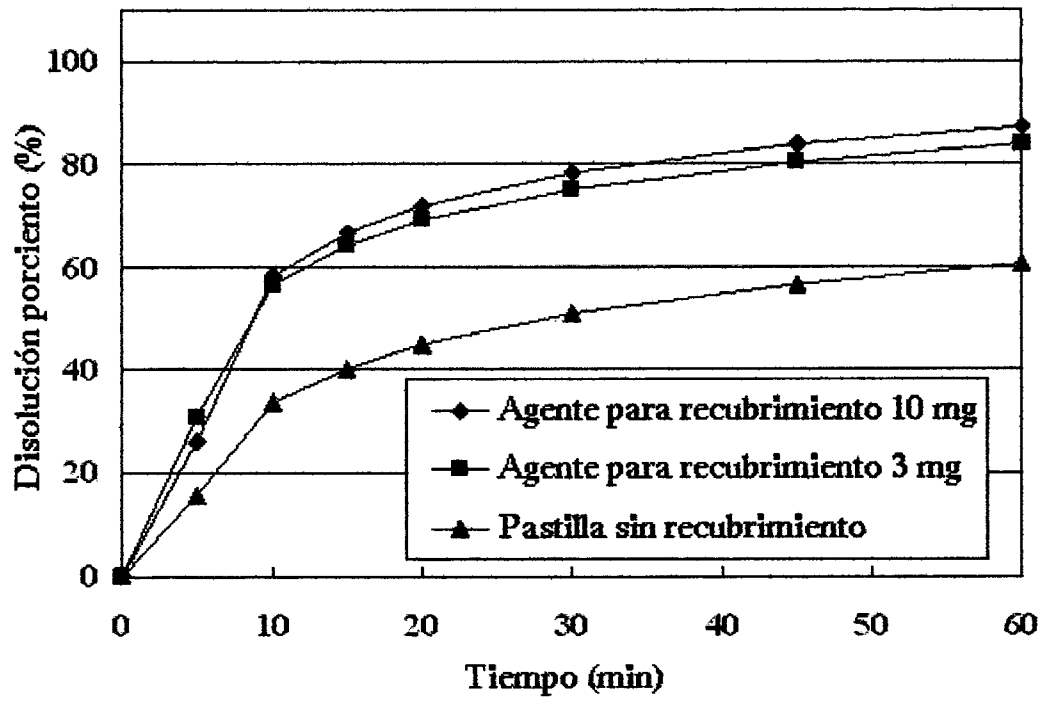


Fig. 7

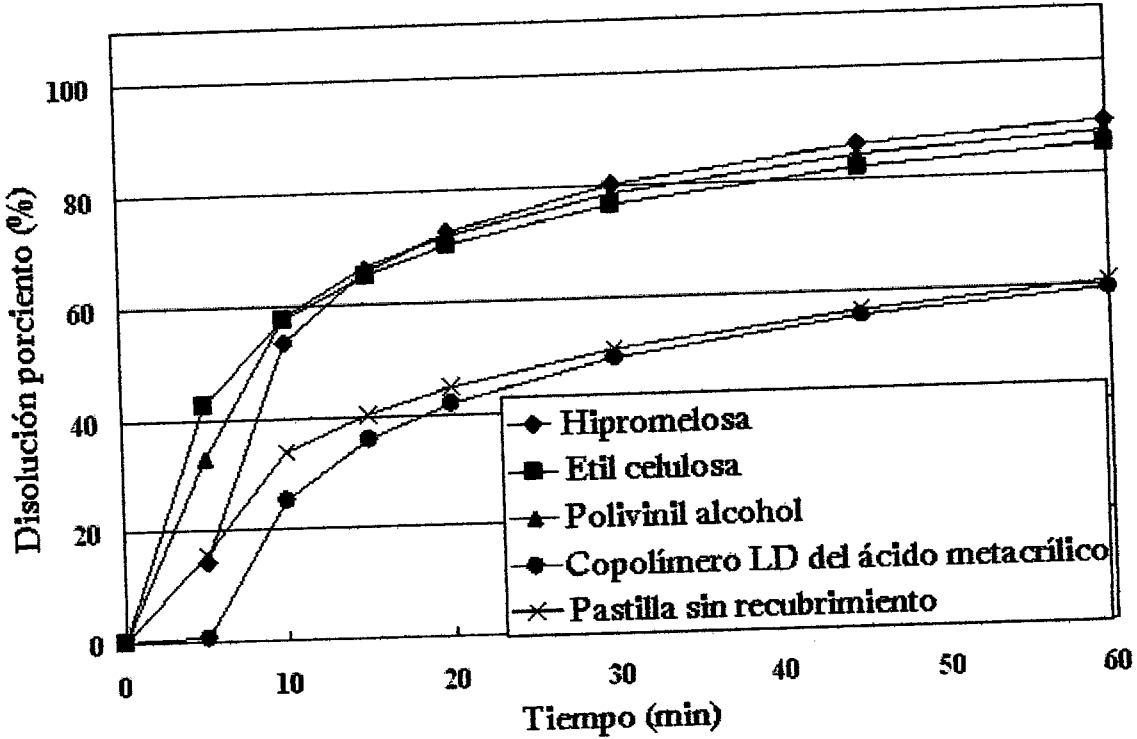
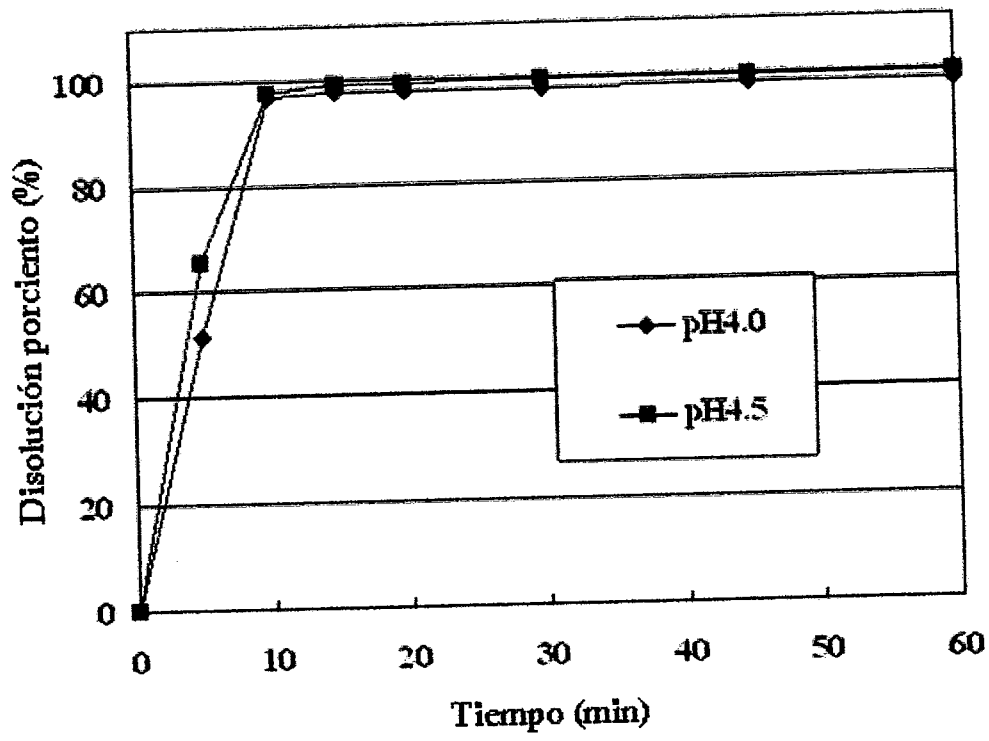


Fig. 8



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/000791

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/444(2006.01)i, A61K9/32(2006.01)i, A61K9/36(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/444, A61K9/32, A61K9/36, A61K47/26, A61K47/32, A61K47/36, A61K47/38, A61P7/02, A61P9/10

