



Industria y
SUPERINTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6



No. 13-053683- -00000-0000

Fecha: 2013-03-18 16:54:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

DELEGATURA DE PR

División de Nu

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-019969- -00011-0000

Fecha: 2013-03-18 16:54:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 89

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

10-19969

54. TÍTULO

PREPARACION SOLIDA QUE CONTIENE ALOGLIPTINA
Y CLORHIDRATO DE METFORMINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO

OSAKA, JAPON

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-019969- -00011-0000

Fecha: 2013-03-18 16:54:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 89

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6



No. 13-053683- -00000-0000

Fecha: 2013-03-18 16:54:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

DIRECCIÓN DE SOLICITUDES Y CREACIONES

CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural☐

Persona Jurídica☒

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro☐

Pequeña☐

Mediana☐

Otra☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

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

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

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

De Páez Luz Clemencia

C.C. 35.456.344

T.P.A. 23.555

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

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

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente

De:
A:

DIVISION

Expediente : 10.019.969

De:
A:

FUSION

Expediente

De:
A:

5. Comprobante de Pago No 13-0025001 Fecha : 2013/03/13
Comprobante de Pago No 13-0026020 Fecha : 2013/03/15

6. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$450.000.

☒ Comprobante de pago por 10 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$ 300.000

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

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

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

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

SGD\SGD\NCA\ID-AF238136\WPC14656

PI02-F05 vr6 (2012-04-19)

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **10.019.969**. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 20633 notificado por fijación en lista del 13 de noviembre de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 19 de febrero de 2010 y la prioridad que allí se reivindica el 19 de julio de 2007.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **10.019.969**

**PREPARACIÓN SÓLIDA QUE CONTIENE ALOGLIPTINA Y CLORHIDRATO
DE METFORMINA**

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una preparación sólida superior en la estabilidad de preservación, que comprende 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo (nombre general: alogliptina; de aquí en adelante algunas veces denominado como compuesto (I)) útil como un fármaco terapéutico para diabetes y similares o una de sus sales, y
10 clorhidrato de metformina, y a su método de producción, además de un método para la estabilización del compuesto (I).

Antecedentes de la invención

 Se ha informado que el compuesto (I) o una de sus sales usadas en la presente invención es un inhibidor de dipeptidilpeptidasa (DPP-IV), que es una
15 enzima que degrada el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), una hormona que mejora la secreción de insulina (WO2005/095381).

 Se ha realizado un informe sobre la administración del compuesto (I) o una de sus sales usados en la presente invención en combinación con clorhidrato de metformina (WO2007/033266).

20 Sin embargo, no se ha informado de una preparación que comprenda el compuesto (I) o una de sus sales, y clorhidrato de metformina, que sea superior en cuanto a la estabilidad de preservación.

Descripción de la invención

Problemas resueltos por la invención

25 El compuesto (I) o una de sus sales, que es un inhibidor de DPP-IV y el clorhidrato de metformina son efectivos para el tratamiento de diabetes y similares, y la provisión de una preparación que comprende a ambos como ingredientes activos (combinación de fármacos) tiene una utilidad clínica extremadamente alta.

En consecuencia, los presentes inventores comenzaron el desarrollo de una preparación sólida que comprende el compuesto (I) o una de sus sales, y clorhidrato de metformina. En una prueba de compatibilidad del compuesto (I) o una de sus sales, y clorhidrato de metformina, no surgieron problemas. En forma sorprendente, sin embargo, cuando se produjo realmente una preparación sólida que contenía el compuesto (I) o una de sus sales, y clorhidrato de metformina, y se sometió a una prueba de estabilidad de preservación, se detectó una sustancia relacionada del compuesto (I) (producto descompuesto derivado del compuesto (I)). En otras palabras, se confirmó una disminución de la estabilidad de preservación del compuesto (I) o una de sus sales en una preparación de sólido. Para proporcionar una preparación que comprende el compuesto (I) o una de sus sales, y clorhidrato de metformina como ingredientes activos, en consecuencia, es necesario evitar la disminución de la estabilidad de preservación del compuesto (I) o una de sus sales en la preparación.

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han realizado estudios intensivos en un intento de resolver los problemas mencionados anteriormente y hallaron que una preparación sólida que comprende el compuesto (I) o una de sus sales, y clorhidrato de metformina, que están físicamente separadas entre sí, es superior en cuanto a la estabilidad de preservación, y estudios adicionales llevaron a completar la presente invención. Además, ellos han hallado que la preparación sólida de la presente invención muestra una propiedad de disolución superior del compuesto (I), una de sus sales y clorhidrato de metformina.

Conforme a ello, la presente invención se refiere a

[1] una preparación sólida que comprende la primera y la segunda parte siguientes:

primera parte: una parte que comprende el compuesto (I) o una de sus sales y sustancialmente libre de clorhidrato de metformina

segunda parte: una parte que comprende clorhidrato de metformina y está sustancialmente libre del compuesto (I) y una de sus sales;

5 [2] la preparación sólida de los anteriormente mencionados [1], que comprende además un aditivo;

[3] la preparación sólida de los anteriormente mencionados [2], que comprende aproximadamente 0.5 - 200 mg del compuesto (I) o una de sus sales, y aproximadamente 0.1 - aproximadamente 2 g de clorhidrato de metformina;

10 [4] la preparación sólida de los anteriormente mencionados [2], que comprende la primera parte con un diámetro más corto de no menos de aproximadamente 100 μm en al menos una parte, y la segunda parte con un diámetro más corto de no menos de aproximadamente 100 μm en al menos una parte;

15 [5] la preparación sólida de los anteriormente mencionados [2], en donde la primera parte tiene un tamaño de partícula promedio de no menos de aproximadamente 75 μm , y la segunda parte tiene un tamaño de partícula promedio de no menos de aproximadamente 75 μm ;

[6] la preparación sólida de los anteriormente mencionados [2], en donde el
20 compuesto (I) o una de sus sales es un benzoato del compuesto (I);

[7] la preparación sólida de los anteriormente mencionados [2], que es un comprimido;

[8] la preparación sólida de los anteriormente mencionados [2], en donde la primera parte y la segunda parte son gránulos o comprimidos;

25 [9] la preparación sólida de los anteriormente mencionados [8], que es una cápsula que comprende el gránulo mencionado anteriormente o el comprimido mencionado anteriormente;

[10] la preparación sólida de los anteriormente mencionados [2], en donde la relación de peso del compuesto (I) o una de sus sales contenidas en la primera parte y clorhidrato de metformina contenida en la segunda parte es 1:5 - 1:400;

5 [11] la preparación sólida de los anteriormente mencionados [2], en donde el aditivo es celulosa;

[12] una preparación sólida obtenida por moldeado por compresión de una mezcla del primer y el segundo gránulos siguientes:

primer gránulo: un gránulo que comprende el compuesto (I) o una de sus sales y sustancialmente libre de clorhidrato de metformina

10 segundo gránulo: un gránulo que comprende clorhidrato de metformina y está sustancialmente libre del compuesto (I) y una de sus sales;

[13] la preparación sólida de los anteriormente mencionados [12], en donde la proporción del contenido del primer gránulo con un tamaño de partícula de menos de 150 μm respecto de la cantidad total del primer gránulo es no menos de aproximadamente 20% en peso,

la proporción del contenido del primer gránulo con un tamaño de partícula de no menos de 250 μm respecto de la cantidad total del primer gránulo es no más de aproximadamente 50% en peso,

20 la proporción del contenido del segundo gránulo con un tamaño de partícula de menos de 150 μm respecto de la cantidad total del segundo gránulo es no menos de aproximadamente 20% en peso, y

la proporción del contenido del segundo gránulo con un tamaño de partícula de no menos de 250 μm respecto de la cantidad total del segundo gránulo es no más de aproximadamente 50% en peso;

25 [14] la preparación sólida de los anteriormente mencionados [12], en donde la relación de peso del compuesto (I) o una de sus sales contenidas en el primer gránulo y clorhidrato de metformina contenidas en el segundo gránulo es 1:5 -

1:400;

[15] una preparación sólida que comprende los siguientes núcleos y capa:

núcleo: un núcleo que comprende clorhidrato de metformina y está sustancialmente libre del compuesto (I) y una de sus sales

5 capa: una capa que comprende el compuesto (I) o una de sus sales y sustancialmente libre de clorhidrato de metformina;

[16] una preparación sólida que comprende los siguientes núcleos y capa:

núcleo: un núcleo que comprende el compuesto (I) o una de sus sales y sustancialmente libre de clorhidrato de metformina

10 capa: una capa que comprende clorhidrato de metformina y está sustancialmente libre del compuesto (I) y una de sus sales;

[17] la preparación sólida de los anteriormente mencionados [15] o [16], que además comprende una capa intermedia entre el núcleo mencionado anteriormente y la capa mencionada anteriormente;

15 [18] la preparación sólida de los anteriormente mencionados [15] o [16], en donde la capa mencionada anteriormente se forma por recubrimiento por pulverización;

[19] la preparación sólida de los anteriormente mencionados [15] o [16], en donde la capa mencionada anteriormente se forma por compresión;

20 [20] una preparación sólida que comprende la primera y la segunda capa siguientes:

primera capa: una capa que comprende el compuesto (I) o una de sus sales y sustancialmente libre de clorhidrato de metformina

25 segunda capa: una capa que comprende clorhidrato de metformina y está sustancialmente libre del compuesto (I) y una de sus sales;

[21] la preparación sólida de los anteriormente mencionados [20], que además comprende una capa intermediaria entre la primera capa mencionada

209

anteriormente y la segunda capa mencionada anteriormente;

[22] una preparación sólida que comprende el compuesto (I) o una de sus sales, y clorhidrato de metformina, que muestra que cada relación del área del pico que se define más delante de las sustancias relacionadas RS1 a RS6 definidas de no más de 0.5% por análisis de cromatografía líquida de alta resolución en las siguientes condiciones después de un mes de conservación a temperatura de 40°C; humedad de 22% de HR, 33% de HR, 44% de HR o 57% de HR; estado abierto:

Condiciones de análisis de cromatografía líquida de alta resolución

10 (1) columna: Zorbax SB-CN, 5 μ m, diámetro interno 4.6 mm $\times$ 25 cm
(fabricado por Agilent)

(2) fase móvil:

fase móvil A: agua purificada/acetonitrilo/ácido trifluoroacético = 1900/100/1
(relación de volumen)

15 fase móvil B: agua purificada/acetonitrilo/ácido trifluoroacético = 100/1900/1
(relación de volumen)

(3) programa de gradiente de elución:

de 0 min a 30 min: 99/1 (fase móvil A/fase móvil B) a 75/25 (fase móvil A/fase móvil B)

20 de 30 min a 50 min: 75/25 (fase móvil A/fase móvil B) a 10/90 (fase móvil A/fase móvil B)

de 50 min a 51 min: 10/90 (fase móvil A/fase móvil B) a 99/1 (fase móvil A/fase móvil B)

de 51 min a 60 min: 99/1 (fase móvil A/fase móvil B) (constante)

25 (4) velocidad de flujo: 1 ml/min

(5) detector: UV 278 nm

(6) temperatura de la muestra: aproximadamente 3°C - aproximadamente

10°C

(7) temperatura de la columna: aproximadamente 20°C - aproximadamente

30°C

Sustancias relacionadas RS1 - RS6

5 Las sustancias relacionadas RS1 - RS6 se derivan del compuesto (I) o una de sus sales, y muestran un tiempo de elución relativa de $0.60 \pm 10\%$, $1.08 \pm 10\%$, $1.30 \pm 10\%$, $1.49 \pm 10\%$, $1.52 \pm 10\%$ y $1.62 \pm 10\%$, respectivamente, cuando el tiempo de elución del compuesto (I) es 1.00. por análisis de cromatografía líquida de alta resolución en las condiciones mencionadas anteriormente,

Relación del área del pico

10 La relación del área del pico muestra la relación de cada área del pico respecto del área del pico con un contenido asumido del compuesto (I) como 100. en un cromatógrafo por análisis de cromatografía líquida de alta resolución en las condiciones mencionadas anteriormente;

15 [23] una preparación sólida que comprende el compuesto (I) o una de sus sales, y clorhidrato de metformina, en donde el compuesto (I) o una de sus sales está físicamente separada del clorhidrato de metformina;

[24] una preparación sólida de cualquiera de las anteriormente mencionadas [1] a [23], que es un fármaco profiláctico o terapéutico para diabetes o obesidad;

[25] un método de estabilizar el compuesto (I) o una de sus sales en una preparación sólida que comprende el compuesto (I) o una de sus sales, clorhidrato de metformina y un aditivo, que comprende la separación física el compuesto (I) o una de sus sales del clorhidrato de metformina por el aditivo;

25 [26] un método para producir una preparación sólida, que comprende una etapa de mezcla de los siguientes primer gránulo, segundo gránulo y aditivo y moldeado por compresión de la mezcla:

primer gránulo: un gránulo que comprende el compuesto (I) o una de sus sales y sustancialmente libre de clorhidrato de metformina

segundo gránulo: un gránulo que comprende clorhidrato de metformina y está sustancialmente libre del compuesto (I) y una de sus sales;

5 y similares.

Efecto de la invención

La preparación sólida de la presente invención es útil como fármaco terapéutico para diabetes y similares, y superior en cuanto a la estabilidad de preservación y propiedad de disolución del compuesto (I), una de sus sales y clorhidrato de metformina.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un cromatograma HPLC.

La Fig. 2 es un gráfico que muestra la tasa de disolución del Ejemplo de producción 11.

Descripción detallada de la invención

La preparación sólida de la presente invención se explica en detalle en las siguientes.

Las primera y segunda partes de la preparación sólida de la presente invención significan componentes que pueden estar presentes como una composición independiente.

En la preparación sólida de la presente invención, el compuesto (I) y una de sus sales están físicamente separados del clorhidrato de metformina. En la presente invención, "físicamente separados" significa que se inhibe el contacto del compuesto (I) y una de sus sales con clorhidrato de metformina, y no significa necesariamente una separación completa entre ellos.

En otras palabras, la preparación sólida de la presente invención contiene la primera y la segunda parte siguientes: primera parte: una parte que comprende

el compuesto (I) o una de sus sales y sustancialmente libre de clorhidrato de metformina segunda parte: una parte que comprende clorhidrato de metformina y está sustancialmente libre del compuesto (I) y una de sus sales

Primera parte

5 La primera parte de la presente invención es una parte (o una composición farmacéutica) que comprende el compuesto (I) o una de sus sales y sustancialmente libre de clorhidrato de metformina.

“Sustancialmente libre de clorhidrato de metformina” significa que el contenido de clorhidrato de metformina es 0 - 3 partes en peso, con preferencia 0 -
10 1 parte en peso, con respecto a 100 partes en peso del total de la primera parte en la presente invención.

Los ejemplos de la sal del compuesto (I) incluyen una sal farmacológicamente aceptable, tales como sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos y similares.

15 Los ejemplos de las sales con ácidos inorgánicos incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares.

Los ejemplos de las sales con ácidos orgánicos incluyen sales con ácido benzoico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido
20 oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

Los ejemplos de las sales con aminoácidos básicos incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares, y los ejemplos de las sales con aminoácidos ácidos incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

25 Los ejemplos preferibles de las sales del compuesto (I) incluyen sales con ácido benzoico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico y similares, se da preferencia a una sal con ácido benzoico.

El compuesto (I) o una de sus sales con preferencia es una sal benzoato del compuesto (I), trifluoroacetato del compuesto (I), p-toluensulfonato del compuesto (I) o clorhidrato del compuesto (I), con más preferencia un benzoato del compuesto (I) (algunas veces abreviado como compuesto (IA) en la presente memoria descriptiva).

El contenido del compuesto (I) o una de sus sales es, como compuesto (I) (es decir, como forma libre), con preferencia 0.1 - 90 partes en peso, con más preferencia 0.5 - 80 partes en peso, aún con más preferencia 1 - 70 partes en peso, en particular con preferencia 2 - 50 partes en peso, respecto de 100 partes en peso del total de la primera parte de la presente invención.