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

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

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

CAOLD (STN), Caplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/000657 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 January, 2003 (03.01.03), Full text; particularly, example 192; page 85, line 21 to page 86, line 6; page 136, lines 1 to 13 & US 2005/119486 A1	1-27
Y	JP 2005-263816 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 29 September, 2005 (29.09.05), Full text; particularly, Claims; Par. Nos. [0003] to [0004], [0012] to [0014] & WO 2004/110448 A1	1-5, 11-27

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 June, 2008 (11.06.08)

Date of mailing of the international search report
24 June, 2008 (24.06.08)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/000791

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2003-73274 A (Dainippon Ink And Chemicals, Inc.), 12 March, 2003 (12.03.03), Full text; particularly, Claims; Par. Nos. [0005], [0018], [0019] & EP 1270006 A2 & US 2003/130310 A1 & US 7081256 B2	6-16
Y	JP 2004-518710 A (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.), 24 June, 2004 (24.06.04), Full text; particularly, Claims; Par. No. [0001] & WO 2002/064124 A2 & US 2002/160048 A1 & EP 1361871 A2	6-16
Y	JP 2001-151672 A (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), 05 June, 2001 (05.06.01), Full text; particularly, Claims; Par. Nos. [0001], [0013], [0014] & EP 1103253 A2	6-16

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/000791

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

The technical feature common to the invention of claims 1-5, 11-27 and the invention of claims 6-10 is a pharmaceutical composition containing a compound represented by the formula (1).

The international search, however, has revealed that a pharmaceutical composition containing a compound represented by the formula (1) is not novel since it is disclosed in document WO 03/000657 A1.

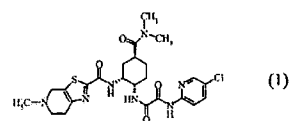
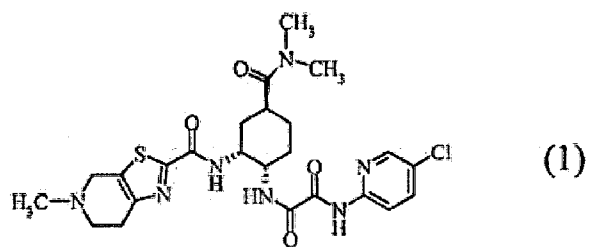
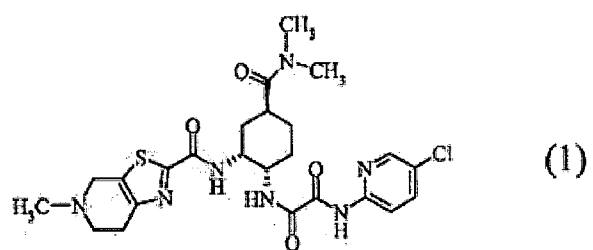
Consequently, the common technical feature is not a special technical feature within the meaning of PCT Rule 13.2, second sentence, since a pharmaceutical composition containing a compound represented by the formula (1) makes no contribution over the prior art.

Since there is no other common feature which can be considered as a special technical feature within the meaning of PCT Rule 13.2, second sentence, no technical relationship within the meaning of PCT Rule 13 can be seen between those different inventions.

Consequently, it is obvious that the inventions of claims 1-27 do not satisfy the requirement of unity of invention, and claims 1-27 are considered to contain the following two inventions.

1. The invention of claims 1-5, 11-27, which is related to a pharmaceutical composition containing a compound represented by the formula (1) and one or more substances selected from sugar alcohols and water-swelling additives.