La primera parte anteriormente mencionada puede tener cualquier forma o tamaño siempre que pueda formar una preparación sólida junto con la segunda parte mencionada a continuación y se puede administrar (con preferencia, administrar por vía oral) a organismos vivos.

Además, la primera parte puede tener cualquier estructura interna y el interior puede ser uniforme o no uniforme. La forma de la primera parte puede ser, por ejemplo, una parte del comprimido, o un gránulo o comprimido físicamente independiente.

En consideración de la estabilidad de preservación, la preparación sólida de la presente invención con preferencia contiene, en al menos una parte, la primera parte que tiene un diámetro más corto de no menos de aproximadamente 100 μm para separar físicamente el compuesto (I) y una de sus sales del clorhidrato de metformina. Si bien el límite superior del diámetro más corto no está particularmente limitado, generalmente no es más de aproximadamente 2 mm para las formas de dosis orales.

El diámetro más corto significa el diámetro axial más corto. Cuando la primera parte es un gránulo, por ejemplo, significa el diámetro axial más corto del

gránulo. El diámetro axial más corto se puede medir usando un microscopio y similares. El microscopio sólo necesita medir el tamaño del nivel de 100 μm .

El diámetro más corto de la primera parte significa el diámetro más corto de la primera parte contenida en una preparación sólida. En una medición sencilla, puede ser el diámetro más corto de la primera parte antes de la constitución de la preparación sólida.

Para la estabilidad de preservación, la preparación sólida de la presente invención con preferencia contiene una primera parte que tiene un tamaño de partícula promedio de no menos de aproximadamente 75 μm (con preferencia no menos de aproximadamente 100 μm) para separar físicamente el compuesto (I) y una de sus sales del clorhidrato de metformina. Si bien el límite superior del tamaño de partícula promedio de la primera parte no está particularmente limitado, en general es aproximadamente no más de 1.5 mm para las formas de dosis orales.

En la presente invención, el tamaño de partícula se mide por un método de tamizado (Powder - Theory and Application -, p. 475, 1979, Maruzen). El tamaño de partícula promedio se calcula sobre la base de la apertura promedio del tamiz correspondiente y distribución de peso de las partículas. Es decir, se obtiene por el promedio aritmético del producto de un promedio y cada peso.

En la presente, el tamaño de partícula promedio de la primera parte significa un tamaño de partícula promedio de la primera parte contenida en una preparación sólida. En una medición sencilla, puede ser un tamaño de partícula promedio de la primera parte antes de la constitución de la preparación sólida.

La primera parte mencionada anteriormente puede contener aditivos convencionalmente usados en el campo de la preparación farmacéutica. Los ejemplos de aditivos incluyen excipientes, desintegrante, aglutinante, lubricante, colorante, agente para ajuste de pH, tensoactivo, estabilizante, acidulante, sabor,

deslizante, base de recubrimiento, aditivo de recubrimiento y similares. A menos que se indique en forma particular, estos aditivos se usan en una cantidad convencionalmente empleada en el campo de la preparación farmacéutica.

La primera parte mencionada anteriormente se puede producir por un método conocido per se de acuerdo con la forma de dosis de la preparación sólida de la presente invención.

Los ejemplos preferibles del excipiente incluyen azúcares tales como lactosa, sacarosa, fructosa y glucosa; alcoholes de azúcar tales como eritritol, manitol, sorbitol, xilitol, maltitol y similares; almidones tales como almidón de maíz, almidón de papa, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón parcialmente pregelatinizado, almidón pregelatinizado, almidón poroso y similares; celulosas tales como celulosa cristalina (por ejemplo, celulosa microcristalina), celulosa en polvo, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y similares; fosfato de calcio anhidro, carbonato de calcio precipitado, silicato de calcio y similares. Entre estos, se prefiere manitol, celulosa cristalina y similares.

La cantidad del excipiente usado es con preferencia 1 - 95 partes en peso, con más preferencia 5 - 90 partes en peso, respecto de 100 partes en peso de la primera parte mencionada anteriormente.

Los ejemplos preferibles del desintegrante incluyen crospovidona, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, almidón carboximetil sódico, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, hidroxipropil almidón y similares.

Cuando se usa el desintegrante, su cantidad usada es con preferencia 0.1 - 30 partes en peso, con más preferencia 1 - 20 partes en peso, aún con más preferencia 2 - 10 partes en peso, respecto a 100 partes en peso de la primera parte mencionada anteriormente.

Los ejemplos preferibles del aglutinante incluyen celulosa cristalina (por

ejemplo, celulosa cristalina), hidroxipropilcelulosa [por ejemplo, calidades: L, SL, SL-T, SSL (nombre comercial); Nippon Soda Co., Ltd.], hidroxipropilmetilcelulosa [por ejemplo, Metolose TC-5 (calidades: MW, E, EW, R, RW) (nombre comercial); Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.], polivinilpirrolidona, goma arábica y similares. Entre
5 estos, se prefiere celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares.

La cantidad de aglutinante usada con preferencia es 0.1 - 40 partes en peso, con más preferencia 0.5 - 30 partes en peso, aún con más preferencia 1 - 20 partes en peso, respecto a 100 partes en peso de la primera parte mencionada
10 anteriormente.

Los ejemplos preferibles de lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, estearil fumarato de sodio y similares.

Cuando se usa un lubricante, la cantidad de éste usada es con preferencia
15 0.01 - 10 partes en peso, con más preferencia 0.05 - 5 partes en peso, respecto a 100 partes en peso de la primera parte mencionada anteriormente.

Los ejemplos preferibles de colorante incluyen colores tales como Food Color amarillo No. 5, Food Color rojo No. 2, Food Color azul No. 2 y similares, laca de color para alimentos, óxido férrico, óxido férrico amarillo y similares.

Los ejemplos preferibles del agente de ajuste de pH incluye ácido cítrico o una de sus sales, ácido fosfórico o una de sus sales, ácido carbónico o una de sus sales, ácido tartárico o una de sus sales, ácido fumárico o una de sus sales, ácido acético o una de sus sales, aminoácidos o una de sus sales y similares.

Los ejemplos preferibles de tensoactivo incluyen lauril sulfato de sodio, polisorbato 80. polioxietilen(160)polioxipropilen(30)glicol y similares.

Los ejemplos preferibles de estabilizante incluyen tocoferol, edetato tetrasódico, amida del ácido nicotínico, ciclodextrinas y similares.

Los ejemplos preferibles de acidulante incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico y similares.

Los ejemplos preferibles de sabor incluyen mentol, aceite de menta, aceite de limón, vainillina y similares.

- 5 Los ejemplos preferibles de deslizante incluyen ácido silícico anhidro liviano, dióxido de silicio hidratado, y similares.

- 10 Los ejemplos preferibles de la base de recubrimiento incluye base de recubrimiento de azúcar, base de recubrimiento de película acuosa, base de recubrimiento de película entérica, base de recubrimiento de película de liberación sostenida y similares.

Como base de recubrimiento de azúcar, se usa sacarosa. Además, se puede usar una o más clases seleccionadas de talco, carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábiga, pululano, cera de carnauba y similares en combinación.

- 15 Los ejemplos de base de recubrimiento de película acuosa incluyen polímeros de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa [por ejemplo, calidades: L, SL, SL-T, SSL (nombre comercial); Nippon Soda Co., Ltd.], hidroxipropilmetilcelulosa [por ejemplo, MetoloseTC-5 (calidades: MW, E, EW, R, RW) (nombre comercial); Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.], hidroxietilcelulosa, 20 metilhidroxietilcelulosa y similares; polímeros sintéticos tales como acetal dietilaminoacetato de polivinilo, copolímero de aminoalquilmetacrilato E [Eudragit E (nombre comercial)], polivinilpirrolidona y similares; polisacáridos tales como pululano y similares, y similares.

- 25 Los ejemplos de base de recubrimiento de película entérica incluyen polímeros de celulosa tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato y succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato de ftalato de celulosa y similares; polímeros de ácido acrílico tales como copolímero de

ácido metacrílico L [Eudragit L (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico LD [Eudragit L-30D55 (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico S [Eudragit S (nombre comercial)] y similares; sustancias naturales tales como goma laca Shellac y similares; y otros.

5 Los ejemplos de base de recubrimiento de película de liberación sostenida incluyen polímeros de celulosa tales como etilcelulosa y similares; polímeros de ácido acrílico tales como copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS [Eudragit RS (nombre comercial)], suspensión del copolímero acrilato de etilo metil ácido metacrílico [Eudragit NE (nombre comercial)] y similares; y otros.

10 Los ejemplos preferibles de aditivo de recubrimiento incluye agentes protectores livianos y/o colorantes tales como dióxido de titanio, talco, óxido férrico, óxido férrico amarillo y similares; plastificantes tales como polietilenglicol [por ejemplo, macrogol 6000 (nombre comercial)], citrato de trietilo, aceite de ricino, polisorbatos y similares; ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido ascórbico y similares; azúcares y alcoholes de azúcar
15 tales como lactosa, manitol y similares; y otros.

Los aditivos mencionados anteriormente pueden ser una mezcla de dos o más clases en una proporción apropiada.

La primera parte mencionada anteriormente con preferencia es una parte
20 que contiene el compuesto (I) o una de sus sales (con preferencia un benzoato del compuesto (I)); un excipiente (con preferencia manitol, y celulosas (con más preferencia celulosa cristalina)); y un aglutinante (con preferencia hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona).

Segunda parte

25 La segunda parte de la presente invención es una parte (composición farmacéutica) que comprende clorhidrato de metformina y está sustancialmente libre del compuesto (I) y una de sus sales.

“Sustancialmente libre del compuesto (I) o una de sus sales” significa que el contenido del compuesto (I) o una de sus sales es 0 - 1 parte en peso, con preferencia 0 - 0.5 parte en peso, con más preferencia 0 - 0.1 parte en peso, respecto a 100 partes en peso el total de la segunda parte en la presente invención.

El contenido de clorhidrato de metformina es con preferencia 10 - 99 partes en peso, con más preferencia 20 - 98 partes en peso, aún con más preferencia 30 - 95 partes en peso, respecto a 100 partes en peso de la segunda parte mencionada anteriormente.

La segunda parte mencionada anteriormente puede tener cualquier forma o tamaño siempre que puede formar una preparación sólida junto con la primera parte mencionada anteriormente, y se puede administrar (con preferencia, administrar por vía oral) a organismos vivos. La forma de la segunda parte puede ser, por ejemplo, una parte del comprimido, o un gránulo o comprimido físicamente de manera independiente.

Además, la segunda parte puede tener cualquier estructura interna, y el interior puede ser uniforme o no uniforme.

En consideración a la estabilidad de preservación, la preparación sólida de la presente invención con preferencia contiene, en al menos una parte, la segunda parte que tiene un diámetro más corto de no menos de aproximadamente 100 μm para separar físicamente el compuesto (I) y una de sus sales del clorhidrato de metformina. Si bien el límite superior del diámetro más corto no está particularmente limitado, generalmente es no mayor de aproximadamente 2 mm para las formas de dosis orales.

El diámetro más corto significa el diámetro axial más corto. Cuando la segunda parte es un gránulo, por ejemplo, significa el diámetro axial más corto del gránulo. El diámetro axial corto se puede medir usando un microscopio y

similares. El microscopio solo necesita poder medir el tamaño del nivel de 100 μm .

El diámetro más corto de la segunda parte significa el diámetro más corto de la segunda parte contenida en una preparación sólida. En una medición sencilla, puede ser el diámetro más corto de la segunda parte antes de la
5 constitución de la preparación sólida.

Para la estabilidad de preservación, la preparación sólida de la presente invención con preferencia contiene una segunda parte que tiene una tamaño de partícula promedio de no menos de aproximadamente 75 μm (con preferencia no menos de aproximadamente 100 μm) para separar físicamente el compuesto (I) y
10 una de sus sales del clorhidrato de metformina. Si bien el límite superior del tamaño de partícula promedio de la segunda parte no está particularmente limitado, en general es de aproximadamente no más de 1.5 mm para formas de dosis orales.

El cálculo del tamaño de partícula de la segunda parte y el tamaño de
15 partícula promedio es como se definió en la primera parte.

En la presente, el tamaño de partícula promedio de la segunda parte significa un tamaño de partícula promedio de la segunda parte contenida en una preparación sólida. En una medición sencilla, este puede ser un tamaño de partícula promedio de la segunda parte antes de la constitución de la preparación
20 sólida.

La segunda parte mencionada anteriormente puede contener un aditivo usado en forma convencional en el campo de la preparación farmacéutica y se puede producir de acuerdo con un método conocido. Como aditivo, se pueden emplear los mencionados para la primera parte mencionada anteriormente. A
25 menos que se indique en forma particular, estos aditivos se usan en una cantidad empleada convencionalmente en el campo de la preparación farmacéutica.

La segunda parte mencionada anteriormente se puede producir por un

método conocido per se de acuerdo con la forma de dosis de la preparación sólida de la presente invención.

La cantidad del excipiente que se va a usar como aditivo para la segunda parte es con preferencia 1 - 90 partes en peso, con más preferencia 3 - 80 partes en peso, aún con más preferencia 5 - 70 partes en peso, respecto a 100 partes en peso de la segunda parte mencionada anteriormente.

Cuando se usa un desintegrante como aditivo para la segunda parte, la cantidad usada es con preferencia 0.1 - 30 partes en peso, con más preferencia 1 - 20 partes en peso, aún con más preferencia 2 - 10 partes en peso, respecto a 100 partes en peso de la segunda parte mencionada anteriormente.

La cantidad del aglutinante usada como aditivo para la segunda parte es con preferencia 0.1 - 30 partes en peso, con más preferencia 0.5 - 20 partes en peso, aún con más preferencia 1 - 10 partes en peso, respecto a 100 partes en peso de la segunda parte mencionada anteriormente.

Cuando el lubricante se usa como aditivo para la segunda parte, la cantidad usada es con preferencia 0.01 - 10 partes en peso, con más preferencia 0.05 - 5 partes en peso, respecto a 100 partes en peso de la segunda parte mencionada anteriormente.

La cantidad de otros aditivos usados en la cantidad usada convencionalmente en el campo de la preparación farmacéutica.

La segunda parte mencionada anteriormente con preferencia una parte que contiene clorhidrato de metformina; un excipiente (con preferencia celulosas (con más preferencia celulosa cristalina)); y un aglutinante (con preferencia polivinilpirrolidona).

La relación de peso del contenido (segunda parte/primera parte) de la primera parte y la segunda parte en la preparación sólida de la presente invención es con preferencia 0.01 - 100. con más preferencia 0.5 - 80. aún con más

preferencia 2 - 40.

La relación de peso del contenido del compuesto (I) o una de sus sales contenidas en la primera parte y clorhidrato de metformina contenidos en la segunda parte (el compuesto (I) o sal:clorhidrato de metformina) en la preparación sólida de la presente invención es con preferencia 1:5 - 1:400. con más preferencia 1:15 - 1:300. aún con más preferencia 1:25 - 1:200.

El compuesto (I) y la metformina pueden ser solvatos (por ejemplo, hidratos) o no solvatos (por ejemplo, no hidrato).

Además, el compuesto (I) se puede marcar con un isótopo (por ejemplo, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I).

Además, puede ser un convertidor de deuterio en donde ^1H se convierte en $^2\text{H}(\text{D})$.

La primera parte y la segunda parte se pueden producir por un método de acuerdo con sus formas o la forma de dosis de la preparación sólida de la presente invención.

Además, la preparación sólida de la presente invención puede tener una capa intermedia inactiva entre la primera parte y la segunda parte. La capa intermedia contiene, por ejemplo, la base de recubrimiento y aditivo de recubrimiento mencionados anteriormente. La capa intermedia con preferencia contiene una base de recubrimiento de película hidrosoluble (con preferencia hidroxipropilmetilcelulosa) y un agente protector liviano y/o un colorante (con preferencia talco).

Cuando la preparación sólida de la presente invención tiene una capa intermedia, la capa intermedia se forma en la relación de con preferencia 0.1 - 500 partes en peso, con más preferencia 1 - 100 partes en peso, aún con más preferencia 10 - 50 partes en peso, respecto a 100 partes en peso de la primera parte.

Cuando la preparación sólida de la presente invención tiene dicha capa intermedia, se puede suprimir más efectivamente una influencia adversa (almacenamiento reducida o estabilidad química tal como, descomposición con el transcurso del tiempo de los ingredientes activos, actividad reducida y similares, estabilidad de disolución reducida tal como cambios con el transcurso del tiempo en el patrón de disolución del ingrediente activo y similares, y similares) causados por la interacción de los ingredientes activos.

Además, se puede agregar otro aditivo usado convencionalmente en el campo farmacéutico después de la mezcla de la primera parte y la segunda parte.

Las realizaciones específicas de la preparación sólida de la presente invención incluyen

[I] comprimido

[1] Una preparación sólida obtenida por moldeado por compresión de una mezcla del primer y el segundo gránulos siguientes (algunas veces abreviado como comprimido moldeado por compresión en la presente memoria descriptiva)

primer gránulo: un gránulo que comprende el compuesto (I) o una de sus sales y sustancialmente libre de clorhidrato de metformina

segundo gránulo: un gránulo que comprende clorhidrato de metformina y está sustancialmente libre del compuesto (I) y una de sus sales.

Para la mezcla fácil, es preferible que

la proporción del contenido del primer gránulo con un tamaño de partícula de menos de 150 μm respecto de la cantidad total del primer gránulo sea no menos de aproximadamente 20% en peso,

la proporción del contenido del primer gránulo con un tamaño de partícula de no menos de 250 μm respecto de la cantidad total del primer gránulo sea no más de aproximadamente 50% en peso,

la proporción del contenido del segundo gránulo con un tamaño de partícula

de menos de 150 μm respecto de la cantidad total del segundo gránulo sea no menos de aproximadamente 20% en peso, y

la proporción del contenido del segundo gránulo con un tamaño de partícula de no menos de 250 μm respecto de la cantidad total del segundo gránulo sea no más de aproximadamente 50% en peso.

La relación de peso del compuesto (I) o una de sus sales contenido en el primer gránulo y el clorhidrato de metformina contenido en el segundo gránulo (el compuesto (I) o a sal:clorhidrato de metformina) es con preferencia 1:5 - 1:400. con más preferencia 1:15 - 1:250. aún con más preferencia 1:25 - 1:125.

10 La relación de peso de cada tamaño de partícula se puede determinar por tamizado de los gránulos (aproximadamente 50 g) usando una malla 30 (apertura 500 μm), malla 42 (apertura 355 μm), malla 60 (apertura 250 μm), o malla 100 (apertura 150 μm), y medición del peso de los gránulos restantes en cada tamiz y el peso de los gránulos que pasan a través de un tamiz de malla 100.

15 [2] Una preparación sólida que comprende el núcleo y la cubierta siguientes (algunas veces abreviado como "comprimido recubierto (A)" en la presente memoria descriptiva)

núcleo: un núcleo que comprende clorhidrato de metformina y está sustancialmente libre del compuesto (I) y una de sus sales (algunas veces abreviado como "núcleo interno compuesto de la segunda parte" en la presente memoria descriptiva)

cubierta: una capa que comprende el compuesto (I) o una de sus sales y sustancialmente libre de clorhidrato de metformina (algunas veces abreviado como "capa externa compuesto de la primera parte" en la presente memoria descriptiva)

25 [3] Una preparación sólida que comprende el núcleo y la cubierta siguientes (algunas veces abreviado como "comprimido recubierto (B)" en la presente memoria descriptiva)

núcleo: un núcleo que comprende el compuesto (I) o una de sus sales y sustancialmente libre de clorhidrato de metformina (algunas veces abreviado como “núcleo interno compuesto de la primera parte” en la presente memoria descriptiva)

5 cubierta: una capa que comprende clorhidrato de metformina y está sustancialmente libre del compuesto (I) y una de sus sales (algunas veces abreviado como “capa externa compuesta de la segunda parte” en la presente memoria descriptiva);

10 [4] Una preparación sólida que comprende la primera y la segunda capa siguientes (algunas veces abreviadas como un “comprimido de capas múltiples” de la presente invención en la presente memoria descriptiva)

primera capa: una capa que comprende el compuesto (I) o una de sus sales y sustancialmente libre de clorhidrato de metformina

15 segunda capa: una capa que comprende clorhidrato de metformina y está sustancialmente libre del compuesto (I) y una de sus sales;

[II] Una cápsula que comprende la primera parte y la segunda parte, cada una es un gránulo o un comprimido (algunas veces abreviado como una cápsula de la presente invención);

20 [III] Una bolsita de polvo que comprende la primera parte y la segunda parte, cada una es un gránulo o un comprimido (algunas veces abreviado como bolsita de polvo de la presente invención) pueden ser ejemplos.

El comprimido moldeado por compresión de la presente invención se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con la siguiente etapa de producción.

25 (1) El compuesto (I) o una de sus sales se granula con un aditivo si es necesario, y se seca, se tamiza y similares según corresponda para dar el primer gránulo. El aditivo es con preferencia un excipiente (con preferencia manitol y celulosas (con más preferencia celulosa cristalina)); un aglutinante (con

preferencia polivinilpirrolidona) y similares.

El primer gránulo puede ser con preferencia producida por la siguiente etapa de producción.

El compuesto (I) o una de sus sales (con preferencia benzoato del compuesto (I)), y un excipiente (con preferencia manitol y celulosas (con más preferencia celulosa cristalina)) se granulan mediante un líquido de dispersión de un aglutinante (con preferencia polivinilpirrolidona) en un solvente (por ejemplo, agua, acetona, alcohol etílico, alcohol propílico y una mezcla de estos en una proporción apropiada; con preferencia agua).

10 En la presente, el líquido de dispersión puede ser cualquier solución o suspensión, y el "líquido de dispersión" en la presente memoria descriptiva incluye tanto la solución como la suspensión.

(2) Por otro lado, el clorhidrato de metformina se granula con un aditivo si se necesita y se seca, se tamiza y similares según corresponda para dar el primer gránulo. El aditivo con preferencia es un excipiente (con preferencia celulosas (con más preferencia celulosa cristalina)); un aglutinante (con preferencia polivinilpirrolidona) y similares.

El segundo gránulo con preferencia se puede producir por la siguiente etapa de producción.

20 El clorhidrato de metformina; y un excipiente (con preferencia celulosas (con más preferencia celulosa cristalina)) se granulan usando un líquido de dispersión de un aglutinante (con preferencia polivinilpirrolidona) en un solvente (por ejemplo, agua, acetona, alcohol etílico, alcohol propílico y una mezcla de estas en una proporción apropiada; con preferencia agua).

25 (3) El primer gránulo y el segundo gránulo obtenidos se mezclan con un aditivo adicional si es necesario. Dicho aditivo con preferencia es un excipiente (con preferencia celulosas (celulosa cristalina, celulosa en polvo,

hidroxipropilcelulosa poco sustituida), con más preferencia celulosa cristalina [por ejemplo, CEOLUS KG802, CEOLUS KG-1000. CEOLUS PH-F20 (nombre comercial); Asahi Kasei Corporation]); y un aglutinante (con preferencia polivinilpirrolidona), un desintegrante (con preferencia crospovidona [por ejemplo, Kollidon CL, Kollidon CL-F, Kollidon CL-SF (nombre comercial); BASF]), y un lubricante (con preferencia estearato de magnesio) y similares.

En consideración de la dureza del comprimido y la propiedad de disolución, el excipiente es con preferencia CEOLUS KG-1000 y el desintegrante es con preferencia Kollidon CL-F.

(4) La mezcla obtenida se moldea por compresión.

El comprimido recubierto (A) de la presente invención se puede producir, por ejemplo, por las siguientes etapas de producción.

El núcleo interno obtenido de la segunda parte se puede producir, por ejemplo, por la granulación de clorhidrato de metformina junto con, según corresponda, un aditivo. Tras la granulación, si es necesario se pueden realizar operaciones tales como secado, clasificación por tamaño, y similares.

El aditivo es con preferencia un excipiente (con preferencia celulosa cristalina); un aglutinante (con preferencia polivinilpirrolidona), un desintegrante (con preferencia crospovidona), un lubricante (con preferencia estearato de magnesio) y similares.

El núcleo interno obtenido de la segunda parte mencionada anteriormente se puede producir, con preferencia, por las siguientes etapas de producción.

(1) clorhidrato de metformina; el excipiente (con preferencia celulosa cristalina) se granula usando un líquido de dispersión de un aglutinante (con preferencia polivinilpirrolidona) en un solvente (por ejemplo, agua, acetona, alcohol etílico, alcohol propílico, y una mezcla de estos en una proporción apropiada; con preferencia agua).

(2) El producto granulado obtenido se seca y tamiza, y se mezclan el gránulo obtenido y un excipiente (con preferencia celulosa cristalina), un desintegrante (con preferencia crospovidona) y un lubricante (con preferencia estearato de magnesio).

5 (3) La mezcla obtenida se moldea por compresión.

Por otro lado, se puede obtener la capa externa obtenida de la primera, por ejemplo, por recubrimiento del compuesto (I) o una de sus sales (con preferencia benzoato del compuesto (I)) junto, si fuera necesario, un aditivo a la primera parte mencionada anteriormente.

10 El recubrimiento se puede realizar, por ejemplo, por moldeado por compresión, recubrimiento y similares. El aditivo es on preferencia un excipiente (con preferencia manitol) y un aglutinante (con preferencia hidroxipropilcelulosa) y similares.

La capa externa anteriormente mencionada obtenida de la primera parte
15 con preferencia se puede producir de acuerdo con las siguientes etapas de producción.

El núcleo interno obtenido de la segunda parte se recubre con un líquido de dispersión del compuesto (I) o una de sus sales (con preferencia benzoato del compuesto (I)), un excipiente (con preferencia manitol) y un aglutinante (con
20 preferencia hidroxipropilcelulosa) en un solvente (por ejemplo, agua, acetona, alcohol etílico, alcohol propílico, y una mezcla de estos en una proporción apropiada; con preferencia agua).

Durante la producción del comprimido recubierto (A), es preferible formar una capa intermedia inactiva entre un núcleo interno y una capa externa para
25 evitar un contacto directo de ellos. La capa intermedia contiene, por ejemplo, la base de recubrimiento anteriormente mencionada y un aditivo de recubrimiento. La capa intermedia con preferencia contiene una base de recubrimiento de película

acuosa (con preferencia hidroxipropilmetilcelulosa) y agente protector liviano y/o colorante (con preferencia talco).

En el comprimido recubierto mencionado anteriormente (A), la capa externa se forma en una proporción con preferencia de 0.1 - 100 partes en peso, con más preferencia 1 - 50 partes en peso, aún con más preferencia 3 - 30 partes en peso, respecto a 100 partes en peso del núcleo interno.

En el comprimido recubierto mencionado anteriormente (A), además, la capa intermedia se forma en una proporción de con preferencia 0.1 - 30 partes en peso, con más preferencia 0.5 - 20 partes en peso, aún con más preferencia 1 - 5 partes en peso, respecto a 100 partes en peso del núcleo interno.

El comprimido recubierto mencionado anteriormente (B) se puede producir de la misma manera que el comprimido recubierto (A) excepto que la primera parte se usa como núcleo interno y la segunda parte se usa como la capa externa.

En el comprimido recubierto mencionado anteriormente (B), la capa externa se forma en una proporción de con preferencia 1 - 300 partes en peso, con más preferencia 5 - 200 partes en peso, aún con más preferencia 10 - 80 partes en peso, respecto a 100 partes en peso del núcleo interno.

El comprimido de múltiples capas de la presente invención se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con las siguientes etapas de producción.

(a) El compuesto (I) o una de sus sales se mezcla con el aditivo mencionado anteriormente según corresponda y se granula según corresponda para dar la composición para la primera capa anteriormente mencionada.

(b) El clorhidrato de metformina se mezcla con el aditivo mencionado anteriormente según corresponda y granula según corresponda para dar una composición a la segunda capa anteriormente mencionada.

(c) Cuando una capa intermedia inactiva se forma entre la primera capa y la segunda capa para evitar el contacto de cada capa, los aditivos anteriormente

mencionados tales como excipiente, aglutinante y similares se mezclan según corresponda, y adicionalmente se granulan según corresponda para dar una composición para la capa intermedia.

(d) La composición para la primera capa, la composición para la capa intermedia cuando se desee, y la composición para la segunda capa se laminan y moldean por compresión.

En el comprimido de capas múltiples anteriormente mencionado, la segunda capa se puede formar en una proporción de con preferencia 1 - 2000 partes en peso, con más preferencia 5 - 1000 partes en peso, aún con más preferencia 10 - 500 partes en peso, respecto a 100 partes en peso de la primera capa.

En el comprimido de capas múltiples anteriormente mencionado, más aún, la capa intermedia se puede formar en una proporción de con preferencia 0.1 - 1000 partes en peso, con más preferencia 1 - 500 partes en peso, aún con más preferencia 10 - 300 partes en peso, respecto a 100 partes en peso de la primera capa.

Una cápsula de la presente invención se puede producir, por ejemplo, por rellenado de una cápsula (por ejemplo, cápsula de gelatina) con la mezcla anteriormente mencionada del primer gránulo y el segundo gránulo, el comprimido moldeado por compresión anteriormente mencionado, el comprimido recubierto mencionado anteriormente (A) o (B), o el comprimido de múltiples capas anteriormente mencionado.

Los ejemplos particularmente preferibles de la preparación sólida de la presente invención incluyen los comprimidos moldeados por compresión anteriormente mencionados.

Además, las preparaciones de recubrimiento del película producido por el recubrimiento con película del comprimido moldeado por compresión

anteriormente mencionado, el comprimido recubierto mencionado anteriormente (A) o (B), y el comprimido de capas múltiples mencionado anteriormente con la base de recubrimiento anteriormente mencionada y el aditivo de recubrimiento también están comprendidos en la preparación sólida de la presente invención.

5 Además, la preparación sólida de la presente invención se puede estampar o imprimir con letras para la discriminación, o tiene una línea de separación para dividir el comprimido.

10 A partir de los aspectos de administración, la concentración de la preparación y similares, la preparación sólida de la presente invención con preferencia está recubierto con película.

Las operaciones tales como mezclado, moldeado por compresión, recubrimiento y similares en la etapa de producción mencionada anteriormente se realizan de acuerdo con un método usado convencionalmente en el campo técnico de las preparaciones farmacéuticas.

15 El mezclado se realiza, por ejemplo, usando un mezclador tal como un mezclador tipo V, un mezclador de vaso y similares; y una máquina de granulación tal como un granulador de mezclador de alta velocidad, un secador de granulación fluidizado, un granulador por extrusión, un compactador de rodillos y similares.

20 El moldeado por compresión se realiza, por ejemplo, usando una máquina de fabricación de comprimidos de punzón único, una máquina de fabricación de comprimidos giratoria y similares.

25 Cuando se usan una máquina de fabricación de comprimidos de punzón único, una maquina de fabricación de comprimidos giratoria, se emplea con preferencia una presión de compresión de generalmente $1 - 35 \text{ kN/cm}^2$ (con preferencia $5 - 35 \text{ kN/cm}^2$). Además, para evitar la finalización, se usa con preferencia una matriz en forma de cuña.

El recubrimiento se realiza, por ejemplo, mediante un aparato de

recubrimiento con película y similares.

La preparación sólida de la presente invención con preferencia contiene aproximadamente 0.5 - 200 mg del compuesto (I) o una de sus sales, y aproximadamente 0.1 - aproximadamente 2 g de clorhidrato de metformina.

5 La preparación sólida de la presente invención con más preferencia contiene aproximadamente 1 - 100 mg del compuesto (I) o una de sus sales, y aproximadamente 0.5 - aproximadamente 1.5 g de clorhidrato de metformina.