2. The invention of claims 6-10, which is related to a pharmaceutical composition containing a compound represented by the formula (1) and coated with a coating agent selected from cellulose derivatives, polyvinyl compounds, acrylic acid derivatives and sugars.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

RESOLUCION No. 9342 26 MAR 1996

POR LA CUAL SE RESUELVE UN RECURSO DE REPOSICION

EXPEDIENTE No.94 14138

**LA JEFE DE LA DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS,
en ejercicio de sus facultades legales, y**

CONSIDERANDO :

PRIMERO : Que mediante Resolución No. 35592 del 26 de Agosto de 1994 , la División de Signos Distintivos negó el registro de la marca DESSERTS , solicitada por NORMA HELENA LEANO ROA, para distinguir todos los productos comprendidos en la clase 30 de la Clasificación Internacional de Niza , por considerar que la marca que se solicita es semejante ortográfica y fonéticamente con la marca solicitada anteriormente NUSS-DESSERT para distinguir todos los productos de la clase 30, solicitada por H. BAHLSENS KEKSFABRIK K.G.

SEGUNDO : Que dentro del término legal la doctora MARIA TERESA ZARATE BOCANEGRA en su calidad de apoderado del solicitante interpuso recurso de reposición y en subsidio apelación contra la Resolución citada en el considerando anterior, el cual en síntesis se fundamenta:

ARGUMENTOS DEL RECURRENTE :

El actor argumenta que al realizar la comparación se omitió hacer el análisis sobre la etiqueta de la marca solicitada, es decir, el examen de confundibilidad debe hacerse sobre el conjunto de la marca, sobre todos los elementos que la integran. Igualmente se afirma que la marca solicitada es suficientemente distintivo para ser utilizado como marca por que cumple con los requisitos de esenciales de novedad, especialidad y licitud. Con base en lo anterior la marca que se solicita no es semejante con la marca nominativa pues mirada en conjunto con todos los elementos que integra el signo, este se torna novedoso.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO :

Sea lo primero advertir que al ser los recursos un medio para efectuar la revisión de la legalidad de un acto administrativo, ésta División, para resolver el recurso interpuesto, se basará en la normatividad aplicable que regía en el momento de la expedición de la providencia impugnada, es decir, la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.

Así las cosas, el examen que habrá de emprenderse se circunscribe a determinar la aplicabilidad o no del artículo 83 literal a) de la citada Decisión.

Ahora bien, para realizar el análisis de confundibilidad entre dos expresiones, la doctrina y la jurisprudencia han esbozado algunos parámetros, que son entre otros los siguientes:

- 1- La confusión resulta de la impresión de conjunto despertada por las marcas;
- 2- Las marcas deben examinarse sucesiva y no simultáneamente;

137

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800178089-2

RECIBO OFICIAL DE CASH : 09 - 66,557
FECHA : SEPTIEMBRE 7 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-106060-00000-0000

Fecha: 2009-09-28 17:25:22 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 139

===== CONSIGNACION =====

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854583	07/09/2009	52,455,000.00

===== CONCEPTO =====

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I *** TASA ANUAL AÑOS 4 a 8 PARA MANTEN	280,000.00

TOTAL :			5 280,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 15869-841-016-0

138

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 68,587
FECHA : SEPTIEMBRE 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-106060-00000-0000

Fecha: 2009-09-28 17:25:22 Dep. 2020 NULCREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 139

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854546	14/09/2009	33,365,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	25,000.00
54		INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
TOTAL :			\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 15869-841-016-0

139

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 68,553
FECHA : SEPTIEMBRE 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-106060- -00000-0000

Fecha: 2009-09-28 17:25 22 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Lve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 139

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854546	14/09/2009	33,365,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010: 15869-841-016-0



No. 09-106060- -00000-0000

Fecha: 2009-09-28 17:25:22 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTE IYI Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 139

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

X

MODELO DE UTILIDAD []

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

X
X
X
[]
X

COMPLETA X

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

[]
[]
[]
[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

[]
[]
[]
[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

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



Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	9 106060
	Solicitud internacional	PCT/JP2008/000791
	Fecha inicio fase nacional	29/10/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

-S- 236

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

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

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

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


JESUS FERNEL GARCIA GARCIA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpall 08 ENE. 2010