La preparación sólida de la presente invención se puede administrar en forma segura por vía oral o parenteral a un mamífero (por ejemplo, ratón, rata,
10 conejo, gato, perro, bovino, caballo, mono, ser humano).

La preparación sólida de la presente invención y cada ingrediente activo contenido en la preparación sólida son útiles para la profilaxis o tratamiento de, por ejemplo, diabetes [por ejemplo, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes tipo 1.5 (LADA (diabetes autoinmune latente en adultos), diabetes gestacional, diabetes
15 con secreción alterada de insulina, diabetes del obeso, tolerancia alterada a la glucosa (IGT), IFG (glucosa en ayunas alterada), IFG (glucemia en ayunas alterada)], complicaciones diabéticas [por ejemplo, neuropatía, nefropatía, retinopatía, catarata, macroangopatía, arterioesclerosis, osteopenia, coma
diabético hiperosmolar (por ejemplo, infección respiratoria, infección de vías
20 urinarias, infección gastrointestinal, infecciones de tejido blanco dérmico, infección del miembro inferior), gangrena diabética, xerostomía, hipoacusia, trastorno cerebrovascular, trastorno de circulación de sangre periférica], obesidad, hiperlipidemia (por ejemplo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperLDL-
colesterolemia, hipoHDL-colesterolemia, hiperlipemia posprandial),
25 arterioesclerosis (por ejemplo, aterosclerosis), hipertensión, infarto de miocardio, angina de pecho, trastorno cerebrovascular (por ejemplo, infarto cerebral, apoplejía cerebral), síndrome de resistencia a insulina, síndrome X, síndrome

dismetabólico y similares. Además, la preparación sólida de la presente invención también es útil para la prevención secundaria de varias de la enfermedades mencionadas anteriormente (por ejemplo, prevención secundaria de eventos cardiovasculares tales como infarto de miocardio y similares) o supresión de progresión [por ejemplo, supresión de la progresión de tolerancia alterada a la glucosa a diabetes; supresión de la progresión de diabetes a complicaciones diabéticas (con preferencia neuropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, arterioesclerosis)].

La dosis de la preparación sólida de la presente invención solo requiere una cantidad efectiva del compuesto (I) y metformina contenida en la preparación sólida.

En la presente, la cantidad efectiva del compuesto (I) o una de sus sales es por ejemplo, generalmente 1 - 100 mg/día, con preferencia 3 - 50 mg/día, como compuesto (I) para un adulto (peso corporal de 60 kg).

En el caso de clorhidrato de metformina, la cantidad efectiva de esta es generalmente 50 - 5000 mg/día, con preferencia 250 - 2550 mg/día, para un adulto (peso corporal de 60 kg).

La frecuencia de administración de la preparación sólida de la presente invención los mamíferos mencionados anteriormente durante un día es con preferencia 1 - 3 veces por día, con más preferencia dos veces por día.

Los ejemplos particularmente preferibles de la preparación sólida de la presente invención incluyen

un comprimido moldeado por compresión que contiene 8.5 mg de un benzoato del compuesto (I) y 1000 mg de clorhidrato de metformina por comprimido;

un comprimido moldeado por compresión que contiene 8.5 mg de un benzoato del compuesto (I) y 500 mg de clorhidrato de metformina por

comprimido;

un comprimido moldeado por compresión que contiene 17 mg de un benzoato del compuesto (I) y 500 mg de clorhidrato de metformina por comprimido; y

5 un comprimido moldeado por compresión que contiene 17 mg de un benzoato del compuesto (I) y 1000 mg de clorhidrato de metformina por comprimido.

Debido a que la preparación sólida de la presente invención tiene una constitución en donde el compuesto (I) o una de sus sales, y clorhidrato de metformina están físicamente separados entre sí, es superior en cuanto a la estabilidad de preservación. La preparación sólida de la presente invención con preferencia muestra cada relación del área del pico definida más delante de las sustancias relacionadas RS1 a RS6 definida más delante de no más de 0.5% (con más preferencia no más de 0.2%) por análisis de cromatografía líquida de alta resolución en las siguientes condiciones después de un mes de conservación a una temperatura de 40 °C; humedad 22% de HR, 33% de HR, 44% de HR o 57% de HR; estado abierto.

El análisis se puede realizar de acuerdo con el método descrito en el siguiente Ejemplo experimental 1.

20 Condiciones de análisis de cromatografía líquida de alta resolución

(1) columna: Zorbax SB-CN, 5 µm, diámetro interno 4.6 mm×25 cm (fabricado por Agilent)

(2) fase móvil:

fase móvil A: agua purificada/acetonitrilo/ácido trifluoroacético = 1900/100/1

25 (relación de volumen)

fase móvil B: agua purificada/acetonitrilo/ácido trifluoroacético = 100/1900/1

(relación de volumen)

(3) programa de gradiente de elución:

de 0 min a 30 min: 99/1 (fase móvil A/fase móvil B) to 75/25 (fase móvil A/fase móvil B)

de 30 min a 50 min: 75/25 (fase móvil A/fase móvil B) a 10/90 (fase móvil

5 A/fase móvil B)

de 50 min a 51 min: 10/90 (fase móvil A/fase móvil B) a 99/1 (fase móvil A/fase móvil B)

de 51 min a 60 min: 99/1 (fase móvil A/fase móvil B) (constante)

(4) velocidad de flujo: 1 ml/min

10 (5) detector: UV 278 nm

(6) temperatura de la muestra: aproximadamente 3°C - aproximadamente 10°C

(7) temperatura de la columna: aproximadamente 20°C - aproximadamente 30°C

15 **Sustancias relacionadas RS1 - RS6**

En la presente memoria descriptiva, las sustancias relacionadas RS1 - RS6 derivan del compuesto (I) o una de sus sales, y muestran un tiempo de elución relativo de $0.60 \pm 10\%$, $1.08 \pm 10\%$, $1.30 \pm 10\%$, $1.49 \pm 10\%$, $1.52 \pm 10\%$ y $1.62 \pm 10\%$, respectivamente, cuando el tiempo de elución del compuesto (I) es 1.00. por análisis de cromatografía líquida de alta resolución en las condiciones mencionadas anteriormente. Los picos de estas sustancias no se observan en las pruebas de conservación de las preparaciones sólidas que contienen clorhidrato de metformina y libre del compuesto (I) y una de sus sales. Mediante esta utilización, se pueden identificar las sustancias relacionadas del compuesto (I).

25 En la presente, se forma un rango de cambio ($\pm 10\%$) para cada tiempo de elución relativo de las sustancias relacionadas del compuesto (I), debido a que el tiempo de elución varía de acuerdo con las condiciones de medición tales como

temperatura de la columna, diferencia de lote de columna, relación de constitución de la fase móvil y similares. Cuando se halla una variación en el tiempo de elución relativo de una sustancia relacionada, también se hallan variaciones en el tiempo de elución relativo de otras sustancias relacionadas. Sin embargo, el orden de elución de RS1 – 6 no cambia.

En un análisis de cromatografía líquida de alta resolución en las condiciones mencionadas anteriormente, las sustancias relacionadas RS-1-6 y el compuesto (I) se eluyen en el orden de la sustancia relacionada RS-1. el compuesto (I), sustancia relacionada RS-2, sustancia relacionada RS-3, sustancia relacionada RS-4, sustancia relacionada RS-5 y sustancia relacionada RS-6. La Fig. 1 muestra una realización de cromatografía analizada realmente. En el cromatograma de la Fig. 1. se pueden observar los picos de la sustancia relacionada RS-1. el ácido benzoico, el compuesto (I), la sustancia relacionada RS-2, la sustancia relacionada RS-3, la sustancia relacionada RS-4, la sustancia relacionada RS-5 y la sustancia relacionada RS-6.

Relación del área del pico

La relación del área del pico muestra la relación de cada área pico respecto del área del pico con un contenido del compuesto (I) asumido de 100. en un cromatograma por análisis de cromatografía líquida de alta resolución en las condiciones mencionadas anteriormente.

En la presente, el contenido asumido del compuesto (I) significa el contenido del compuesto (I) asumido por el fabricante durante la producción de una preparación sólida. Es un contenido del compuesto (I) (a saber, una forma libre) calculada a partir del peso del compuesto (I) o una de sus sales y los pesos de otros componentes. El contenido corresponde a la cantidad del ingrediente activo indicado en una etiqueta o un prospecto de un producto.

La preparación sólida de la presente invención y cada ingrediente activo

contenido en la preparación sólida se pueden usar en combinación con uno o más agentes farmacéuticos seleccionados entre un agente terapéutico para diabetes, un agente terapéutico para complicaciones diabéticas, un agente terapéutico para hiperlipidemia, un agente antihipertensivo, un agente antobesidad, un diurético, un agente antitrombótico y similares (de aquí en adelante algunas veces abreviado como un fármaco de combinación).

Los ejemplos de agente terapéutico para diabetes incluye preparaciones de insulina (por ejemplo, preparación de insulina animal extraída del páncreas de vacuno o cerdo; preparación de insulina humana sintetizada por manipulación genética usando *Escherichia coli* o levadura; insulina zinc; insulina zinc protamina; fragmento o derivado de insulina (por ejemplo, INS-1), preparación de insulina oral), sensibilizantes de insulina (por ejemplo, pioglitazona o una de sus sales (con preferencia clorhidrato), rosiglitazona o una de sus sales (con preferencia maleato), tesaglitazar, ragaglitazar, muraglitazar, edaglitazona, metaglidasen, naveglitazar, AMG-131. THR-0921), inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitalto), biguanidas (por ejemplo, buformina o sus sales (por ejemplo, clorhidrato, fumarato, succinato), secretagogos de insulina [sulfonilurea (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o su hidrato de sal de calcio], inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV diferentes del compuesto (I) (por ejemplo, vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, T-6666, TS-021), agonistas β 3 (por ejemplo, AJ-9677), agonistas GPR40. agonistas del receptor de GLP-1 [por ejemplo, GLP-1. agente GLP-1MR, NN-2211. AC-2993 (exendina-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131], agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida), inhibidores fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, vanadato de sodio), inhibidores de gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidor de glicógeno fosforilasa, inhibidor de

glucosa-6-fosfatasa, antagonista de glucagon), inhibidores de SGLUT (cotransportador de sodio-glucosa) (por ejemplo, T-1095), inhibidores de 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (por ejemplo, BVT-3498), adiponectina o agonistas de estos, inhibidores de IKK (por ejemplo, AS-2868), fármacos
 5 mejoradores de resistencia a leptina, agonistas del receptor de somatostatina, activadores de glucoquinasa (por ejemplo, Ro-28-1675), GIP (péptido insulínico dependiente de glucosa) y similares.

Los ejemplos de los agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas incluyen inhibidores de aldosa reductasa (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112), factores neurotróficos y los fármacos que los aumentan (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF, agente de producción neurotrófica/promoción de secreción descrito en WO01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol)), promotores de la regeneración nerviosa (por ejemplo, Y-128), inhibidores de PKC
 10 (por ejemplo, mesilato de ruboxistaurina), inhibidores de AGE (por ejemplo, ALT946, pimagedina, N-bromuro de fenaciltiazolio (ALT766), ALT-711, EXO-226, piridorina, piridoxamina), depuradores de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico), vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiapurida, mexiletina), agonistas del receptor de somatostatina (por ejemplo, BIM23190), e inhibidores de quinasa-1
 15 (ASK-1) reguladora de la señal de apoptosis.

Los ejemplos de agente terapéutico para hiperlipidemia incluyen inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina o una de sus sales (por ejemplo, sal de sodio, sal de calcio)), inhibidores de escualeno sintasa (por
 25 ejemplo, el compuesto descrito en WO 97/10224, por ejemplo, ácido N-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidin-4-acético), compuestos de fibrato (por

ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato), inhibidores de ACAT (por ejemplo, avasimiba, eflucimiba), resinas de intercambio aniónico (por ejemplo, colestiramina), probucol, fármacos de ácido nicotínico (por ejemplo, nicomol, niceritrol), icosapentato de etilo, fitosterol (por ejemplo, soyaesterol, γ -orizanol) y similares.

Los ejemplos del agente antihipertensivo incluye inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, captopril, enalapril, delapril), antagonistas del receptor de angiotensina II (por ejemplo, candesartan cilexetilo, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, tasosartan, ácido 1-[[2'-(2,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-etoxi-1H-benzimidazol-7-carboxílico), antagonistas de calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina), agentes de apertura de canal de potasio (por ejemplo, levcromakalim, L-27152, AL 0671, NIP-121), clonidina y similares.

Los ejemplos del agente antiobesidad incluyen agentes antiobesidad que actúan en el sistema nervioso central (por ejemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas del receptor de MCH (por ejemplo, SB-568849; SNAP-7941; compuestos descritos en WO01/82925 y WO01/87834); antagonistas de neuropéptidos Y (por ejemplo, CP-422935); antagonistas del receptor canabinoide (por ejemplo, SR-141716, SR-147778); antagonista de ghrelina), inhibidores de lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat, cetilistat), agonistas de $\beta 3$ (por ejemplo, AJ-9677), péptidos anorexígenos (por ejemplo, leptina, CNTF (factor neurotrófico ciliar)), agonistas de colecistoquinina (por ejemplo, lintitript, FPL-15849), antídotos alimenticios (por ejemplo, P-57) y similares.

Los ejemplos de diuréticos incluyen derivados de xantina (por ejemplo,

salicilato de sodio y teobromina, salicilato de calcio y teobromina), preparaciones de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, metilclotiazida), preparaciones de antialdosterona (por ejemplo, espironolactona, 5 triamtereno), inhibidores de anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida), agentes de clorobencensulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida y similares.

Los ejemplos de agentes antitrombóticos incluyen heparinas (por ejemplo, 10 heparina sódica, heparina cálcica, dalteparina sódica), warfarinas (por ejemplo, warfarina de potasio), fármacos antitrombina (por ejemplo, aragatrobana), agentes trombolíticas (por ejemplo, uroquinasa, tisoquinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa), inhibidores de agregación plaquetaria (por ejemplo, clorhidrato de ticlopidina, cilostazol, icosapentato de etilo, beraprost sódico, 15 clorhidrato de sarpogrelato) y similares.

De los fármacos combinados mencionados anteriormente, preparaciones de insulina, inhibidores de α -glucosidasa (con preferencia voglibosa, acarbosa), 20 biguanidas (con preferencia, clorhidrato de buformina), sulfonilureas (con preferencia glimepirida) y similares son preferibles.

20 Cuando la preparación sólida de la presente invención y un fármaco concomitante se usan en combinación, el tiempo de administración de ellos no está limitado, y la preparación sólida de la presente invención y el fármaco en combinación se pueden administrar en forma simultánea al sujeto de administración, o se pueden administrar en forma escalonada.

25 Además, la preparación sólida de la presente invención y el fármaco concomitante se pueden administrar como preparaciones separadas a un sujeto de administración o la preparación sólida de la presente invención y el fármaco

concomitante se pueden administrar a un sujeto de administración como preparación única que comprende la preparación sólida de la presente invención y el fármaco concomitante.

La dosis del fármaco concomitante se puede determinar apropiadamente sobre la base de la dosis empleada clínicamente de cada fármaco. Además, la relación de mezcla de la preparación sólida de la presente invención y el fármaco concomitante se puede determinar en forma apropiada de acuerdo con el sujeto de administración, vía de administración, enfermedad blanco, condición, combinación y similares. Por ejemplo, cuando el sujeto de administración es un ser humano, el fármaco concomitante se puede usar en una cantidad de 0.01 a 100 partes en peso por 1 parte en peso de la preparación sólida de la presente invención.

El uso del fármaco concomitante de esta manera proporciona efectos superiores tales como 1) acción mejorada de la preparación sólida de la presente invención o el fármaco concomitante (efecto sinérgico de las acciones de los agentes farmacéuticos), 2) dosis reducida de la preparación sólida de la presente invención o el fármaco de combinación (efecto de reducción de dosis de agentes farmacéuticos en comparación con la administración del fármaco único), 3) acción secundaria reducida de la preparación sólida de la presente invención o el fármaco concomitante, y similares.

Ejemplos

La presente invención se explica en detalle a continuación con referencia a los Ejemplos de producción, Ejemplos de producción comparativos, y Ejemplos experimentales, que no se deben interpretar como una limitación y se pueden modificar sin apartarse sustancialmente del espíritu y alcance de la presente invención. Como aditivos de la preparación, se usaron (por ejemplo, manitol, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, crospovidona, estearato de

magnesio, celulosa cristalina, polivinilpirrolidona, talco, óxido de titanio, óxido férrico, polietilenglicol) en los siguientes Ejemplos de producción y Ejemplos de producción comparativos, compatibles con la Farmacopea Japonesa 15a. Edición o Excipientes farmacéuticos japoneses 2003.

5 **Ejemplo de producción 1**

Una mezcla de benzoato (177.08 g) del compuesto (I), manitol (262.5 g) y celulosa cristalina (31.25 g) se sometió a granulación en lecho fluido (POWREX CORPORATION, modelo: LAB-1) mientras se rocía una solución acuosa (292 g) de polivinilpirrolidona (29,18 g) para dar gránulos que contienen el compuesto (IA).

10 En forma separada, una mezcla de clorhidrato de metformina (463,0 g) y celulosa cristalina (11.11 g) se sometió a granulación en lecho fluido (POWREX CORPORATION, modelo: LAB-1) mientras se rocía una solución acuosa (259 g) de polivinilpirrolidona (25.93 g) para dar gránulos que contienen clorhidrato de metformina.

15 Los gránulos mencionados anteriormente (9.6 g) que contienen el compuesto (IA), los gránulos (432.2 g) que contienen clorhidrato de metformina y celulosa cristalina (CEOLUS KG-802, 25.1 g), crospovidona (Kollidon CL-F, 24.63 g) y estearato de magnesio (1.48 g) se mezclaron para dar una mezcla pulverizada. La mezcla pulverizada obtenida se comprimió mediante una máquina
20 de fabricación de comprimidos giratoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.) a una presión de compresión de 17.5 kN/punzón (18.5 mm × 10.0 mm de forma oval) para dar comprimidos de 1230 mg.

Se dispersaron óxido de titanio (3,76 g) y óxido férrico (0.043 g) en agua purificada (216 g) para dar un líquido de dispersión 1. Se disolvieron o
25 dispersaron hidroxipropilcelulosa (60.01 g), polietilenglicol (6 g) y talco (2.21 g) en agua purificada (432 g) para dar un líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 y el líquido de dispersión 2 obtenidos se mezclaron para dar un

líquido de recubrimiento. Mediante una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: Hicoater mini), el líquido de recubrimiento se roció sobre los comprimidos obtenidos anteriormente hasta que el peso de cada comprimido aumentó en 36 mg para dar comprimidos recubiertos. Cada comprimido
5 recubierto contiene un benzoato (8.5 mg) del compuesto (I) y clorhidrato de metformina (1000 mg).

Ejemplo de producción 2

Una mezcla de benzoato (347.01 g) del compuesto (I), manitol (1428.6 g) y celulosa cristalina (122,48 g) se sometió a granulación en lecho fluido (POWREX
10 CORPORATION, modelo: FD-3S) mientras se rocía una solución acuosa (1020 g) de polivinilpirrolidona (102,06 g) para dar gránulos que contienen el compuesto (IA).

En forma separada, una mezcla de clorhidrato de metformina (1851.9 g) y celulosa cristalina (44,44 g) se sometió a granulación en lecho fluido (POWREX
15 CORPORATION, modelo: FD-3S) mientras se rocía una solución acuosa (1037 g) de polivinilpirrolidona (103.7 g) para dar gránulos que contienen clorhidrato de metformina.

Los gránulos mencionados anteriormente (58.8 g) que contienen el compuesto (IA), los gránulos (648 g) que contienen clorhidrato de metformina y
20 celulosa cristalina (CEOLUS KG-802, 39.6 g), crospovidona (Kollidon CL-F, 39.6 g) y estearato de magnesio (2.4 g) se mezclaron para dar una mezcla pulverizada. La mezcla pulverizada obtenida se comprimió mediante una máquina de fabricación de comprimidos giratoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.) a una presión de compresión de 11.2 kN/punzón (16,3 mm × 8,1 mm forma oval) para dar
25 comprimidos de 660 mg.

Se dispersaron óxido de titanio (9.65 g) y óxido férrico (0.1 g) en agua purificada (210 g) para dar un líquido de dispersión 1. Se disolvieron o

dispersaron hidroxipropilcelulosa (70 g) y talco (10.25 g) en agua purificada (600 g) para dar líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 y el líquido de dispersión 2 obtenidos se mezclaron para dar un líquido de recubrimiento. Mediante una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: Hicoater mini), el líquido de recubrimiento se roció sobre los comprimidos obtenidos anteriormente hasta que el peso de cada comprimido aumentó en 18 mg para dar comprimidos recubiertos. Cada comprimido recubierto contiene un benzoato (8.5 mg) del compuesto (I) y clorhidrato de metformina (500 mg).

Ejemplo de producción 3

Los gránulos que contienen el compuesto (IA) (117.7 g) obtenidos en el Ejemplo de producción 2, los gránulos que contienen el clorhidrato de metformina (648 g) obtenido en el Ejemplo de producción 2 y celulosa cristalina (CEOLUS KG-802, 43.1 g), crospovidona (Kollidon CL-F, 43.1 g) y estearato de magnesio (2.65 g) se mezclaron para dar una mezcla pulverizada. La mezcla pulverizada obtenida se comprimió mediante una máquina de fabricación de comprimidos giratoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.) a una presión de compresión de 13.5 kN/punzón (16,3 mm × 8,1 mm forma oval) para dar comprimidos de 714 mg.

Se dispersaron óxido de titanio (9.65 g) y óxido férrico (0.1 g) en agua purificada (210 g) para dar líquido de dispersión 1. Se disolvieron o dispersaron hidroxipropilcelulosa (70 g) y talco (10.25 g) en agua purificada (600 g) para dar líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 y el líquido de dispersión 2 obtenidos se mezclaron para dar un líquido de recubrimiento. Mediante una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: Hicoater mini), el líquido de recubrimiento se roció sobre los comprimidos obtenidos anteriormente hasta que el peso de cada comprimido aumentó en 18 mg para dar comprimidos recubiertos. Cada comprimido recubierto contiene un benzoato (17 mg) del compuesto (I) y clorhidrato de metformina (500 mg).

Ejemplo de producción 4

Los gránulos que contienen el compuesto (IA) (49 g) obtenidos en el Ejemplo de producción 2, los gránulos que contienen el clorhidrato de metformina (1080 g) obtenidos en el Ejemplo de producción 2 y celulosa cristalina (CEOLUS KG-802, 63.1 g), crospovidona (Kollidon CL-F, 63.1 g) y estearato de magnesio (3,82 g) se mezclaron para dar una mezcla pulverizada. La mezcla pulverizada obtenida se comprimió mediante una máquina de fabricación de comprimidos giratoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.) a una presión de compresión de 16.3 kN/punzón (18.5 mm × 10.0 mm forma oval) para dar comprimidos de 1204 mg.

Se dispersaron óxido de titanio (9.65 g) y óxido férrico (0.1 g) en agua purificada (210 g) para dar líquido de dispersión 1. Se disolvieron o dispersaron hidroxipropilcelulosa (70 g) y talco (10.25 g) en agua purificada (600 g) para dar líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 y el líquido de dispersión 2 obtenidos se mezclaron para dar un líquido de recubrimiento. Mediante una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: Hicoater mini), el líquido de recubrimiento se roció sobre los comprimidos obtenidos anteriormente hasta que el peso de cada comprimido aumentó en 36 mg para dar comprimidos recubiertos. Cada comprimido recubierto contiene un benzoato (8.1 mg) del compuesto (I) y clorhidrato de metformina (950 mg).

Ejemplo de producción 5

Los gránulos que contienen el compuesto (IA) (98 g) obtenidos en el Ejemplo de producción 2, los gránulos que contienen el clorhidrato de metformina (1080.2 g) obtenidos en el Ejemplo de producción 2 y celulosa cristalina (CEOLUS KG-802, 66 g), crospovidona (Kollidon CL-F, 66 g) y estearato de magnesio (4.01 g) se mezclaron para dar una mezcla pulverizada. La mezcla pulverizada obtenida se comprimió mediante una máquina de fabricación de comprimidos giratoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.) a una presión de compresión de 16,6 kN/punzón

(18.5 mm × 10.0 mm forma oval) para dar comprimidos de 1220 mg.

Se dispersaron óxido de titanio (9.65 g) y óxido férrico (0.1 g) en agua purificada (210 g) para dar líquido de dispersión 1. Se disolvieron o dispersaron hidroxipropilcelulosa (70 g) y talco (10.25 g) en agua purificada (600 g) para dar el líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 y el líquido de dispersión 2 obtenidos se mezclaron para dar un líquido de recubrimiento. Mediante una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: Hicoater mini), el líquido de recubrimiento se roció sobre los comprimidos obtenidos anteriormente hasta que el peso de cada comprimido aumentó en 36 mg para dar comprimidos recubiertos. Cada comprimido recubierto contiene un benzoato (15.8 mg) del compuesto (I) y clorhidrato de metformina (930 mg).

Ejemplo de producción 6

Una mezcla de benzoato (364,29 g) del compuesto (I), manitol (1411.8 g) y celulosa cristalina (122.5 g) se sometió a granulación en lecho fluido (POWREX CORPORATION, modelo: FD-3S) mientras se rocía una solución acuosa (1020 g) de polivinilpirrolidona (102.1 g) para dar gránulos que contienen el compuesto (IA).

En forma separada, una mezcla de clorhidrato de metformina (1851.2 g) y celulosa cristalina (44.4 g) se sometió a granulación en lecho fluido (POWREX CORPORATION, modelo: FD-3S) mientras se rocía una solución acuosa (1037 g) de polivinilpirrolidona (103.8 g) para dar gránulos que contienen clorhidrato de metformina.

La relación de peso de cada tamaño de partícula se determinó por el tamizado de gránulos (aproximadamente 50 g) usando tamices de malla 30 (apertura 500 µm), malla 42 (apertura 355 µm), malla 60 (apertura 250 µm) y malla 100 (apertura 150 µm) y medición del peso de los gránulos restantes de cada tamiz y de los gránulos que pasaron a través de un tamiz de malla 100.

Los resultados de la medición mediante aproximadamente 50 g de gránulos

que contienen el compuesto (IA) fueron residuo de malla 30 (0.1%), residuo de malla 42 (0.1%), residuo de malla 60 (0.5%), residuo de malla 100 (30.1%) y pasaje por malla 100 (69.2%). Es decir, las partículas con no menos de 250 μm fue 0.7%, y partículas con menos de 150 μm fue 69.2%.

5 Los resultados de la medición mediante aproximadamente 50 g de gránulos que contiene clorhidrato de metformina fueron residuo de malla 30 (1.8%), residuo de malla 42 (0.8%), residuo de malla 60 (1.0%), residuo de malla 100 (32.2%) y pasaje por malla 100 (69.2%). Es decir, las partículas con no menos de 250 μm fue 3,6%, y partículas con menos de 150 μm fue 64.2%.

10 Los gránulos mencionados anteriormente (39,23 g) que contienen el compuesto (IA), los gránulos (431.9 g) que contienen clorhidrato de metformina y celulosa cristalina (CEOLUS KG-1000. 26,42 g), crospovidona (Kollidon CL-F, 26,41 g) y estearato de magnesio (1.59 g) se mezclaron para dar una mezcla pulverizada. La mezcla pulverizada obtenida se comprimió mediante una máquina
15 de fabricación de comprimidos giratoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.) a una presión de compresión de 15 kN/punzón (14 mm $\times$ 9 mm forma oval) para dar comprimidos de 657 mg.

Se dispersaron óxido de titanio (9.69 g) y óxido férrico (0.1 g) en agua purificada (209.8 g) para dar líquido de dispersión 1. Se dispersaron o disolvieron
20 hidroxipropilcelulosa (70.02 g) y talco (10.25 g) en agua purificada (600.2 g) para dar líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 y el líquido de dispersión 2 obtenidos se mezclaron para dar un líquido de recubrimiento. Mediante una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: Hicoater mini), el líquido de recubrimiento se roció sobre los comprimidos obtenidos anteriormente hasta
25 que el peso de cada comprimido aumentó en 18 mg para dar comprimidos recubiertos. Cada comprimido recubierto contiene un benzoato (8.5 mg) del compuesto (I) y clorhidrato de metformina (500 mg).

Ejemplo de producción 7

Los gránulos que contienen el compuesto (IA) (78.39 g) obtenidos en el Ejemplo de producción 6, los gránulos que contienen el clorhidrato de metformina (432 g) obtenidos en el Ejemplo de producción 6 y celulosa cristalina (CEOLUS KG-1000. 28,76 g), crospovidona (Kollidon CL-F, 28,73 g) y estearato de magnesio (1.76 g) se mezclaron para dar una mezcla pulverizada. La mezcla pulverizada obtenida se comprimió mediante una máquina de fabricación de comprimidos giratoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.) a una presión de compresión de 15 kN/punzón (14 mm × 9 mm forma oval) para dar comprimidos de 712 mg.

Se dispersaron óxido de titanio (9,64 g) y óxido férrico (0.099 g) en agua purificada (210.1 g) para dar el líquido de dispersión 1. Se dispersaron o disolvieron hidroxipropilcelulosa (70.45 g) y talco (10.25 g) en agua purificada (600.2 g) para dar el líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 y el líquido de dispersión 2 obtenidos se mezclaron para dar un líquido de recubrimiento. Mediante una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: Hicoater mini), el líquido de recubrimiento se roció sobre los comprimidos obtenidos anteriormente hasta que el peso de cada comprimido aumentó en 18 mg para dar comprimidos recubiertos. Cada comprimido recubierto contiene un benzoato (17 mg) del compuesto (I) y clorhidrato de metformina (500 mg).

Ejemplo de producción 8

Los gránulos que contienen el compuesto (IA) (22.13 g) obtenidos en el Ejemplo de producción 6, los gránulos que contienen el clorhidrato de metformina (485,9 g) obtenidos en el Ejemplo de producción 6 y celulosa cristalina (CEOLUS KG-1000. 28.39 g), crospovidona (Kollidon CL-F, 28.37 g) y estearato de magnesio (1.71 g) se mezclaron para dar una mezcla pulverizada. La mezcla

pulverizada obtenida se comprimió mediante una máquina de fabricación de comprimidos giratoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.) a una presión de compresión de 20 kN/punzón (18.5 mm × 11.5 mm forma oval) para dar 1259 mg comprimidos.

- 5 Se dispersaron óxido de titanio (9.69 g) y óxido férrico (0.1 g) en agua purificada (209.8 g) para dar líquido de dispersión 1. Se dispersaron o disolvieron hidroxipropilcelulosa (70.02 g) y talco (10.25 g) en agua purificada (600.2 g) para dar líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 y el líquido de dispersión 2 obtenidos se mezclaron para dar un líquido de recubrimiento. Mediante una
- 10 máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: Hicoater mini), el líquido de recubrimiento se roció sobre los comprimidos obtenidos anteriormente hasta que el peso de cada comprimido aumentó en 36 mg para dar comprimidos recubiertos. Cada comprimido recubierto contiene un benzoato (8.5 mg) del compuesto (I) y clorhidrato de metformina (1000 mg).

15 **Ejemplo de producción 9**

- Los gránulos que contienen el compuesto (IA) (44.12 g) obtenidos en el Ejemplo de producción 6, los gránulos que contienen el clorhidrato de metformina (486 g) obtenidos en el Ejemplo de producción 6 y celulosa cristalina (CEOLUS KG-1000. 29.7 g), crospovidona (Kollidon CL-F, 29.71 g) y estearato de magnesio
- 20 (1.8 g) se mezclaron para dar una mezcla pulverizada. La mezcla pulverizada obtenida se comprimió mediante una máquina de fabricación de comprimidos giratoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.) a una presión de compresión de 20 kN/punzón (18.5 mm × 11.5 mm forma oval) para dar comprimidos de 1314 mg.

- Se dispersaron óxido de titanio (9,64 g) y óxido férrico (0.099 g) en agua
- 25 purificada (210.1 g) para dar líquido de dispersión 1. Se dispersaron o disolvieron hidroxipropilmetilcelulosa (70.45 g) y talco (10.25 g) en agua purificada (600.2 g) para dar el líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 y el líquido de

dispersión 2 obtenidos se mezclaron para dar un líquido de recubrimiento. Mediante una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: Hicoater mini), el líquido de recubrimiento se roció sobre los comprimidos obtenidos anteriormente hasta que el peso de cada comprimido aumentó en 36 mg para dar comprimidos recubiertos. Cada comprimido recubierto contiene un benzoato (17 mg) del compuesto (I) y clorhidrato de metformina (1000 mg).

Ejemplo de producción 10

Una mezcla de clorhidrato de metformina (1666 g) y celulosa cristalina (27.37 g) se sometió a granulación en lecho fluido (POWREX CORPORATION, modelo: FD-3S) mientras se rocía una solución acuosa (1000 g) de polivinilpirrolidona (100 g) para dar gránulos que contienen clorhidrato de metformina. Los gránulos que contienen el clorhidrato de metformina (1435.2 g), celulosa cristalina (80 g), crospovidona (80 g) y estearato de magnesio (4.8 g) se mezclaron para dar una mezcla pulverizada que contiene clorhidrato de metformina. La mezcla pulverizada obtenida se comprimió mediante una máquina de fabricación de comprimidos giratoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.) a una presión de compresión de 16.5 kN/punzón (18.5 mm × 10 mm forma oval) para dar comprimidos de 1200 mg que contienen clorhidrato de metformina.

Se dispersaron o disolvieron hidroxipropilcelulosa (21.61 g) y talco (2.4 g) agua purificada (275,9 g) para dar una capa intermedia de líquido de recubrimiento. Asimismo, se disolvieron hidroxipropilcelulosa (3.21 g), manitol (68.3 g) y un benzoato (8.52 g) del compuesto (I) en agua purificada (720 g) para dar el líquido de recubrimiento que contiene el compuesto (IA). Se dispersaron óxido de titanio (9,64 g) y óxido férrico (0.099 g) en agua purificada (210 g) para dar el líquido de dispersión 1. Se disolvieron o dispersaron hidroxipropilcelulosa (70 g) y talco (10.25 g) en agua purificada (600 g) para dar el líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 y el líquido de dispersión 2 obtenidos se mezclaron

para dar una capa superior de líquido de recubrimiento.

Mediante una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: Hicoater mini), el líquido de recubrimiento de la capa intermedia se secó por aspersión sobre los comprimidos que contienen clorhidrato de metformina hasta que el peso de cada comprimido aumentó en 24 mg, luego el líquido de recubrimiento que contiene el compuesto (IA) se secó por aspersión hasta que el peso de cada comprimido aumentó en 80 mg, y luego el líquido de recubrimiento de la capa superior se secó por aspersión hasta que el peso de cada comprimido aumentó en 36 mg para dar comprimidos recubiertos. Cada comprimido recubierto contenía un benzoato (8.5 mg) del compuesto (I) y clorhidrato de metformina (1000 mg).

Ejemplo de producción 11

Una mezcla de benzoato (21.216 kg) del compuesto (I), manitol (84 kg) y celulosa cristalina (7.2 kg) se sometió a granulación en lecho fluido (Glatt, modelo: WSG120) mientras se rociaba una solución acuosa (60 kg) de polivinilpirrolidona (6 kg) y se tamizó en un dispositivo de granulación (Quadro Engineering, modelo: Comil 194S) para dar gránulos que contienen el compuesto (IA).

En forma separada, una mezcla de clorhidrato de metformina (100 kg) y celulosa cristalina (2,4 kg) se sometió a granulación en lecho fluido (Glatt, modelo: WSG120) mientras se rocía una solución acuosa (28 kg) de polivinilpirrolidona (5,6 kg) y se tamizó con un dispositivo de granulación (Quadro Engineering, modelo: Comil 194S). Se produjeron dos lotes en la escala de producción mencionada anteriormente y se mezcló para dar gránulos que contienen clorhidrato de metformina.

Los gránulos mencionados anteriormente (19,345 kg) que contienen el compuesto (IA), los gránulos (213,186 kg) que contienen clorhidrato de metformina y celulosa cristalina (CEOLUS KG-1000. 13.028 kg), crospovidona (Kollidon CL-F,

13.028 kg) y estearato de magnesio (0.79 kg) se mezclaron para dar una mezcla pulverizada. La mezcla pulverizada obtenida se comprimió mediante una máquina de fabricación de comprimidos giratoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD. modelo: PEGA1024) a una presión de compresión de 15 kN/punzón (17.6 mm×8.4 mm de forma oblonga) para dar comprimidos de 657 mg.

Se dispersaron óxido de titanio (1.235 kg) y óxido férrico rojo (12.8 g) en agua purificada (26,88 kg) para dar líquido de dispersión 1. Se dispersaron o disolvieron hidroxipropilcelulosa (8,96) y talco (1.312 g) en agua purificada (76.8 kg) para dar líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 y el líquido de dispersión 2 obtenidos se mezclaron para dar un líquido de recubrimiento. Mediante una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: AQC-170FS), el líquido de recubrimiento se roció sobre los comprimidos obtenidos anteriormente hasta que el peso de cada comprimido aumentó en 18 mg para dar comprimidos recubiertos que contienen el compuesto (I) (6.25 mg, forma libre) y clorhidrato de metformina (500 mg) por comprimido.

Ejemplo de producción 12

Los gránulos que contienen el compuesto (IA) (38,727 kg) obtenidos por la producción de la misma manera que en el Ejemplo de producción 11. los gránulos que contienen el clorhidrato de metformina (213,396 kg) obtenidos por la producción de la misma manera que en el Ejemplo de producción 11. celulosa cristalina (CEOLUS KG-1000. 14.187 kg), crospovidona (Kollidon CL-F, 14.187 kg) y estearato de magnesio (0.869 kg) se mezclaron para dar una mezcla pulverizada. La mezcla pulverizada obtenida se comprimió mediante una máquina de fabricación de comprimidos giratoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD. modelo: PEGA1024) a una presión de compresión de 14,8 kN/punzón (17.6 mm × 8.4 mm forma oblonga) para dar comprimidos de 712 mg.

Se dispersaron óxido de titanio (1.235 kg) y óxido férrico amarillo (12.8 g)

en agua purificada (26,88 kg) para dar líquido de dispersión 1. Se dispersaron o disolvieron hidroxipropilcelulosa (8,96) y talco (1.312 g) en agua purificada (76.8 kg) para dar líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 y el líquido de dispersión 2 obtenidos se mezclaron para dar un líquido de recubrimiento.

- 5 Mediante una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: AQC-170FS), el líquido de recubrimiento se roció sobre los comprimidos obtenidos anteriormente hasta que el peso de cada comprimido aumentó en 18 mg para dar comprimidos recubiertos que contiene el compuesto (I) (12.5 mg, forma libre) y clorhidrato de metformina (500 mg) por comprimido.

10 **Ejemplo de producción 13**

Los gránulos que contienen el compuesto (IA) (9.618 kg) obtenidos por la producción de la misma manera que en el Ejemplo de producción 11. los gránulos que contienen el clorhidrato de metformina (211.98 kg) obtenidos por la producción de la misma manera que en el Ejemplo de producción 11. celulosa cristalina (CEOLUS KG-1000. 12.385 kg), crospovidona (Kollidon CL-F, 12.385 kg) y estearato de magnesio (0.746 kg) se mezclaron para dar una mezcla pulverizada. La mezcla pulverizada obtenida se comprimió mediante una máquina de fabricación de comprimidos giratoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD. modelo: PEGA1024) a una presión de compresión de 19.2 kN/punzón (22 mm × 10.5 mm de forma oblonga) para dar comprimidos de 1259 mg.

Se dispersaron óxido de titanio (1.235 kg) y óxido férrico rojo (12.8 g) en agua purificada (26,88 kg) para dar el líquido de dispersión 1. Se dispersaron o disolvieron hidroxipropilcelulosa (8,96) y talco (1.312 g) en agua purificada (76.8 kg) para dar el líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 y el líquido de dispersión 2 obtenidos se mezclaron para dar un líquido de recubrimiento. Mediante una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: AQC-170FS), el líquido de recubrimiento se roció sobre los comprimidos obtenidos

anteriormente hasta que el peso de cada comprimido aumentó en 36 mg para dar los comprimidos recubiertos que contiene el compuesto (I) (6.25 mg, forma libre) y clorhidrato de metformina (1000 mg) por comprimido.

Ejemplo de producción 14

Los gránulos que contienen el compuesto (IA) (19,311 kg) obtenidos por la producción de la misma manera que en el Ejemplo de producción 11. los gránulos que contienen el clorhidrato de metformina (212,814 kg) obtenidos por la producción de la misma manera que en el Ejemplo de producción 11. celulosa cristalina (CEOLUS KG-1000. 13,005 kg), crospovidona (Kollidon CL-F, 13,006 kg) y estearato de magnesio (0.788 kg) se mezclaron para dar una mezcla pulverizada. La mezcla pulverizada obtenida se comprimió mediante una máquina de fabricación de comprimidos giratoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD. modelo: PEGA1024) a una presión de compresión de 24,4 kN/punzón (22 mm × 10.5 mm de forma oblonga) para dar 1314 mg comprimidos.

Se dispersaron óxido de titanio (1.235 kg) y óxido férrico amarillo (12.8 g) en agua purificada (26,88 kg) para dar líquido de dispersión 1. Se dispersaron o disolvieron hidroxipropilcelulosa (8.96) y talco (1.312 g) en agua purificada (76.8 kg) para dar líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 y el líquido de dispersión 2 obtenidos se mezclaron para dar un líquido de recubrimiento.

Mediante una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: AQC-170FS), el líquido de recubrimiento se roció sobre los comprimidos obtenidos anteriormente hasta que el peso de cada comprimido aumentó en 36 mg para dar comprimidos recubiertos que contiene el compuesto (I) (12.5 mg, forma libre) y clorhidrato de metformina (1000 mg) por comprimido.

Ejemplo de producción 15

Los gránulos que contienen el compuesto (IA) (980.04 mg) obtenidos por la producción de la misma manera que en el Ejemplo de producción 11. celulosa

cristalina (60.16 mg) (CEOLUS KG-1000), crospovidona (59.95 mg) (Kollidon CL-F) y estearato de magnesio (5,06 mg) se mezclaron para dar una mezcla pulverizada que contienen el compuesto (IA). Los gránulos que contienen el clorhidrato de metformina (5,40162 g) obtenidos por la producción de la misma manera que en el Ejemplo de producción 11. celulosa cristalina (CEOLUS KG-1000. 299,01 mg), crospovidona (Kollidon CL-F, 300.1 mg) y estearato de magnesio (16.07 mg) se mezclaron para dar una mezcla pulverizada que contiene clorhidrato de metformina. Mediante una máquina de fabricación de comprimidos de mesa portátil (ICHIHASHI SEIKI CO., LTD., HANDTAB200), la mezcla pulverizada que contiene clorhidrato de metformina (601.38 mg) se comprimió en primer lugar a una presión de compresión de 3 kN/punzón (17.6 mm×8.4 mm de forma oblonga) para formar la primera capa, y luego se agregó el la mezcla pulverizada que contiene clorhidrato de metformina (109.72 mg) y la mezcla se comprimió a una presión de compresión de 14 kN/punzón para dar un comprimido bicapa. El comprimido bicapa contenía un benzoato (17 mg) del compuesto (I) y clorhidrato de metformina (500 mg) por comprimido.

Ejemplo de producción 16

Mediante una máquina de fabricación de comprimidos de mesa portátil (ICHIHASHI SEIKI CO., LTD., HANDTAB200), la mezcla pulverizada que contiene clorhidrato de metformina (301.19 mg) obtenida en el Ejemplo de producción 15 se comprimió a una presión de compresión de 3 kN/punzón (17.6 mm × 8.4 mm forma oblonga) para formar la primera capa, luego se agregó la mezcla pulverizada que contiene el compuesto (IA) (109,34 mg) obtenidos en el Ejemplo de producción 15 y la mezcla se comprimió a una presión de compresión de 4 kN/punzón para formar la segunda capa, y se agregó adicionalmente la mezcla pulverizada que contiene clorhidrato de metformina (301.73 mg) obtenida en el Ejemplo de producción 15 y la mezcla se comprimió a una presión de compresión

de 14 kN/punzón para dar un comprimido de tres capas. El comprimido de tres capas contenía un benzoato (17 mg) del compuesto (I) y clorhidrato de metformina (500 mg) por comprimido.

Ejemplo de producción 17

5 Mediante una máquina de fabricación de comprimidos de mesa portátil (ICHIHASHI SEIKI CO., LTD., HANDTAB200), la mezcla pulverizada que contiene el compuesto (IA) (109.2 mg) obtenido en el Ejemplo de producción 15 se comprimó a una presión de compresión de 5 kN/punzón (7 mm de diámetro de forma redonda) para dar un núcleo interior del comprimido que contiene el

10 compuesto (IA). Luego el núcleo interior del comprimido que contiene el compuesto (IA) se colocó en el centro de la mezcla pulverizada que contiene clorhidrato de metformina (602,83 mg) obtenida en el Ejemplo de producción 15 y se comprimó a una presión de compresión de 14 kN/punzón (17.6 mm × 8.4 mm forma oblonga) para dar un comprimido recubierto a presión. El comprimido

15 recubierto a presión contenía un benzoato (17 mg) del compuesto (I) y clorhidrato de metformina (500 mg) por comprimido.

Ejemplo de producción 18

 En primer lugar, celulosa cristalina (CEOLUS KG-1000. 329,79 mg) y

20 crospovidona (Kollidon CL-F, 331 mg) se mezclaron para dar una mezcla pulverizada una capa intermedia. Mediante una máquina de fabricación de comprimidos de mesa portátil (ICHIHASHI SEIKI CO., LTD., HANDTAB200), la mezcla pulverizada que contiene clorhidrato de metformina (601.07 mg) obtenida en el Ejemplo de producción 15 se comprimó a una presión de compresión de 3

25 kN/punzón (17.6 mm × 8.4 mm de forma oblonga) para formar la primera capa, luego se agregó la mezcla pulverizada (65,84 mg) para una capa intermedia y la mezcla se comprimó a una presión de compresión de 3 kN/punzón para formar la

segunda capa, y se agregó adicionalmente la mezcla pulverizada que contiene el compuesto (IA) (110.47 mg) obtenida en el Ejemplo de producción 15 y la mezcla se comprimió a una presión de compresión de 14 kN/punzón para dar un comprimido de tres capas. El comprimido de tres capas contenía un benzoato (17 mg) del compuesto (I) y clorhidrato de metformina (500 mg) por comprimido.

Ejemplo de producción 19

Mediante una máquina de fabricación de comprimidos de mesa portátil (ICHIHASHI SEIKI CO., LTD., HANDTAB200), la mezcla pulverizada que contiene clorhidrato de metformina (301.13 mg) obtenidos en el Ejemplo de producción 15 se comprimió a una presión de compresión de 3 kN/punzón (17.6 mm × 8.4 mm forma oblonga) para formar la primera capa, luego se agregó la mezcla pulverizada (33,35 mg) para una capa intermedia obtenida en el Ejemplo de producción 18 y la mezcla se comprimió a una presión de compresión de 3 kN/punzón para formar la segunda capa, se agregó adicionalmente la mezcla pulverizada que contiene el compuesto (IA) (109,98 mg) obtenida en el Ejemplo de producción 15 y la mezcla se comprimió a una presión de compresión de 3 kN/punzón para formar la tercera capa, se agregó la mezcla pulverizada (32.62 mg) para una capa intermedia obtenida en el Ejemplo de producción 18 y la mezcla se comprimió a una presión de compresión de 3 kN/punzón para formar una cuarta capa, y luego se agregó la mezcla pulverizada que contiene clorhidrato de metformina (300.62 mg) obtenida en el Ejemplo de producción 15 y la mezcla se comprimió a una presión de compresión de 14 kN/punzón para dar un comprimido de cinco capas. El comprimido de cinco capas contenía un benzoato (17 mg) del compuesto (I) y clorhidrato de metformina (500 mg) por comprimido.

Ejemplo de producción comparativo 1

Una mezcla de un benzoato (8,94 g) del compuesto (I), clorhidrato de metformina (999.7 g) y celulosa cristalina (43.17 g) se sometió a granulación en.

lecho fluido (POWREX CORPORATION, modelo: FD-3S) mientras se rocía una solución acuosa (610 g) of polivinilpirrolidona (61 g) para dar gránulos que contienen el compuesto (IA)/clorhidrato de metformina. Los gránulos (1020.5 g), celulosa cristalina (55,95 g), Ac-Di-Sol (39,19 g) y estearato de magnesio (3,36 g) se mezclaron para dar una mezcla pulverizada. La mezcla pulverizada obtenida se comprimió mediante una máquina de fabricación de comprimidos giratoria (KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.) a una presión de compresión de 26 kN/punzón (18.5 mm × 10 mm forma oval) para dar comprimidos de 1220 mg.

Se dispersaron óxido de titanio (4 g) y óxido férrico (0.4 g) en agua purificada (240.7 g) para dar el líquido de dispersión 1. Se disolvieron o dispersaron hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (59.7 g), polietilenglicol (12.1 g) y talco (4 g) en agua purificada (480.3 g) para dar el líquido de dispersión 2. El líquido de dispersión 1 y el líquido de dispersión 2 obtenidos se mezclaron para dar un líquido de recubrimiento. Mediante una máquina de recubrimiento (Freund Corporation, modelo: Hicoater mini), el líquido de recubrimiento se roció sobre los comprimidos obtenidos anteriormente hasta que el peso de cada comprimido aumentó en 40 mg para dar comprimidos recubiertos. Cada comprimido recubierto contiene un benzoato (8.5 mg) del compuesto (I) y clorhidrato de metformina (1000 mg).

Ejemplo experimental 1

Los comprimidos de los Ejemplos de producción 1–5 y Ejemplo de producción 10. y el comprimido del Ejemplo de producción comparativo 1 se colocaron en recipientes de vidrio y se sometieron a una prueba de estabilidad de preservación descrita en las Tablas 1 - 7. Las cantidades de sustancias relacionadas RS1 – 6 después de un período de conservación dado se muestran en las Tablas 1 - 7. En las Tablas, W significa semana, M significa mes y RT significa tiempo de elución relativo. Las cantidades de sustancias relacionadas se

midieron por análisis de cromatografía líquida de alta resolución en las siguientes condiciones. En las Tablas, las cantidades de sustancias relacionadas se muestran por la relación del área del pico definida anteriormente cuando el área del pico correspondiente al contenido asumido del compuesto (I) definido anteriormente es 100. En los Ejemplos experimentales, el contenido asumido del compuesto (I) en las preparaciones de los Ejemplos de producción 1, 2, 4, y 10 además del Ejemplo de producción comparativo 1 es 6.25 mg y que en las preparaciones de los Ejemplos de producción 3 y 5 es 12.5 mg. A partir de estos resultados, es evidente que la preparación sólida de la presente invención es superior en cuanto a la estabilidad.

Preparación de la muestra para cromatografía líquida de alta resolución

Se pesaron con precisión cinco comprimidos y se colocaron en un matraz de medición de 500 ml. Se agregaron aproximadamente 400 ml de HCl 0.1N y, después de agitar durante 30 min, la mezcla se midió con HCl 1N. Después del mezclado completo, se colocó una parte de la solución (aproximadamente 10 ml) en un tubo de vidrio y se centrifugó (3000 rpm, 5 min). El sobrenadante se filtró a través de un filtro 0.45 μ m (GHP Acrodisc 25 mm 0.45 μ m, Japan Pall Corporation) para dar una muestra para HPLC.

Condiciones de análisis de cromatografía líquida de alta resolución

(1) columna: Zorbax SB-CN, 5 μ m, diámetro interno 4.6 mm×25 cm (fabricada por Agilent)

(2) fase móvil:

fase móvil A: agua purificada/acetonitrilo/ácido trifluoroacético = 1900/100/1

(relación de volumen)

fase móvil B: agua purificada/acetonitrilo/ácido trifluoroacético = 100/1900/1

(relación de volumen)

60
27
20

(3) programa de gradiente de elución:

de 0 min a 30 min: 99/1 (fase móvil A/fase móvil B) a 75/25 (fase móvil A/fase móvil B)

de 30 min a 50 min: 75/25 (fase móvil A/fase móvil B) a 10/90 (fase móvil

5 A/fase móvil B)

de 50 min a 51 min: 10/90 (fase móvil A/fase móvil B) a 99/1 (fase móvil A/fase móvil B)

de 51 min a 60 min: 99/1 (fase móvil A/fase móvil B) (constante)

(4) velocidad de flujo: 1 ml/min

10 (5) detector: UV 278 nm

(6) temperatura de la muestra: aproximadamente 3°C - aproximadamente 10°C

(7) temperatura de la columna: aproximadamente 20°C - aproximadamente 30°C

15 **Tabla 1**

Ejemplo de producción 1		RS-1	RS-2	RS-3	RS-4	RS-5	RS-6	total
		RT0.60	RT1.08	RT1.3	RT1.49	RT1.52	RT1.62	
Inicial		<0.05	<0.05	0.060	<0.05	0.068	<0.05	0.128
40°C, 22% de HR	1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.072	0.072
abierto								
40°C, 33% de HR	1M	<0.05	<0.05	0.063	<0.05	<0.05	0.095	0.158
abierto								
40°C, 44% de HR	1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.051	0.051
abierto								
40°C, 57% de HR	1M	.050	<0.05	<0.05	0.051	<0.05	0.076	0.177
abierto								

Tabla 2

Ejemplo de producción	RS-1	RS-2	RS-3	RS-4	RS-5	RS-6	total
2	RT0.60	RT1.08	RT1.3	RT1.49	RT1.52	RT1.62	
Inicial	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40°C, 33% de HR abierto 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40°C, 44% de HR abierto 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40°C, 57% de HR abierto 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.059	0.062	0.121

Tabla 3[illegible]

70
62
29

Tabla 4

Ejemplo de producción 4		RS-1 RT0.60	RS-2 RT1.08	RS-3 RT1.3	RS-4 RT1.49	RS-5 RT1.52	RS-6 RT1.62	total
Inicial		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40°C 33% de HR abierto	1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.054	0.054
40°C 44% de HR abierto	1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.059	0.059
40°C 57% de HR abierto	1M	0.053	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.079	0.132

Tabla 5

Ejemplo de producción 5		RS-1 RT0.60	RS-2 RT1.08	RS-3 RT1.3	RS-4 RT1.49	RS-5 RT1.52	RS-6 RT1.62	total
Inicial		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40°C 33% de HR abierto	1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40°C 44% de HR abierto	1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40°C 57% de HR abierto	1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.057	0.057

Tabla 6

Ejemplo de producción 10		RS-1 RT0.60	RS-2 RT1.08	RS-3 RT1.3	RS-4 RT1.49	RS-5 RT1.52	RS-6 RT1.62	total
Inicial		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.061	0.061
40°C 33% de HR abierto	1M	0.066	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.135	0.201
40°C 44% de HR abierto	1M	0.069	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.132	0.201
40°C 57% de HR abierto	1M	0.060	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.142	0.202

63
88

Tabla 7

Ejemplo de producción	RS-1	RS-2	RS-3	RS-4	RS-5	RS-6	total
comparativo 1	RT0.60	RT1.08	RT1.3	RT1.49	RT1.52	RT1.62	
Inicial	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	0.000
40°C, 33% de HR 1M	< 0.05	0.295	0.686	< 0.05	< 0.05	0.145	1.126
40°C, 44% de HR abierto 1M	< 0.05	0.136	0.350	< 0.05	< 0.05	0.142	0.627
40°C, 57% de HR abierto 1M	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	0.149	0.149

Ejemplo experimental 2

Los comprimidos de los Ejemplos de producción 11 - 14 y un desecante se colocaron en recipientes de polipropileno y se sometieron una prueba de estabilidad de preservación en las condiciones de preservación descritas en las Tablas 8-11. Las cantidades de las sustancias relacionadas RS1 – 6 después de un período de conservación dado se muestran en las Tablas 8 - 11. En las Tablas, M significa mes. Las cantidades de sustancias relacionadas se midieron por análisis de cromatografía líquida de alta resolución en las condiciones anteriores. En las Tablas, las cantidades de sustancias relacionadas se muestran por la relación del área del pico definido anteriormente cuando el área del pico correspondiente al contenido asumido del compuesto (I) definido anteriormente es 100. En todos los comprimidos, la cantidad de cada sustancia relacionada producida en condiciones severas en el recipiente de polipropileno durante 2 meses fue no más de 0.5%. A partir de los resultados, es evidente que la preparación sólida de la presente invención es superior en cuanto a la estabilidad.

65
81
82

Tabla 10

Ejemplo de producción 13		RS-1	RS-2	RS-3	RS-4	RS-5	RS-6	total
		RT0.60	RT1.08	RT1.3	RT1.49	RT1.52	RT1.62	
5	inicial	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
	40°C 75% de HR sellado ajustado 2M							
	14 comprimidos	<0.05	0.061	0.059	<0.05	<0.05	0.110	0.230
	60 comprimidos	<0.05	0.056	0.053	<0.05	<0.05	0.109	0.218
	180 comprimidos	<0.05	0.056	0.056	<0.05	<0.05	0.116	0.228
10	500 comprimidos	<0.05	0.053	0.053	<0.05	0.050	0.114	0.270

Tabla 11

Ejemplo de producción 14		RS-1	RS-2	RS-3	RS-4	RS-5	RS-6	total
		RT0.60	RT1.08	RT1.3	RT1.49	RT1.52	RT1.62	
15	inicial	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
	40°C 75% de HR sellado ajustado 2M							
	14 comprimidos	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
	60 comprimidos	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.090	0.090
	180 comprimidos	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.092	0.092
20	500 comprimidos	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.094	0.094
25								

Ejemplo experimental 3

La propiedad de disolución del compuesto (I) y clorhidrato de metformina de las preparaciones producidas en los Ejemplos de producción 11 – 14 se confirmó

por la evaluación con el siguiente método de prueba. Se usó el aparato del método de paletas (velocidad de paletas: 50 rpm) entre los métodos de pruebas de disolución descrito en la Farmacopea japonesa decimoquinta edición y se usó una solución de ácido clorhídrico 0.01 N (900 ml) calentada a 37°C como eluyente. Las muestras se tomaron a 5 min, 15 min, 30 min y 45 min del comienzo de la disolución y se analizaron las cantidades de disolución del compuesto (I) y clorhidrato de metformina por cromatografía líquida de alta resolución. Los resultados en porcentaje se muestran en la Fig 2. Todos los comprimidos mostraron una disolución rápida.

10 **Ejemplo experimental 4**

Los comprimidos del Ejemplo de producción 8 y Ejemplo de producción comparativo 1 se colocaron en recipientes de vidrio y se sometieron a una prueba de estabilidad en las condiciones de conservación descritas en la Tabla 12 y Tabla 13. El contenido del compuesto (I) y las cantidades de sustancias relacionadas RS1 – 6 después de un período de conservación dado se muestran en la Tabla 12 y Tabla 13. En las Tablas, M significa mes. El contenido del compuesto (I) se midió por cromatografía líquida de alta resolución en las siguientes condiciones de análisis, y se calculó con el contenido antes de la conservación como 100. La cantidad de sustancias relacionadas se midió y calculó en las mismas condiciones que en el Ejemplo experimental 1 mencionado anteriormente. A partir de estos resultados, es evidente que la preparación sólida de la presente invención es superior en cuanto a estabilidad en comparación con los Ejemplos de producción comparativos.

Preparación de muestra para cromatografía líquida de alta

25 **resolución**

Se pesaron con precisión cinco comprimidos y se colocaron en un matraz de 500 ml. Aproximadamente se agregaron 400 ml de HCl 0.1N y, después de

agitar durante 30 min, la mezcla se midió con HCl 0.1 N. Después de la mezcla completa, se colocó una parte de la solución (aproximadamente 10 ml) en un tubo de vidrio y se centrifugó (3000 rpm, 5 min). El sobrenadante se pasó a través de un filtro de 0.45 µm (GHP Acrodisc 25 mm 0.45 µm, Japan Pall Corporation). El filtrado se diluyó 10 veces con HCl 0.1N para dar una muestra para la medición del contenido.

Condiciones de análisis de cromatografía líquida de alta resolución

- (1) columna: YMC Pack Pro C8 AS-212, 5 µm, diámetro interno 6,0 mm×15 cm
- (2) fase móvil: 0.025 mol/L SDS en 0.05 mol/L de fosfato de amonio dihidrógeno/acetoneitrilo=1/1 (relación de volumen)
- (3) velocidad de flujo: 1 ml/min
- (5) detector: UV 255 nm
- (6) temperatura de la muestra: aproximadamente 3°C - aproximadamente 10°C
- (7) temperatura de la columna: aproximadamente 20°C - aproximadamente 30°C

Tabla 12

Ejemplo de producción 8	% de contenido	Sustancias relacionadas del compuesto I						
	inicial	RS-1 RT0.60	RS-2 RT1.08	RS-3 RT1.3	RS-4 RT1.49	RS-5 RT1.52	RS-6 RT1.62	total
Inicial	100.0	0.065	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.065
40°C 33% de HR abierto	1M	98,1	0.053	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.053
	4M	100.0	0.057	0.092	0.052	0.077	<0.05	<0.05
40°C 44% de HR abierto	1M	98,0	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
	4M	97,8	0.061	<0.05	<0.05	0.100	<0.05	0.094

68
84
85

Tabla 13

Ejemplo de producción comparativo 1	% de contenido inicial	Sustancias relacionadas del compuesto I							
		RS-1 RT0.60	RS-2 RT1.08	RS-3 RT1.3	RS-4 RT1.49	RS-5 RT1.52	RS-6 RT1.62	total	
Inicial	100.0	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	0.000	
40°C 33% de HR 1M abierto	98.0	< 0.05	0.295	0.686	< 0.05	< 0.05	0.145	1.126	
2M	95.4	0.060	0.598	1.072	< 0.05	< 0.05	0.219	1.949	
40°C 44% de HR 1M abierto	95.7	< 0.05	0.136	0.350	< 0.05	< 0.05	0.142	0.627	
2M	96.7	0.061	0.276	0.455	< 0.05	< 0.05	0.210	1.002	

Aplicabilidad industrial

La preparación sólida de la presente invención es útil como fármaco terapéutico para diabetes y similares, y es superior en cuanto a la estabilidad de preservación y la propiedad de disolución del compuesto (I), una de sus sales y clorhidrato de metformina.

Esta solicitud se basa en una solicitud de patente No. 2007-188574 presentada en Japón (fecha de presentación: 19 de julio de 2007), cuyos contenidos están incorporados por completo en la presente memoria por esta referencia.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación sólida caracterizada porque comprende la primera y la segunda parte siguientes;

5 primera parte: una parte que comprende 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo o una de sus sales y está sustancialmente libre de clorhidrato de metformina

segunda parte: una parte que comprende clorhidrato de metformina y está sustancialmente libre de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo y una de sus sales.

10

2. La preparación sólida tal y como se describe en la reivindicación 1, caracterizada porque además comprende un aditivo.

15 3. La preparación sólida tal y como se describe en la reivindicación 2, caracterizada porque comprende aproximadamente 0.5 - 200 mg de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo o una de sus sales, y aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 2 g de clorhidrato de metformina.

20

4. La preparación sólida tal y como se describe en la reivindicación 2, caracterizada porque comprende la primera parte con un diámetro más corto de no menos de aproximadamente 100 μm en al menos una parte, o la segunda parte con un diámetro más corto de no menos de aproximadamente 100 μm en al menos una parte; o la primera parte con un tamaño de partícula promedio de no menos de aproximadamente 75 μm , y la segunda parte con un tamaño de partícula promedio de no menos de aproximadamente 75 μm .

25

5. La preparación sólida tal y como se describe en la reivindicación 2, caracterizada porque el 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo o una de sus sales es un beonzoato de 2-
5 [[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo.

6. La preparación sólida tal y como se describe en la reivindicación 2, caracterizada porque es un comprimido, en donde la primera parte y la segunda
10 parte son gránulos o comprimidos, preferiblemente una cápsula que comprende dicho gránulo o dicho comprimido.

7. La preparación sólida tal y como se describe en la reivindicación 2, caracterizada porque la relación de peso de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-
15 dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo o una de sus sales contenida en la primera parte y clorhidrato de metformina contenida en la segunda parte es 1:5 - 1:400.

8. La preparación sólida tal y como se describe en la reivindicación 2,
20 caracterizada porque el aditivo es celulosa.

9. Una preparación sólida obtenida por moldeado por compresión de una mezcla del primer y el segundo gránulos siguientes:

primer gránulo: un gránulo que comprende 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-
25 3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo o una de sus sales y está sustancialmente libre de clorhidrato de metformina

segundo gránulo: un gránulo que comprende clorhidrato de metformina y

está sustancialmente libre de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo y una de sus sales.

10. La preparación sólida tal y como se describe en la reivindicación 9,
5 caracterizada porque la proporción del contenido del primer gránulo con un tamaño de partícula de menos de 150 μm respecto de la cantidad total del primer gránulo es no menos de aproximadamente 20% en peso,

la proporción del contenido del primer gránulo con un tamaño de partícula de no menos de 250 μm respecto de la cantidad total del primer gránulo es no más
10 de aproximadamente 50% en peso,

la proporción del contenido del segundo gránulo con un tamaño de partícula de menos de 150 μm respecto de la cantidad total del segundo gránulo es no menos de aproximadamente 20% en peso, y

la proporción del contenido del segundo gránulo con un tamaño de partícula
15 de no menos de 250 μm respecto de la cantidad total del segundo gránulo es no más de aproximadamente 50% en peso.

11. La preparación sólida tal y como se describe en la reivindicación 10,
caracterizada porque la relación de peso de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-
20 dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo o una de sus sales contenidos en el primer gránulo y clorhidrato de metformina contenido en el segundo gránulo es 1:5 - 1:400.

12. Una preparación sólida caracterizada porque comprende el núcleo y la
25 cubierta siguientes:

núcleo: un núcleo que comprende clorhidrato de metformina y está sustancialmente libre de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-

72
88
89

dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-benzonitrilo y una de sus sales, y

cubierta: una cubierta que comprende 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo o una de sus sales y está sustancialmente libre de clorhidrato de metformina, o

5 núcleo: un núcleo que comprende 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo o una de sus sales y está sustancialmente libre de clorhidrato de metformina, y

cubierta: una cubierta que comprende clorhidrato de metformina y está sustancialmente libre de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo y una de sus sales.

10

13. La preparación sólida tal y como se describe en la reivindicación 12, donde una capa intermedia es formada entre dicho núcleo y dicha cubierta, o donde dicha cubierta se forma por recubrimiento por pulverización, o donde dicha cubierta se forma por compresión.

15

14. Una preparación sólida caracterizada porque comprende la primera y la segunda capa siguientes:

primera capa: una capa que comprende 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo o una de sus sales y sustancialmente libre de clorhidrato de metformina

20

segunda capa: una capa que comprende clorhidrato de metformina y está sustancialmente libre de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo y una de sus sales.

25

15. La preparación sólida tal y como se describe en la reivindicación 14, caracterizada porque además comprende una capa intermedia entre dicha primera

capa y dicha segunda capa.

16. Una preparación sólida caracterizada porque comprende 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo

o una de sus sales, y clorhidrato de metformina, que muestra cada relación de área de pico definida abajo de las sustancias relacionadas RS1 a RS6 definidas abajo en no más de 0.5% por análisis de cromatografía líquida de alta resolución en las siguientes condiciones después de un mes de conservación a temperatura 40°C; humedad 22% de HR, 33% de HR, 44% de HR o 57% de HR; estado abierto:

[condiciones de análisis de cromatografía líquida de alta resolución]

(1) columna: Zorbax SB-CN, 5 µm, diámetro interno 4.6 mm × 25 cm (fabricado por Agilent)

(2) fase móvil:

fase móvil A: agua purificada/acetonitrilo/ácido trifluoroacético = 1900/100/1 (relación de volumen)

fase móvil B: agua purificada/acetonitrilo/ácido trifluoroacético = 100/1900/1 (relación de volumen)

(3) programa de gradiente de elución:

de 0 min a 30 min: 99/1 (fase móvil A/fase móvil B) a 75/25 (fase móvil A/fase móvil B)

de 30 min a 50 min: 75/25 (fase móvil A/fase móvil B) a 10/90 (fase móvil A/fase móvil B)

de 50 min a 51 min: 10/90 (fase móvil A/fase móvil B) a 99/1 (fase móvil A/fase móvil B)

de 51 min a 60 min: 99/1 (fase móvil A/fase móvil B) (constante)

(4) velocidad de flujo: 1 ml/min

(5) detector: UV 278 nm

(6) temperatura de la muestra: aproximadamente 3°C - aproximadamente 10°C

(7) temperatura de la columna: aproximadamente 20°C - aproximadamente

5 30°C

[sustancias relacionadas RS1 - RS6]

las sustancias relacionadas RS1 - RS6 se derivan de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo o una de sus sales, y muestran un tiempo de elución relativo de $0.60 \pm 10\%$, $1.08 \pm 10\%$, $1.30 \pm 10\%$, $1.49 \pm 10\%$, $1.52 \pm 10\%$ y $1.62 \pm 10\%$, respectivamente, cuando el tiempo de elución de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo es 1.00. por análisis de cromatografía líquida de alta resolución en las condiciones mencionadas anteriormente,

[relación del área del pico]

15 la relación del área del pico muestra la relación de cada área del pico con respecto al área del pico en un contenido asumido de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo como 100. en un cromatógrafo por análisis de cromatografía líquida de alta resolución en las condiciones mencionadas anteriormente.

20

17. Una preparación sólida caracterizada porque comprende 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo o una de sus sales, y clorhidrato de metformina, en donde 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo o una de sus sales está físicamente separada de clorhidrato de metformina.

25

18. Una preparación sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17,

caracterizada porque es un fármaco profiláctico o terapéutico para diabetes u obesidad.

19. Un método de estabilizar 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo o una de sus sales en una
5 preparación sólida caracterizada porque comprende 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo o una de sus sales, clorhidrato de metformina y un aditivo, que comprende la separación física de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-
10 pirimidinil]metil]benzonitrilo o una de sus sales del clorhidrato de metformina mediante el aditivo.

20. Un método para producir una preparación sólida, caracterizado porque comprende una etapa de mezcla de los siguientes primer gránulo, segundo
15 gránulo y aditivo y moldeado por compresión de la mezcla:

primer gránulo: un gránulo que comprende 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo o una de sus sales
y está sustancialmente libre de clorhidrato de metformina

segundo gránulo: un gránulo que comprende clorhidrato de metformina y
20 está sustancialmente libre de 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo y una de sus sales.

RESUMEN

La presente invención proporciona una preparación sólida que contiene el compuesto (I) [el compuesto (I) es como se define en la memoria descriptiva] o

5 una de sus sales, y clorhidrato de metformina, que es útil como fármaco terapéutico para diabetes y similares y superior en la estabilidad de preservación.

Una preparación sólida que tiene una primera parte y una segunda parte: una primera parte: una parte que contiene un compuesto (I) o una de sus sales y está sustancialmente libre de clorhidrato de metformina; una segunda parte: una parte
10 que contiene clorhidrato de metformina y está sustancialmente libre del compuesto (I) y una de sus sales

15

20

SGD\SGD\ID-238012\WPC14656

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 3 - COLOMBIA

179

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Fe

C

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

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

14656
08085

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el 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, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

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

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

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.

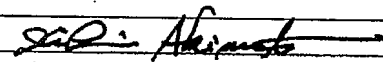
the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by
representatives without a power of attorney.

78
9A
as

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

en/in Osaka, Japan

por/by



Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.

Signature

Executive Director

Member of the Board, General Manager,

Intellectual Property Dept.

Authorized Signing Officer



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by Kiyoomi FUJITA

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

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

Certified

5. at Osaka

6. DEC. 17. 2004

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 04149

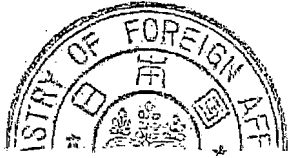
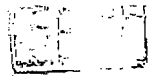
9. Seal/stamp:



10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs



大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成16年第 334 号

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

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 16 年 12 月 14 日

大阪市西区江戸堀1丁目10番8号 (帝人殖産ビル内)

公証人 藤田清臣 役場において

大阪法務局所属

公証人

藤田清臣



REGISTER NUMBER 334 /2004

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

Dated this 14th day of December, 2004

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

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



総第 3603 号



証 明

大阪法務局所属公証人 藤田清臣

平成 16 年 12 月 14 日付

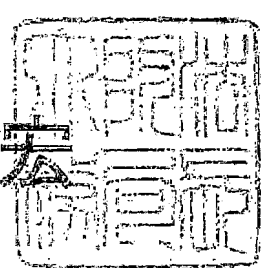
平成 16 年 登簿 第 334 号

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

平成 16 年 12 月 17 日

平成 年 月 日

大阪法務局長 梅津和宏



CERTIFICATE

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

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.
FAX: (06) 6944-6248 TEL: (06) 6944-6242-6411
URL: <http://www.osaka.cci.or.jp/>

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

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

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

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

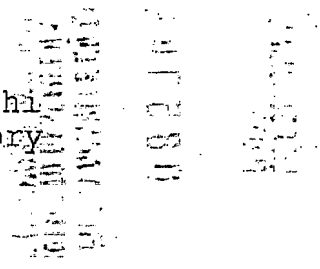
Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry



Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory



A 0000140

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL IFUC

2005 FEB -4 A 12:33

JOS
JEFE DE RELACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

OFICINA DE RELACIONES
EXTERIORES

2005 FEB -4

085749

OTRO
CADA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

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

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

Firma del Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US\$23.00

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario

94
422
83

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

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

Firma Ilegible

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

REGISTRO NÚMERO 334 / 2004

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

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

100
404
84

Firma ilegible

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

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

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

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: **JAPÓN**

Este documento público

2. ha sido firmado por **Kiyoomi FUJITA**

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

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

102
85

Certificado

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

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS

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

9. Sello/estampilla

10. Firma: MINISTERIO DE JUSTICIA



Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

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

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA

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

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

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

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

Número de Membresía: KT-01-00080

NO SE ASUME
VERACIDAD DEL TEXTO

LMA FEB - 8 P 2:39

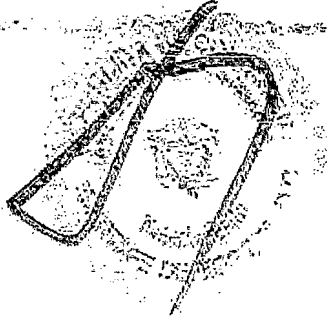
ucs
NIVELIZACIONES
PROUTAD.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

3133911

Diego Varela
CITA PARA APARELER EL
DOCUMENTO DESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEPTO DEL CIRCULO DE SANTO
ALCAZAR MARCO DOMESTIC QUELADY FERRAZ
Diego Ferraz
2089
ORDENADO POR LA LEY 15.000 DE 1992 DA POR
EL CIRCULO EN ESTABLECER
SANTO 15 FEB 2005



7075
86

La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

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

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

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

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

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

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.

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

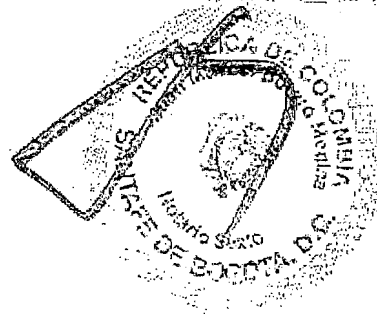
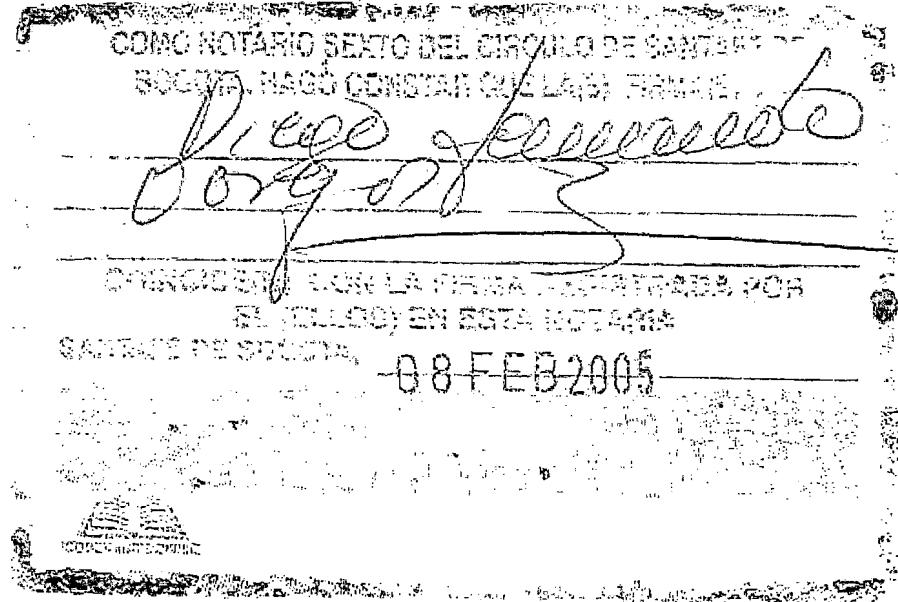
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395
Diego Vargas
CUSTODIA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPESA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB 08 P 2:40

WCS
Jefe de Legalizaciones
BUENOS AIRES



404
87

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

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

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Poder conferido el : 14/12/2004

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

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

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **05 NOV 2009**
 Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Comparado(aron) *Emilio Gómez*
Williamson Luz Clemente
Enrique de Paz
 Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
438019 *EP 31990*
85456344 *EP 23555*
 y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Gómez
Luz Clemente de Paz



1088

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0025001
		Bogotá D.C., Marzo 13 de 2013 - 07:46:49

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	196856321	12/03/2013	22.941.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
			\$450.000.00
=====			

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-019989- -00011-0000
Fecha: 2013-03-18 16:54:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 89

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 13-053683- -00000-0000
Fecha: 2013-03-18 16:54:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

0010: 14606-841-108-7.

89

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0026020
		Bogotá D.C., Marzo 15 de 2013 - 11:51:41

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

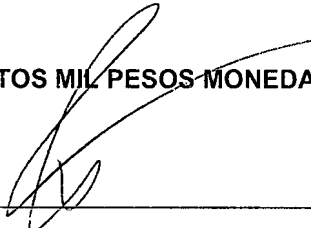
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	24955	13/03/2013		50.000.00
RECIBO DE CA	999999999	24975	13/03/2013		125.000.00
RECIBO DE CA	999999999	24976	13/03/2013		125.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	300.000.00	300.000.00
			\$300.000.00

SON: **TRESCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-053683- -00000-0000

Fecha: 2013-03-18 16:54:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

COLO: 14656-841-1087.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-019969- -00011-0000

Fecha: 2013-03-18 16:54:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 89